

Gastritisek és gastropathiák

Mihály Emese dr.¹ ■ Micsik Tamás dr.² ■ Juhász Márk dr.¹
Hersényi László dr.¹ ■ Tulassay Zsolt dr.^{1, 3}

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

¹II. Belgyógyászati Klinika, ²I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

³MTA–SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A gyomornyálkahártya károsító hatásokra bekövetkező eltérései különböző morfológiai és klinikai tüneteket okoznak. Az eltérések változatos szempontok szerint osztályozhatók. Az áttekintést nehezíti, hogy azonos kóros hatások különböző, eltérő noxiák pedig hasonló jellegű elváltozásokat okozhatnak. A gyomornyálkahártyában megjelenő kóros folyamatok pontosabb megismerése az ismeretek újragondolását igényli. A szerzők a gastritisek és a gastropathiák meghatározására, osztályozására és jellemzőinek bemutatására tesznek kísérletet. A gastritis szövettani meghatározás, amely a nyálkahártya gyulladását jelöli. Az akut gastritist fertőzések okozzák. Az idült gastritis két legfontosabb formája az autoimmun eredetű metaplasztikus atrophias gastritis és a *Helicobacter pylori* okozta krónikus gyulladás. A gastropathia a nyálkahártya különböző szerkezeti eltéréseinek megnevezése, amelyekben a gyulladási jelek igen mérsékelt, másodlagos eltérésként jelennek meg. A gastropathiák az eltérést kiváltó kóros hatás, a megjelenés jellege és a kialakulás módja alapján 4 csoportba oszthatók. Elkülönítésük a különböző kezelési mód és az eltérő kórjelzés miatt fontos patológiai és klinikai feladat Orv. Hetil., 2014, 155(2), 43–61.

Kulcsszavak: gastritis, autoimmun atrophias gastritis, *Helicobacter pylori* fertőzés, gastropathiák

Gastritis and gastropathy

Alterations of the stomach mucosa in response to different adverse effects result in various morphological and clinical symptoms. Gastric mucosa alterations can be classified on the bases of diverse viewpoints. It makes this overview difficult, that identical toxic effects may cause different mucosal changes and different toxic agents may produce similar mucosal appearance. The more accurate understanding of the pathological processes which develop in the stomach mucosa needs reconsideration. The authors make an attempt to define gastritis and gastropathy in order to classify and present their features. Gastritis is a histological definition indicating mucosal inflammation. Acute gastritis is caused by infections. The two most important forms of chronic gastritis are metaplastic atrophic gastritis with an autoimmune origin and *Helicobacter pylori* inflammation. Gastropathy is the name of different structural alterations of the mucosa. Its most important feature is the paucity of inflammatory signs. Gastropathies can be divided into 4 categories based on the nature of the underlying pathological effect, on its morphological appearance and the way of the development. Differential diagnosis is an important pathological and clinical task because different treatment methods and prognosis.

Keywords: gastritis, autoimmune atrophic gastritis, *Helicobacter pylori* infection, gastropathy

Mihály, E., Micsik, T., Juhász, M., Hersényi, L., Tulassay, Zs. (2014). [Gastritis and gastropathy]. Orv. Hetil., 155(2), 43–61.

(Beérkezett: 2013. november 8.; elfogadva: 2013. november 21.)

Rövidítések

AIDS = szerzett immunhiány szindróma; AMAG = autoimmun metaplasztikus atrophias gastritis; CMV = cytomegalovírus; DCAG = diffúz corpus atrophias gastritis; ECL = enterochromaffin-like; EBV = Epstein–Barr-vírus; HD5 = humán defenzin 5; GAVE = gastric antral vascular ectasia; GVHD = graft versus host betegség; HH = *Helicobacter heilmannii*; Hp = *Helicobacter pylori*; IDDM = inzulindependens diabetes

mellitus; IM = intestinalis metaplasia; EGFR = epidermalis növekedési faktor jelfogó; MAG = multifokális atrophias gastritis; MALT = mucosa-associated lymphoid tissue; mikro-NET = mikro neuroendokrin tumor; NSAID = nem szteroid gyulladásgátló; OLGA = Operative Link on Gastritis Assessment; PDGF = trombocytarendetű növekedési tényező; PhG = phlegmonosus gastritis; PPI = protonpumpagátló; PTEN = foszfátáz- és tenzinhomológ; TNF- α = tumornekrózis-faktor- α

A gastritis mind a közbeszédben, mind pedig az orvosi nyelvben egyaránt gyakran használt elnevezés. A megjelölés tartalmáról azonban nincs egységes felfogás, sőt a különböző orvosi szakterületek is gyakran más-más jelenségek leírására használják. A különböző értelmezésekkel összefüggő tanácsalanságot tükrözi az is, hogy a gastritisek osztályozására eddig közel 200 próbálkozás történt.

A gyomornyálkahártyában kialakuló kóros folyamatok patológiai részleteinek pontosabb megismerése, új jelenségek felderítése, azok klinikai jelentőségének értékelése időről időre a gastritis megjelölés és az ahhoz társuló ismeretek áttekintését, újragondolását igénylik. Az összefoglaló erre az áttekintésre tesz kísérletet.

Meghatározás

A *gastritis* kórismét a betegek, a klinikusok, az endoszkópiával foglalkozók, a szövettani vizsgálatot végzők különbözőképpen értelmezik. A betegek és a klinikai orvoslással foglalkozók egy része változatos, átmeneti hasi tünetek, epigastriális fájdalom, hányinger, hányás, dyspepsia megjelölésére használják. Az endoszkópiával foglalkozók egy része makroszkópos eltérések, erythema, erózió megjelenésével hozza összefüggésbe, míg a patológiai szemlélet szövettanilag kimutatható gyulladésként határozza meg.

A széles körben elterjedt, szerzeágazó felfogás és értelmezés ellenére az emésztőrendszeri betegségekkel foglalkozók ma már egyetértenek abban, hogy a gastritis szövettani megjelölés és a gyomornyálkahártya szövettannal igazolt gyulladását jelenti [1]. A meghatározás tehát kórszövettani feltételeken alapuló gyulladással állapotot és nem betegséget jelöl. Az esetek jelentős részében a szövettani eltérés nem jár klinikai tünettel és nincs közvetlen összefüggés a mikroszkóppal kimutatható gyulladás és a beteg esetleges panaszai között. A szövettani és endoszkópos jelek közötti kapcsolat is csekély. A betegek többsége, akikben szövettani gastritis mutatható ki, tünetmentes, és a gasztroszkópos lelet is normális, szabályos. A gastritisnek tehát nincs jellegzetes klinikai képe. Az endoszkóppal látható erythema, erozív folyamatok vagy hyperplasiás eltérések nem a gastritis makroszkópos megjelenési formái.

Korábban a gastritis kórisme fogalomkörébe olyan elváltozásokat is besoroltak, amelyekben a gyomornyálkahártya szerkezeti eltérései kimutathatók voltak ugyan, a gyulladással azonban mérsékeltek voltak vagy teljesen hiányoztak. A szövettani eltérések a mirigyekben, a lamina propriában és az érrendszerben találhatóak, keletkezésükben számos tényező szerepe vehető fel (pl.: gyógyszerek, a gyomor keringési zavarai stb.) és klinikai tünetekkel is járnak. Ezeket az eltéréseket összefoglalóan *gastropathiának* nevezzük. A gastropathiák megkülönböztetése részben kóroki, részben morfológiai szempontok alapján történik. Ennek alapján reaktív (ké-

1. táblázat | A gastropathiák formái

Típus	Okok
Reaktív (kémiai) gastropathia	NSAID, aszpirin Eperreflux Alkohol Irradiáció
Haemorrhagiás gastropathia	Fizikai terhelés Ischaemia Időskor
Vascularis gastropathia	Gyomor-antrum értágulat (vascularis ectasia, GAVE) Portalis hypertensio
Hypertrophiás gastropathia	Menetrier-kór Zollinger–Ellison-szindróma

2. táblázat | A gastritisek osztályozásának szempontjai

Időtartam	– Akut – Idült
Szövettani jelek	– Aktivitás – Atrophiás – Nem atrophiás – Metaplasia – Különleges formák
Anatómiai megjelenés	– Antrum – Corpus – Többgócú – Pangastritis
Kóreredet	– Fertőzés – Autoimmun folyamat – Szisztémás betegségek

miai), haemorrhagiás, vascularis, valamint hypertrophiás gastropathia különíthető el [2] (*1. táblázat*).

