

Eozinofilik Özofajit: Patogenez ve Riskli Gruplar

Eozinofilik özofajit (EÖ), kronik, immün aracılı, Özofagusa lokalize eozinofillerden zengin inflamasyon ile belirlenen ve özofagusta fonksiyon bozucu semptomlara neden olan bir hastalıktır (1). EÖ, günümüzde kronik ve tekrarlayan özofajiyal semptomların gastroözofajiyal reflü hastalığından sonra ikinci sırada, disfaji ve özofagusa besin takılması semptomlarının ise çocuk, adolesan ve erişkin yaş grubunda en sık sebebidir (2,3). Kuzey Amerika ve Avrupa’da hastalığın prevalansı 2000 kişide 1-2 olarak tanımlanmaktadır (4). Son 20 yılda yapılan araştırmalarla, hastalık ile ilgili bilinenler önemli derecede artış göstermiştir.

EÖ patogenezinde, temel olarak, özofagus epitelinde bariyer bozukluğu ve permeabilite artışı ile besin alerjenleri ve mikrobiyaya ile daha çok temas eden bir immün sistem, epitel hücrelerden salgılanan TSLP ile antijen prezente eden hücrelerin Tip-2 immün yanıt oluşturacak şekilde evrilmesi ve Th-2 hücrelerden salgılanan IL-4, IL-5 ve IL-13 ve bu sitokinlerin etkileri sonucu özofagus dokusunda lokalize Tip-2 immün yanıt meydana gelmesi sayılabilir. IL-13 etkisiyle özofagus mukozasına spesifik bir proteaz olan CAPN 14 aktive olur ve DSG1 gibi epitel bariyer proteinlerinin düzeyi azalır. IL-5 etkisiyle eozinofil üretimi ve eozinofillerin dokuya migrasyonu artar ve özofagus mukoza ve submukozasında eozinofillerden zengin bir inflamasyon olur. Bu inflamasyonda aynı zamanda sayıca artmış mast, Th2 ve iNKT’i hücreler bulunur. Mast hücreleri ve eozinofillerden salgılanan $TGF\beta_1$, MBP, EDN gibi mediyatörlerin etkisiyle epitelyal-mezenkimal değişim gerçekleşir; subepitelyal kollajen ve ekstraselüler matriks birikimiyle özofagus dokusunda fibrozisi de içeren remodeling meydana gelir. Bu bulgular hastalığa ilişkin semptomlara yol açar (5).

EÖ, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte oluşturduğu fakat çevresel nedenlerin genetik faktörlerden daha etkili olduğu bir hastalıktır. EÖ’ye genetik yakınlık oluşturan en önemli gen lokusları 2p13’ta bulunan CAPN14 (en çok genetik yakınlık oluşturduğu düşünülen) ve 5q22’deki TSLP genleridir (6). Tanımlanan genetik yakınlık lokuslarının EÖ’nün ortaya çıkmasına orta derecede katkı sağladığı, perinatal ve neonatal/süt çocukluğu dönemindeki çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasını belirleyen esas faktörler olduğu düşünülmektedir. EÖ’nün konordansı monozygotik ikizlerde %41 iken, dizigotiklerde %22, kardeşlerde ise %2.4 olarak bildirilmiştir. Birbirine ancak kardeş kadar benzeyen dizigotiklerde kardeşlere göre daha sık birliktelik görülmesi, çevresel faktörlerin hastalığın patogenezindeki önemini göstermektedir (7). Çevresel risk faktörleri arasında gebelik sırasında annede ateş, preterm ve sezaryan doğum, erken çocuklukta antibiyotik maruziyeti, anne sütü ile beslenmeme sayılırken, evde evcil hayvan bulunması koruyucu olarak düşünülmektedir (8). Çevresel risk faktörleri ile ilgili bilgiler az sayıda vaka-kontrol çalışmasından elde edilmiştir ve bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (6).

EÖ'nün diğer atopik hastalıklar ile birlikteliği sıktır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, EÖ, çocuklarda alerjik yürüyüş sırasında alerjik rinit ile benzer zamanlarda ortaya çıkan 5. atopik hastalık olarak tanımlanmıştır (9). EÖ açısından riskli gruplar, diğer atopik hastalıkları olan bireyler dışında, besin ile oral immünoterapi, polen ile sublingual immünoterapi alan kişiler, bazı genetik hastalıklar (Hiper IgE sendromları, Ehlers-Danlos Sendromunun hipermobilité ile seyreden alt grubu, ERBIN eksikliği gibi)'dır (6). EÖ'in Çölyak hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile daha sık görüldüğünü bildirilen bazı yayınlar yanında, bunun tersini savunan çalışmalarda da mevcuttur (10).

Kaynaklar:

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J* 2017;5(3):335-58.
2. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38(1):109-16.
3. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vögtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124(33):1419-29.
4. Arias A, Pérez-Martínez I, Tenías JM, et al. Systematic review with meta- analysis: The incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(1):3- 15.
5. Molecular basis and cellular mechanisms of eosinophilic esophagitis for the clinical practice. *Exper Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13(2):99-117.
6. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rotherberg ME. *Gastroenterology* 2018;154(2):333-345.
7. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(5):1084-1092.
8. Jensen TE; Evan Ds, Environmental factors and eosinophilic esophagitis *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:32-40.
9. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(5):1528-1533.
10. Fahey LM, Chandramouleeswaran PM, Guan S, Benitez AJ, Furuta GT, Aceves SS, Wang ML, Liacouras CA, Muir AB, Sleiman PM, Hakonarson H, Spergel JM, Cianferoni A. Food allergen triggers are increased in children with the TSLP risk allele and eosinophilic esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(3):139.

- 11.
- 12.