A gyomornyálkahártya szövettani eltérései tehát gyulladással szövettani képpel járó *gastritisekre* és kevésbé gyulladással reakcióval, mint inkább különböző szerkezeti eltérésekkel jellemezhető *gastropathiákra* különíthetők el.

Osztályozás és kórisme

A gastritisek osztályozása több szempont alapján történhet. Ezekben a szempontokban a szövettani jegyek értékelése az elsődleges, az osztályozás alapja lehet azonban a gyulladás időtartama, anatómiai helye, kóreredete egyaránt. A gastritisek osztályozásának szempontjait a *2. táblázat* foglalja össze.

A különböző osztályozások között párhuzamoságok, átfedések is vannak [3]. Így például a fertőzés okozta gastritis akut és idült egyaránt lehet, az atrophia pedig a corpusban homogénebb, az egész gyomorban pedig többgócúan is kialakulhat. Ugyanaz a kóroki tényező (pl. alkohol, gyógyszer stb.) akut és idült gastropathiát egyaránt okozhat. A *Helicobacter pylori* fertőzés antrumpredomináns formája nem jár atrophiával, a pangastritis forma viszont atrophiát okoz. Utóbbi for-

3. táblázat | A gastritisek áttekintő osztályozása

I. Akut fertőzőes gastritisek
– Helicobacter pylori
– Egyéb baktériumok
– Vírusok
– Paraziták
– Gombák
II. Idült gastritisek
– Autoimmun atrophias gastritis („A” típus)
– Helicobacter pylori gastritis („B” típus)
III. Idült gastritis egyéb formái
– Egyéb fertőzések okozta gastritis
– Granulomatous gastritis
– Lymphocytás gastritis
– Kollagén gastritis
– Eosinophil gastritis
– Gastritis cystica profunda
– GVH-gastritis
– Allergiás eredetű gastritis

mánál az atrophia kialakulásában autoimmun folyamat, genetikai tényezők és környezeti hatások egyaránt szerepet játszhatnak.

A gastritisek és gastropathiák áttekintésében az ún. módosított Sidney-osztályozás vált leginkább elterjedt [4]. Ez a rendszer a morfológiai és a kóroki tényezőket tekinti elsődlegesnek. Hibája az, amely a különböző besorolások általános jellemzője: az egymástól független változók és jellegzetességek nem egyszerűsíthetők/egységesíthetők olyan rendszerbe, amely minden esetben érvényes marad. Hátránya például az, hogy a gyulladással és a szerkezeti változással járó nem gyulladással elterjedéseket helyenként azonos rendszerben mutatja be, a klinikai tüneteket és az időtartam különbözőségeit nem jeleníti meg. A besorolás szempontjaiban a kóroki és morfológiai jegyek keverednek, kizárólagos rendezőelv nem valósul meg.

Az újabb gastritisosztályozás, a szövettani alapú OLGA rendszer (Operative Link on Gastritis Assessment) kórjelési és kezelési szempontok bevonására is kísérletet tesz [5]. A gyomornyálkahártya atrophiaja a gyulladás előrehaladásának (progresszió) és a rosszindulatú átalakulás kockázatának fontos jelzője. Az OLGA-osztályozás az atrophiat helyezi előtérbe, annak mértékét és elhelyezkedését vizsgálja és hasonlítja össze pontrendszer segítségével. Ennek alapján 4 stádiumot határoz meg. A különböző súlyosságú és kiterjedésű atrophia eltérő klinikai-biológiai állapotot jelez, amely változó carcinomakockázattal jár [6].

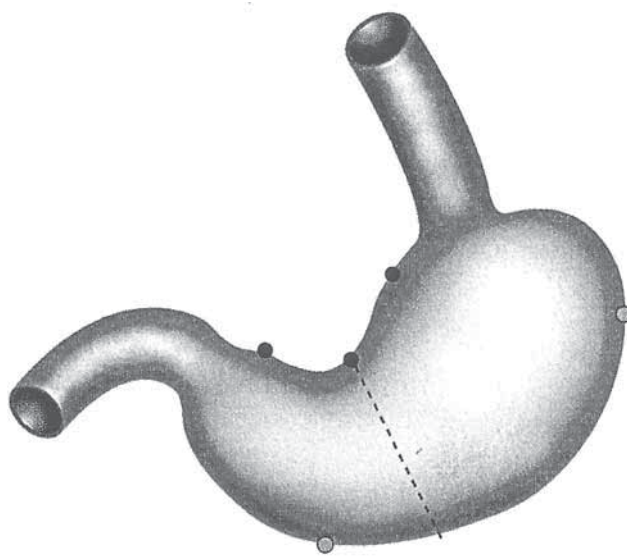
A gastropathiák osztályozása döntően a kóreredit alapján történik.

A gastritisek és gastropathiák didaktikus bemutatása összetett feladat. Összefoglalónkban a módosított Sidney-osztályozást is figyelembe véve, több tényező mérlegelésével kialakított rendszer szerint kínálunk áttekintést (3. táblázat).

A gastritisek és gastropathiák szövettani vizsgálata

A gastritis kórisméje a szövettani vizsgálaton alapul. Az eltérések különböző elhelyezkedése, nem egyenletes megjelenése és kiterjedtsége mellett elsősorban a különböző biopsziás helyek változó kórjelző értéke, adattartalma miatt a gasztroszkópia során a gyomor különböző helyeiről szükséges szövettani mintát venni. Mind a módosított Sidney–Houston-osztályozás, mind pedig az OLGA rendszer legalább 5 meghatározott biopsziás helyet jelöl meg [5] (1. ábra). Ezek a következők: antrum (nyákot elválasztó mucosa) kis- és nagygörbület, az incisura kisgörbület (a Helicobacter pylori kimutatásának legalkalmasabb helye) és a corpus kis- és nagygörbület. Az atrophias-metaplasias változások az incisura angularis területén fordulnak elő legkorábban. A corpus proximalis részének elülső és hátsó falából (oxyntic mucosa) vett minta különösen alkalmas az autoimmun metaplasias atrophias gastritis kimutatására. Az antrumból és corpusból vett minták együttes értékelése segít a környezeti/szerzett és autoimmun atrophias gastritis elkülönítésében.

A szövettani megítélés alapfeltétele az, hogy a minták jól orientáltak, megfelelően nagyok legyenek, hogy a nyálkahártya felszínéről és a lamina muscularis mucosaeról is elegendő információt szolgáltatassanak. A patológiai jellemzők különbözők lehetnek: atrophia, metaplasia, Helicobacter pylori fertőzés (Hp), neutrofil sejtes, illetve mononukleáris beszűrődés egyaránt előfordul, amelyeket standardizált vizuális skála alapján értékelhetünk. A gastritisekben és gastropathiákban különböző szövettani eltérések alakulhatnak ki, amelyek egymással párhuzamosan is megjelenhetnek [7]. Az alapvető szövettani eltérések a következők:



1. ábra

A gyomornyálkahártyából végzett biopszia ajánlott helyei: antrum (kis- és nagygörbület), corpus (kis- és nagygörbület), incisura

Az epithelialis sejtek károsodása

A felszíni *epithelialis sejtek károsodása* minden gastritis-formánál megfigyelhető, de legjellemzőbb reakcióként a Hp-gastritisnél és a kémiai (epe, alkohol, nem szteroid gyulladásgátló) gastropathiánál jelentkezik. Hp-fertőzésnél a baktérium VacA és CagA fehérjéi, az ureáz és az ammónia közvetlen károsító hatású a sejtekre, míg a baktérium okozta thrombocytæredetű növekedési tényező (PDGF-)felszabadulás a vérlemezkék összecsapódását és thrombosisképződést okoz. Ezek a mikrokeringés és következményesen az epithelialis felszín épségének ischaemiás károsodásához vezetnek. Epés reflux esetén a károsodás a nedvben lévő enzimek, epesavak közvetlen károsító hatásaként, míg nem szteroid gyulladásgátló (NSAID-) kezelésnél a prosztaglandinok szintézisének csökkenése következtében alakul ki. A károsodás eredetétől függetlenül a folyamat az epithelsejtek necrosisával, eróziók megjelenésével járhat. Ezek kis lapos foltokként is megjelenhetnek, de a krónikus jellegű károsodásban (Hp) a környező regeneráció miatt kiemelkedővé is válhatnak. Az ún. eosinophil necrosis gyógyszerkárosodásra jellemző. A sejtek enyhébb károsodásakor a nyáktermelés csökkenése mellett a sejtek lapossá válnak és egysejtes mikroeróziók észlelhetők.

Foveolaris hyperplasia

A foveolaris hyperplasia a sejt- és nyálkahártya-károsodás következményeként kialakuló reaktív elváltozás, ami a nyálkahártya fokozott regenerációjára utal. Az enyhébb esetek megítélésében a felszínes mirigyjáratok kanyargóssá válása és egy metszetben négy-nél többszöri keresztmetszetének megjelenése lehet segítségünkre. Hyperchrom magok és mitotikus alakok is gyakoribbak, a sejtek érése is károsodott (nyáktermelés csökkenése, magasabb mag/citoplazma arány, köbös sejtek). Ez a reakció az epés refluxra, NSAID-hatásra jellemző. Kifejezett foveolaris hyperplasia láttán tehát elsősorban reaktív/kémiai gastropathiára kell gondolnunk.

Hyperaemia és oedema

A lamina propria hyperaemiája és oedemája leginkább refluxgastritisre jellemző, és kiváltó oka általában a hízósejtek degranulációja. A visszaáramló folyadékban lévő bilirubin koncentrációja párhuzamos a hyperaemia súlyosságával. Ha azonban lobsejtes beszűrődés is kíséri, az már inkább Hp-fertőzésre utal.

Leukocytás beszűrődés

Neutrophil leukocytás beszűrődés a gyulladás aktivitására utal, amelynek kiváltásában a Hp-fertőzés a leggyakoribb ok. Hp-fertőzésben a noninvazív baktériumokból felszabaduló *porinok* a fő kemotaktikus molekulák, amelyek a granulocytákat a lamina proprián keresztül az

epithelsejtek közé és a foveolák lumenébe vonzzák és ott microabscessusokat és gyulladással exsudatumot képezhetnek. Hp-fertőzésben a neutrophil leukocyták az intestinalis metaplasziát mutató részeket megkímélik, illetve sikeres eradikáció után gyorsan eltűnnek, vagyis igen jó fokmérői a Hp-eradikáció sikerességének.

A lamina propria enyhe *eosinophil leukocytás* beszűrődése rosszabb higiénés viszonyok között élő emberek gyomrában gyakoribb. Számuk növekedése azonban gastroenteritisre vagy eosinophil gastritisre utal. Az eosinophil leukocyták féregfertőzésre vagy granulomatosus elváltozásokra is jellemzőek.

Mononukleáris sejt (lymphoplasmocytás vagy gömbsejtes) beszűrődés enyhe formában ép gyomorban is előfordul, de megoszlásában jelentősek a geográfai különbségek. A gastritis kórisméjéhez a lamina propriában 5 vagy annál több mononukleáris sejtől álló cluster jelenléte szükséges. Ép gyomorban az epitheliumban lymphocytá nem fordul elő. A lamina propria felső részében látható gömbsejtes beszűrődés különböző károsító hatásokra aspecifikusan jelenik meg. Az idült Hp-fertőzésre a lamina propria gömbsejtes, cozinofil sejt és hízósejtes beszűrődése a jellemző. Ha a lobsejtek a felszínt és a foveolákat szűrik be, akkor elsősorban lymphocytás gastritisre kell gondolnunk. Autoimmun gastritisre a mucosa mélyebb részeit, az oxynticus mirigyeket is elérő diffúz lymphoplasmocytás beszűrődés jellemző.

Lymphoid aggregátum

Kicsiny, a lamina muscularis mucosae környezetében elhelyezkedő lymphoid aggregátumok az ép corpusnyálkahártyában is megjelenhetnek. A centrum germinativumokkal bíró szekunder lymphoid tüszők a Hp-fertőzés jellegzetességei. Ez fiatal korban kifejezettebb, a nyálkahártyának esetenként nodularis jelleget adhat (*gastritis follicularis*). Makacs fertőzésekben a nyiroktüszők kiterjedtté válnak, lymphoepithelialis károsodás is megjelenhet, amely MALT-lymphoma gyanúját is keltheti.

Atrophia

Az atrophia a gyomornyálkahártyában a mirigyállomány csökkenését jelenti, bár egyes értelmezésekben ezt elsősorban az oxynticus sejtek megfogyatkozására használják. Gyulladás után a nyálkahártya regenerációja tökéletes lehet, de visszatérő károsító hatásokhoz a nyálkahártya alkalmazkodik és a regeneráció során a mirigyeket más sejtek, fibroblastok, extracelluláris mátrix helyettesítheti. Másfajta alkalmazkodási mód a mirigyek átalakulása, metaplasziája (pseudopyloricus és intestinalis metaplasia). Az atrophia az autoimmun gastritisben a legsúlyosabb, de idült Hp-gastritisre is jellemző lehet. Az atrophia mértékének megállapítására háromosztatú skála javasolt, de legfontosabb a metaplasztikus (másfajta mirigyek jelennek meg) és nem metaplasz-

tikus (kevesebb, de eredeti mirigy a fibroticus/vékonyabb mucosában) formák elkülönítése.

Intestinalis metaplasia

Intestinalis metaplasziában (IM) a gyomor nyálkahártyában, a foveolák helyén elsősorban vékonybél típusú sejtek (savas kehelysejtek, cuticularis abszorptív enterocyták és Paneth-sejtek) jelennek meg. Komplet (I. típusú) intestinalis metaplasziában mindegyik érett sejtféleség megtalálható, míg inkomplet intestinalis metaplasia (II. típus) esetén a sejttípusok változatos keveredése látható, illetve azon belül éretlenebb és szabálytalanabb sejtek is megjelenhetnek. A II. típust a szulfomucinok megjelenése alapján két alcsoportba oszthatjuk: csak a IIb típus tartalmaz szulfomucint. A biztos elkülönítéshez a *MUC1*, *MUC2*, *MUC5AC* és *MUC6* gének expressziója immunhisztokémiai eljárással vizsgálható. Az intestinalis metaplasia általánosan elfogadott osztályozása a gyakorlatban néha nehezen alkalmazható, mert egy mintán belül változatos keveredésük jellemző. A komplet IM nem növeli a rák kialakulásának kockázatát, míg az inkomplet (főleg a IIb) IM a rosszindulatú elfajulás kockázatát jelentősen emeli, sőt egyesek ezt már korai dysplasiának tartják. A IIb típusú IM foka összefügg a metaplasia kiterjedtségével, amelynek megjelenítésére a savas (pH = 2,5) alciankék-PAS festés alkalmas. Az IM elsősorban idült, atrophias gastritisre utal, de Hp-fertőzésben is gyakori. Ennek oka az, hogy a baktérium az intestinalis típusú sejtekhez nem tud kötődni (a szulfomucinok a bakteriális enzimekkel szemben ellenállóbbak), így a Hp-fertőzésre megjelenő IM lényegében a gazdaszervezet védekezőmechanizmusának tekinthető. Az IM csekély mértékben epés refluxban, sőt ép gyomorban is megjelenhet.

Endokrin sejtes hyperplasia

Endokrin sejtes hyperplasia az idült gastritis következményeként alakul ki és autoimmun gastritisre a legjellemzőbb. A hypo/achlorhydria miatt reaktív G-sejt hyperplasiája alakul ki, a szérumgasztrinzint nő, ami az enterokromaffin-szerű sejtek hyperplasiájához vezet. Az endokrin sejtes hyperplasia kimutatásához immunhisztokémiai eljárások használatosak (kromogranin-A, synaptophysin, CD56). Osztályozásukban megkülönböztetünk egyszerű, lineáris, micronodularis és adenomatous hyperplasiát, valamint dysplasiát és neoplasiát [8].

Interfoveolaris simaizom-hyperplasia

Normális gyomor nyálkahártyában a lamina muscularis mucosae rostjai a felszínnel párhuzamosan futnak, míg elsősorban a kémiai gastropathiákban ezek a rostok a felszínre merőlegessé válva a foveolák közé is bekúsznak.

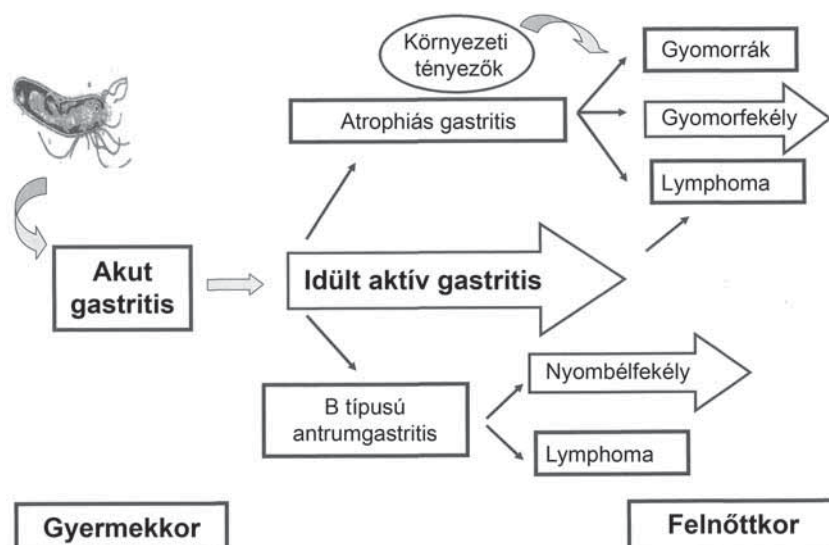
4. táblázat | Fertőzés okozta gastritiszek

Baktériumok
Helicobacter pylori
Helicobacter heilmannii
Streptococcusok
Escherichia coli
Enterobacter
Haemophilus
Staphylococcus
Proteus
Mycobacterium tuberculosis
Actinomyces israelii
Treponema pallidum
Acinetobacter
Sarcina ventriculi
Clostridium welchii
Egyéb baktérium
Vírusok
Cytomegalovirus (CMV)
Herpes simplex
Varicella-zoster
Enterovírus
Epstein-Barr-vírus (EBV)
Gombák
Candida
Histoplasma
Phycomycosis
Aspergillus
Paraziták
Cryptosporidium
Strongyloides stercoralis
Anisakis
Ascaris lumbricoides
Ancylostoma duodenale

Hasonló jelenség megfigyelhető más reaktív gastropathiában és fekélyközeli, gyulladt területeken is. Kiváltó okok közt a thrombocytaeredetű növekedési tényező (PDGF) merül fel.

Akut gastritis

A gyomor nyálkahártya heveny gyulladását fertőzések okozhatják. A különböző egyéb károsító tényezők (pl.: gyógyszer, alkohol stb.) okozta nyálkahártya-sérülésre nem elsősorban a gyulladás a jellemző, ezért ezeket akut gastropathia néven foglaljuk össze. A heveny gastritist okozó fertőzéseket a 4. táblázat szemlélteti, amelyek közül a leggyakoribb kórokozó a Helicobacter pylori (Hp). A heveny gastritis klinikai tünete a hirtelen megjelenő epigastriális fájdalom, hányinger, hányás, láz, ritkán okkult nyálkahártyavérzés. A különböző fertőző betegségekben a fertőzés jellegzetes tüneteinek a klinikai kép részeként heveny gastritis is társulhat. Ezekben az esetekben változatos klinikai megjelenési formákkal találkozhatunk, amelyekben a fertőzés jellegzetes általános tüneteinek állnak előtérben [9].



2. ábra | A *Helicobacter pylori* fertőzés természetes lefolyása a gyomorban

A heveny gastritis tüneteit és kórszövettanát kevésbé jól ismerjük, mert mintavétel ritkán történik, hiszen a betegek döntő többsége napok alatt panaszmentessé válik. Kezelés nélkül spontán gyógyulás vagy idült Hp-gastritis alakulhat ki (2. ábra).

Elsősorban immunhiányos állapotokban vírus is okozhat gastritist, amelynek felismerését a jellegzetes cytomegalovírus (CMV), Herpes-víruszárványok kimutatása segítheti az epithelialis vagy stromalis sejtekben. Vírusfertőzésben a jelentős monocytás beszűrődés akár lymphoma gyanúját is keltheti, főleg Epstein-Barr-vírus (EBV) -fertőzésben. Syphilisben változatos kép tárulhat elénk: jelentős, vegyes lobsejtes beszűrődés, granulomatosus reakció, apoptózis, mirigypusztulás. A kórokozó kimutatása a kulcs.

Phlegmonosus gastritis

A phlegmonosus gastritis (PhG) a gyomor submucosa és muscularis propria ritkán kialakuló, baktérium (sokféle, de pl. Streptococcus, Staphylococcus, Enterococcus és E. coli is) okozta heveny fertőzése, amely a nekrotizáló fasciitis gyomorban történő megjelenésének felel meg.

A phlegmonosus gastritis kialakulását jelentős mennyiségű alkoholfogyasztás, korróziót okozó anyagok, felső légúti fertőzés, szerzett immunhiány szindróma (AIDS), egyéb immunhiányos állapotok és a peritoneojugularis vénás sönt fertőződése egyaránt segítheti. Iatrogén kiváltó tényezőként ritkán fertőzött endoszkópos polypectomia és indiakékkal történő mucosafestés is szóba jön.

A klinikai tünetekre a heveny epigastriális fájdalom, peritonitis jelei, gennyes ascites keletkezése, láz, hypotensio, sokk a jellemző. A kórismét képalkotó eljárások segítik. A gyomor fala megvastagodott, oedemás, többszörös átfűrődások észlelhetők, a nyálkahártya granulált, zöldesfekete exsudatummal fedett.

Szövetteni vizsgálattal az oedemás submucosában polimorfonukleáris beszűrődés látható, számos Gram-pozitív és -negatív kórokozóval, valamint az erek thrombosisával. A mucosában kiterjedt nekrozisok alakulnak ki.

A phlegmonosus gastritis halálózása 70% körüli, amelyet sokszor a téves kórisme és a későn kezdett antibiotikus kezelés is magyarázhat. A megfelelő kezelés nagy dóziszú, széles spektrumú antibiotikum, amely hatékony a streptococcusok, az Escherichia coli, az Enterobacteriumok, Proteus haemophilus, más Gram-negatív kórokozók és a Staphylococcus aureus fertőzés ellen is. Az antibiotikus kezelés hatástalansága gastrectomiát is szükségessé tehet [1].

A gyomorfallal gangraenájával járó, gyakran végzetes kimenetelű, akut nekrotizáló gastritist és a gázképző Clostridium welchii vagy Proteus okozta emphysematosus gastritist újabban a phlegmonosus gastritis változatainak tartják.

Emphysematosus gastritis

A gyomorfallal kontúrjában gázbuborékok láthatók. Ennek egy újabban leírt kórokozója a Gram-pozitív, anaerob, cukorfermentálással CO₂-t termelő baktérium, a Sarcina ventriculi, amely leginkább az elhúzódó gyomorürülés során telepszik meg a nyálkahártyában. Jellegzetes négyes, nyolcas csoportokban, egymással facettált kiscoccusokként jelennek meg [10].

Idült gastritis

Az idült gastritis kórisméje szövetteni vizsgálaton alapul. Az idült gastritisek többsége nem okoz klinikai tünetet, és jelentőségüket az adja, hogy kockázati tényezőt jelentenek különböző kórfolyamatok kialakulásában. Szövetteni vizsgálattal gyulladós sejtbeszűrődés látható, döntően lymphocytákkal és plazmasejtekkel, csekély számban neutrophil granulocytával. Az idült gastritis

kórlefolyására a különböző szerkezeti eltéréssel járó szakaszok megjelenése a jellemző.

Az első korai szakasz a *felsőzíni (superficialis) gastritis*, amelyben a gyulladási jelek és az oedema csak a felszíni nyálkahártya lamina propria-jában észlelhető. A gyomor mirigyállományát a sejtes beszűrődés nem érinti. A nyáksejtek nyáktartalma csökkenhet, és a mirigyekben gyakrabban észlelhetők mitózisok. A következő szakaszban *atrophiás gastritis* alakulhat ki. Erre az a jellemző, hogy a gyulladási beszűrődés a mucosa mélyébe terjed és a mirigyállomány is sérülhet, torzulhat. Az idült gastritis utolsó szakasza a *gyomornyálkahártya atrophiája*, amelyre a mirigy szerkezet jelentős megfosztottsága, eltűnése a jellemző, a gyulladási beszűrődés ekkor már jelentéktelen. Ekkor endoszkóppal már elvékonyodott nyálkahártya látható, amelyen az érhalózat markánsan áttűnik (3. ábra) [3].

Az idült gastritisben a gyomor mirigyállománya is átalakul, általában intestinalis metaplasia jelenik meg, amelynek kiterjedése változó mértékű lehet. Az intestinalis metaplasia hajlamosító tényező gyomorrák kialakulására (4. ábra).

Az idült gastritis a gyulladási jelek elhelyezkedése alapján is osztályozható. A döntően a corpusban kialakuló, autoimmun eredetű formát „A” típusú idült gastritisnek nevezzük. A túlnyomóan az antrumban megjelenő és a *Helicobacter pylori* fertőzéssel összefüggésben kifejlődő forma a „B” típusú gastritis.

Autoimmun metaplasztikus atrophiás gastritis („A” típusú gastritis)

Az autoimmun metaplasztikus atrophiás gastritisre (AMAG), amelyet diffúz corpus atrophiás gastritisnek is neveznek (DCAG), a corpus és a fundus mirigyállományának autoimmun károsodása jellemző. Az AMAG ritka eltérés, az idült gastritisek kb. 5%-át adja. Döntően idősebb korban és nőkben jelentkezik. Családi előfordulását is észlelték.

Az AMAG kialakulásában autoimmun folyamatok az elsődlegesek. A parietalis sejtek és a protonpumpa antigénjével szembeni antitestek gyakoriak autoimmun gastritisben. Igen gyakori a specifikus, familiáris, hisztokompatibilis haplotípus, így a HLA-B8 és DL3 [11]. Jellemzően gyakran alakul ki anaemia perniciosában, de más autoimmun eredetűnek tartott kórfolyamatokhoz is társulhat. Megfigyelhető 1-es típusú diabetes mellitusban is. IDDM-ben az AMAG kialakulásának kockázata az egészségesekhez viszonyítva ötszörösére növekszik, amely felveti az 1-es típusú diabetesben szenvedők endoszkópos és gyomorbiopsziás szűrésének szükségességét [12]. Társulhat különböző pajzsmirigybetegségekhez, így Graves-kórhoz és Hashimoto-thyreoiditishez. Az anaemia perniciosában szenvedők kb. 50%-ában pajzsmirigyantigén-ellenes antitestek is kimutathatók, és a pajzsmirigybeteg kb. 30%-ában keringő antiparietális antitestek is jelen vannak.

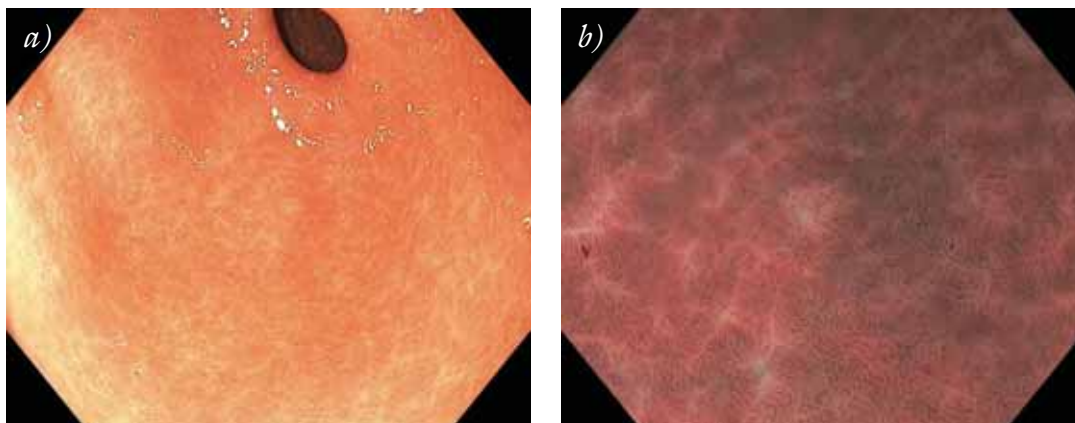
A *Helicobacter pylori* szerepe is felvetődött az autoimmun gastritis kórereditének korai szakaszában, mert a Hp-hordozók vérében különböző gyomornyálkahártya-ellenes antitestek is kimutathatók. 20%-ban a parietalis sejtek canaliculusai elleni, 30%-ban anti H⁺/K⁺ ATPase elleni antitestek észlelhetőek. Ezenkívül a Hp lipopoliszacharidjaiban megjelenő Lewis X- és Y-antitestek a gyomornyálkahártyában is kifejeződnek [13]. A fertőzés kóroki jelentősége számos tényező függvénye: például a baktérium és a gazdaszervezet tulajdonságai, a fertőzés időtartama és az étrend. A Cag A⁺/Vac A⁺ *Helicobacter pylori* különösen gyakran okoz AMAG-ot. Elsősorban az s1m1 VacA-csoportfertőzés olyan antitestek keletkezését váltja ki, amelyek keresztreakcióba lépnek a parietalis sejtek antigéneivel. A *Helicobacter pylori* kóroki szerepe autoimmun gastritisben azonban további megerősítésre szorul.

A mirigyek pusztulását autoimmun gastritisben más tényezők is segítik. A gyomornyálkahártya idült gyulladásában CD4⁺ lymphocyták is jelen vannak, amelyek egy része Th1 citokint, így tumornekrozis-faktor- α -t (TNF- α) választ el és segíti a B-sejtek immunglobulin-termelését. Növelik továbbá a perforinmediált citotoxicitást és a Fas-ligand által mediált apoptózist [14]. Az atrophiás gastritisből az intestinalis metaplasziába való átmenet néhány molekuláris történése is ismertté vált. A CDX2 bélátíró tényező kifejeződése például megelőzi egyéb bélfajlagos gének kifejeződését (CDX1, alkalikus foszfatáz, MUC2, HD-5 és sucrase-isomaltase), amelyek a dysplasiához és a rák kialakulásához vezető metaplasziás folyamatok korai kiváltói, előidézői lehetnek [15].

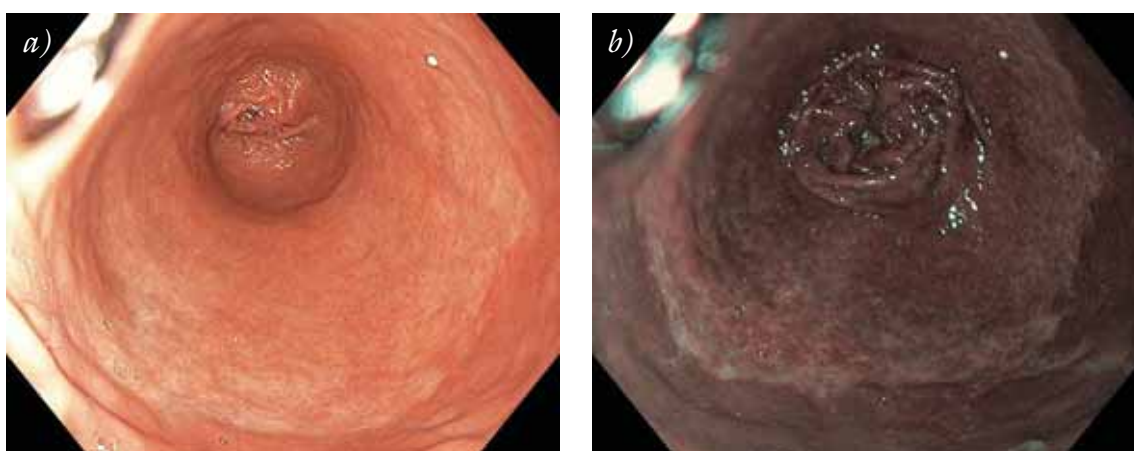
Az autoimmun gastritis tünetei akkor jelennek meg, amikor a parietalis sejt-tömeg kritikus szintre csökken és a gyomorban nem termelődik elég sav, pepszinogén és intrinszik faktor. Hypochlorhydria, előrehaladott szakaszban achlorhydria alakul ki következményes hypergastrinaemiával. A pepszinogén-I szérumszintje csökken (<20 ng/mL), amely az atrophiás gastritis érzékeny és fajlagos markere. Az anaemia perniciosa hosszabb ideig tartó, általában végstádiumú atrophiás gastritis és hypochlorhydria talaján alakul ki, és mintegy 15%-ban vashiányos vérszegénységgel is társul, mivel az achlorhydria a vas felszívódását csökkenti.

Korai szakaszban az atrophia gócos is lehet, és a szabályos oxynticus mucosa szigetszerűen megmaradhat, amely endoszkóppal polypoid képet nyújt. Az AMAG jellemző endoszkópos képén azonban a gyomorredők elsimultak, a corpus- és a fundusnyálkahártya vékony, áttűnő.

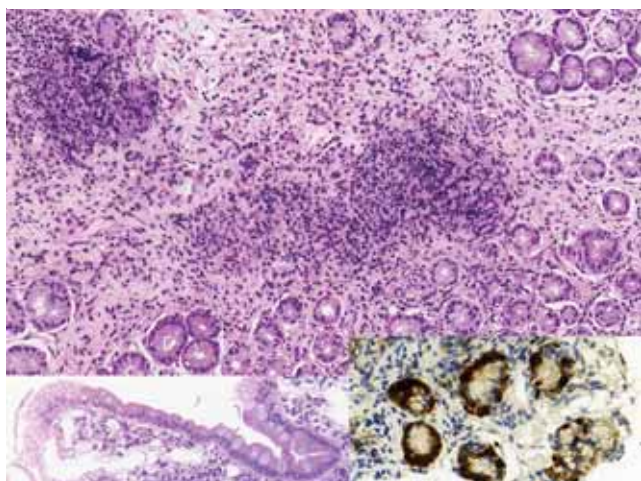
A kórisme szövettani és szerológiai vizsgálaton alapul. Parietális sejtek-ellenes antitestek az anaemia perniciosa esetek 90%-ában, a nem vérszegény elsőfokú rokonokban pedig 30%-ban mutatható ki. A hypergastrinaemia a reaktív G-sejt-hyperplasia, a szérum csökkent pepszinogénszintje pedig a fősejtek károsodásának következménye.



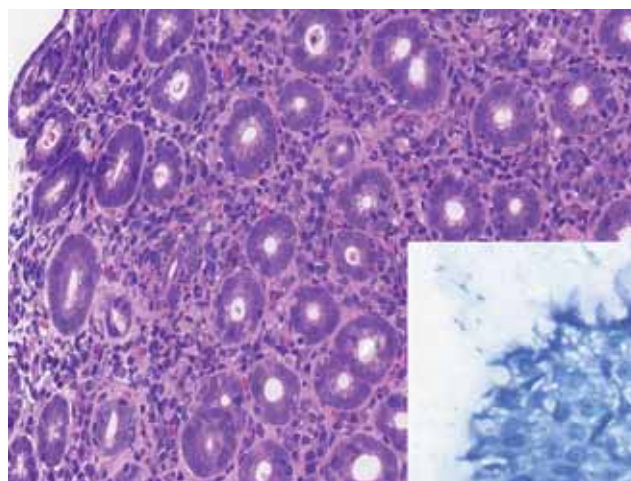
3. ábra | Atrophias gastritis endoszkópos képe. *a)* Hagymányos technika. *b)* NBI- (narrow banding imagine) technika. Kissé fénye vesztett antrumnyálkahártya, helyenként áttűnő érrajzolat. Az atrophia igazolásához a szövettani mintavétel elengedhetetlen



4. ábra | Intestinalis metaplasia endoszkópos képe. *a)* Hagymányos technika. *b)* NBI-technika. Kiterjedt intestinalis metaplasia az antrum területén. Az ép és a metaplasias terület közötti makroszkópos eltérés NBI- (narrow banding imagine) technikával szembetűnő. Az intestinalis metaplasia igazolásához a szövettani mintavétel elengedhetetlen



5. ábra | A corpusból származó gyomornyálkahártya-részletek: oxynticus/parietalis sejtek elvértve észlelhetők a megfogyatkozott mirigyállományban, amely miatt az tévesen antralis nyálkahártyának tűnhet (pseudopyloricus metaplasia). A lamina propria mélyén denz lymphoid aggregátumok, a felszínen intestinalis metaplasia kehelysejtekkel (bal inzert, HE-festés), míg immunhisztokémiai reakcióval lineáris ECL-sejtes hyperplasia igazolható (jobb inzert, kromogranin-A-festés)



6. ábra | Az aktivitást mutató Hp-asszociált gastritisben a lamina propriából neutrophil leukocyták kúsznak a foveolák vagy mirigyek sejtjei közé. Giemsa- vagy egyéb speciális festésekkel a baktériumpálcikák is láthatóvá tehetők (inzert: a baktérium felszínesen, a nyákban látható)

Autoimmun atrophias gastritisben súlyos, kiterjedt corpusatrophia és többé-kevésbé szabályos antrumnyálkahártya látható [7, 16]. A corpus területén plazmasejtes és lymphocytás beszűrődés látható a mirigyek közt a lamina propriában, amely betérjedhet a submucosába is. A *korai szakban* a lobos beszűrődés számos hízósejtet és eosinophil leukocytát is tartalmaz. A beszűrődés plazmasejtjei a parietalis sejtek antigénjével és az intrinszik faktoral szemben autoantitesteket termelnek, amelyeknek kimutatása a kórisme kulcsa lehet. A parietalis sejtek károsodása, T-lymphocytás beszűrődése foltokban látható, a megmaradó parietalis sejtek kompenzáló módon hypertrophiássá válnak. Az intestinalis metaplasia ebben a szakaszban ritka és gócos. A parietalis sejtek számának nem egyértelmű csökkenésével járó korai AMAG jó jelzője a lamina propria mirigypusztulással járó, mély és diffúz lymphoplasmocytás beszűrődése, az epithelialis metaplasia, a lineáris enterochromaffin-like (ECL) -sejtes hyperplasia és a parietalis sejtek pseudohypertrophiája [17].

A *florid szakban* a gyulladós beszűrődés jelentős marad, de gócosan már az oxynticus sejtek számának csökkenése és ezáltal a nyálkahártya vékonyodása látható, amely mellett a megkímélt nyálkahártyaszigetek pseudopolypoidnak tűnnek. A foveolák hossza a mirigyeken belül megnövekszik, és a kiterjedt pyloricus metaplasia mellett a foltos intestinalis metaplasia is kifejezettebb lesz.

A folyamat 2–3 évtizedes fennállása után az oxynticus mucosa helyét antrum típusú nyáktermelő mirigyek, „pseudopyloricus metaplasia” veszi át és hasnyálmirigy acinaris metaplasia is megjelenik. A pseudopyloricus megjelölés arra utal, hogy ugyan nyáktermelő mirigyekből áll, de az antrumra jellemző G-sejt nincs köztük (5. ábra). Pancreas acinaris metaplasia az AMAG-esetek mintegy 50%-ában észlelhető, míg más esetekben ritka, ezért ez az eltérés AMAG lehetőségére utal. A parietalis sejtek ebben a szakaszban már csak csekély számban és fészkekben fordulnak elő. A foveolák relatíve megnyúlnak, mikrocisztikussá válnak, bennük kiterjedt intestinalis metaplasia jelenhet meg és gyakran hyperplasticus polipok is kifejlődnek. Ebben a szakaszban a gyulladós jelek lényegesen mérséklődnek, és az elvékonyodott nyálkahártya alól az erek jobban áttűnnek. A lamina muscularis mucosae 3–4-szeresére is vastagodhat [7].

Az elkülönítő kórismét segíti az, hogy az antrum általában megkímélt, legfeljebb a korra jellemző elváltozások és gócos intestinalis metaplasia alakul ki.

Az autoimmun gastritis a hyperplasticus és adenomatous polipok, az endokrin tumorok és a carcinoma kialakulásának kockázati tényezője. Az anaemia perniciosas esetek 20–40%-ában többszörös polipok mutathatók ki, amelyek kicsik, sessilisek, többségük hyperplasticus, de kb. 10%-ukban dysplasiás góccok is megjelennek [18]. Atrophias gastritis a carcinoma (leggyakrabban intestinalis metaplasia talaján kialakuló intestinalis típusú adenocarcinoma) kialakulásának kockázatát háromszo-

rosára, a gyomorcarcinoid tumorét tizenháromszorosára növeli [19]. A hypochlorhydria miatt a gasztrintermelő sejtek reaktív hyperplasiája hypergastrinaemiát és másodlagosan enterochromaffinsejt- (ECL-) hyperplasiát okoz. Az ECL-túlburjánzás mértéke a lineáris hyperplasiától a microcarcinoid (mikro neuroendokrin tumor, mikro-NET) daganatig terjedhet. A carcinoid/mikro-NET kialakulása inkább az autoimmun atrophias gastritis végstádiumára jellemző és 5–8%-ra tehető. Az AMAG talaján kialakult NET/carcinoid kiváló kórjóslatú, az 5 éves túlélés meghaladja a 95%-ot, szemben a sporadikus gyomor-NET-ben észlelt <35%-kal.

Az achlorhydria ellenére a gyomorban bakteriális túlnövekedés gyakran nem alakul ki. A metaplasias intestinalis Paneth-sejtek AMAG-ban ugyanis az alfa-defenzin családhoz tartozó antibakteriális peptidet (humán defenzin 5, HD5) választanak el. Ez az ép gyomorban nem termelődő peptid atrophias gastritisben a baktériumok megtelepedése ellen hat [20].

Újabb atrophias autoimmun pangastritis elnevezés is megjelent az irodalomban, amelyre az antrumot és a corpus azonos mértékben károsító, elsősorban a mély lamina propriában jelentkező lymphoplasmocytás és neutrophil leukocytás beszűrődés a jellemző, ECL-sejtes hyperplasia és Hp-fertőzés azonban nem mutatható ki. Leginkább szisztémás autoimmun betegségekhez társul, ami autoimmun eredetre utal [21].

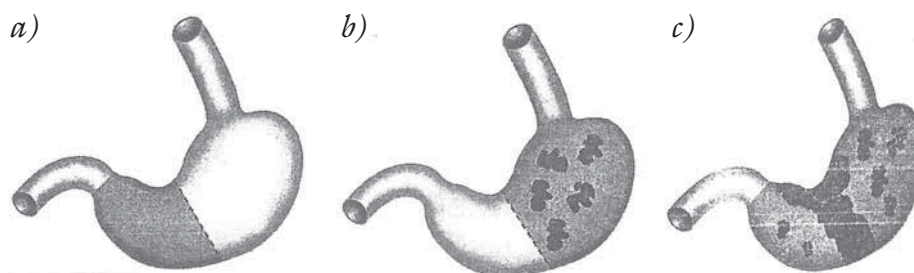
Helicobacter pylori okozta idült gastritis („B” típusú gastritis)

Az idült gastritis leggyakoribb formáját, az ún. „B” típusú gastritist a *Helicobacter pylori* (Hp) okozza. A Hp spirális alakú, ureáz termelő, 0,5×3 µm-es, Gram-negatív baktérium, amely a leggyakoribb emberi idült fertőzést előidéző kórokozó [22].

A heveny szakban a baktérium a gyomornyálkahártya felszínét borító nyákban telepszik meg, ezért a fertőzés kezdeti fázisában a gyomor valamennyi régiójában a nyálkahártya heveny gyulladása észlelhető, többszörös eróziókkal, kicsiny fekélyekkel és subepithelialis vérzéssel. Ez a szakasz gyakran tünetszegény, és csak súlyos fertőzésben jelenhet meg pseudomembrán és suppuratív vagy fibrinopurulens gyulladás.

Az idült, aktív Hp okozta gastritis legbiztosabb jele az epithelt beszűrő neutrophil leukocyták megjelenése (6. ábra), főképp a cardia és az antrum területén. A corpus a felszínen kimutatható pácikák ellenére sem jellemző a neutrophil leukocytás infiltráció.

Az idült Hp-fertőzésben az epithelsejtek károsodnak elsősorban: egyenetlen kontúrú, köbös, csökkent nyáktermelésű sejtek jelennek meg, amelyek a felszínről le is lökődhetnek. Az idült szakasz másik jellegzetes jelensége a jelentős mononukleáris sejtes (eozinofil sejtek is változó számban vegyülhetnek az infiltrációba) és a MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) vagy másodlagos lymphoid folliculusok megjelenése. Ha a jelentős gömb-



7. ábra | Az idült gastritis elhelyezkedése. a) Diffúz antrumgastritis. b) Diffúz atrophias corpusgastritis. c) Többgócú atrophias gastritis. A b) és c) ábrán látható sötét területek göcos atrophiat és intestinalis metaplasziát jelölnek

sejtes beszűrődés a mirigyeket is érinti, tévesen lymphocytás gastritis lehet a kórisme. A nem atrophias és metaplasztikussá váló területeken a gyulladáshoz beszűrődés leginkább a lamina propria felső részében jelenik meg. A gyulladás mértéke az antrumban lényegesen kifejezettebb, ezért antrumpredomináns gastritisnek is nevezik, amely a nyugati népességben a leggyakoribb típusú idült gastritis. A körlefolyás során azonban a gyulladás az antrumról a corpusra és a fundusra is átterjed. A folyamat időfüggő: a pangastritis kialakulása 15–20 évvel is igényelhet. A teljes gyomornyálkahártyát érintő gyulladás aránya az életkorral nő, és a 70 évnél idősebbek közel 100%-ában kialakul. A gyulladás előrehaladása a mirigyek pusztulásával, atrophia és intestinalis metaplasia kialakulásával jár. Az atrophia *Helicobacter pylori* fertőzés során megjelenő formáját többgócúnak is nevezik (multifocal atrophic gastritis, MAG) (7. ábra).

A *Helicobacter pylori* pangastritis és atrophia biztonságosan elkülöníthető a klasszikus autoimmun gastritistól, amelyben az antrum nem érintett. A morfológiai megkülönböztetést segíti az, hogy a *Helicobacter pylori*val összefüggő atrophia a corpusban és a fundusban többgócú, foltos (8. ábra). Ezért a gyomor meghatározott helyeiről származó biopsziás mintavétel alapvető a kórisme felállításában. A *Helicobacter pylori* fertőzéssel összefüggő atrophias gastritis kialakulásának kockázatát a fertőzés mintegy tízszeresére növeli, de gyakorisága különböző földrajzi területeken eltérő: Ázsiában háromszor gyakoribb, mint az ún. nyugati népességben [23].

A kb. 50-féle *Helicobacter* faj közül a *H. heilmannii* (HH) (korábbi nevén *Gastrospirillum hominis*) kb. 1%-ban tehető felelőssé a humán *Helicobacter* fertőzésekért. Ez 5–9 qm, jellegzetesen 5-ször megcsavarodott pálcikaként jelenik meg és az elmaradottabb/természetközeli területeken való gyakoribb előfordulása miatt állati átvitelre gyanakodnak. A HH okozta gastritis általában enyhébb és foltosabb megjelenésű, inkább antralis elhelyezkedésű, ritkábbak az eróziók és a fekélyek [24].

A lamina propria lymphoplasmocytás infiltrációja és nyiroktüszői a sikeres eradikáció ellenére is még évekig (20%-ban akár 5 évig is) fennmaradhatnak, illetve a szerológiai próbák is az esetek közel harmadában pozitívak maradhatnak [25].

A Hp okozta idült gastritis formái a következők [7]:

- *Nem atrophias, antrumpredomináns gastritis* vagy más néven hiperszekrécios, diffúz antralis, superficialis antralis forma a leggyakoribb. Az antrum érintettsége mellett a corpus megkímélt, atrophia nincs. A savválasztás nem csökkent, és 20%-ban nyombélfekély alakul ki.
- *Nem atrophias, corpuspredomináns gastritis*: Ebben a formában a corpus inkább érintett, mint az antrum, és főleg a krónikus protonpumpagátlót (PPI) szedőkre jellemző. A corpus atrophiasjának felgyorsítására gyakorolt hatása kérdéses.
- *Nem atrophias pangastritis*: Főleg rosszabb higiénés országokban alakul ki, ahol a Hp-átfertőzöttség gyakori. A corpus és antrum egyaránt érintett, és az atrophia előfutárának tartják.
- *Antrum atrophias gastritis*: Foltos intestinalis metaplasia és atrophia látható főként a distalis antrumban, mérsékelt vagy erős lobosodással, míg a corpus nem érintett.
- *Többgócú (multifokális) atrophias gastritis (MAG)*: Régebben környezeti eredetű idült atrophias gastritisként is nevezték ezt a formát, amelynek végstádiuma az atrophias pangastritis. Japán kivételével a rosszabb higiénés viszonyok között élő népességre jellemző, az Egyenlítői Afrika kivétel, ahol a rossz higiénés viszonyok ellenére is ritka. A corpusban is gyakori a jelentős gyulladás és ezzel párhuzamosan a hypochlorhydria is. Ebben a formában a legnagyobb az atrophia, a gyomorfekély, valamint a dysplasia és adenocarcinoma kialakulásának a kockázata.

Az idült *Helicobacter pylori* fertőzés önmagában nem okoz klinikai tüneteket. A fertőzés következményes állapotai azonban lényeges emésztőrendszeri kórképek megjelenését segítik elő, így alapvető kóroki tényezői a gyomor- és nyombélfekély-betegségnek, a gyomoradenocarcinomának és a gyomor B-sejtes MALT-lymphomájának (2. ábra).

A HP-fertőzés és a gastritis súlyosságára jellemző a pepszinogén-II-szint emelkedése, míg a pepszinogén-I-szint csökkenése az atrophiasal párhuzamos. A fertőzésnek a dyspepsia kialakulásában játszott szerepe nem tisztázott.

Az idült atrophias gastritis az intestinalis típusú gyomorrák kialakulásának kockázatát hatszorosára növeli. Az intestinalis metaplasia is fokozza a rosszindulatú átalakulás kockázatát. A *Helicobacter pylori* fertőzés a gyomoróssejtek fejlődési irányát megváltoztatja. Intestinalis metaplasziában a gyomor hengerhámjának helyén vékony- és vastagbél-fenotípusú sejtek jelennek meg. Az intestinalis metaplasia 3 formája közül a IIa és IIb típusban 10%-ot is eléri a gyomorrák megjelenésének kockázata [26].

A *Helicobacter pylori* okozta gastritis B-sejt-lymphoma, a gyomor-MALT-lymphoma kialakulásában is szerepet játszik. A lymphoid folliculusok legnagyobb mértékben az incisura angularis területén jelennek meg, legkevésbé pedig a corpus felső szakaszának nagygörbületén, amely megfigyelés ismerete alapvető a jó minőségű biopsziás mintavételhez [27]. A T-sejteknek a fertőzéssel összefüggő idült aktivációja olyan citokinek felszabadulásához vezet, amelyek B-sejtes lymphoma kialakulását segítik. A daganat növekedése a korai szakban a bakteriális jelenlét függvénye, és az eradikáció gyakran a tumor visszafejlődéséhez is vezet.

A *Helicobacter pylori* okozta idült gastritisnek nincs jellegzetes endoszkópos képe. Az esetek többségében az antrumnyálkahártya szabályosnak látszik, előfordulhat azonban gyulladásra utaló vörös csíkozottság is (9. ábra), és a nyálkahártya mozaikszerű elváltozása is kialakulhat. A különböző eredetű atrophias gastritisek ellenőrzésének szükségességéről, módjáról, gyakoriságáról nincs egységes állásfoglalás.

A cardia, amelyre nyáktermelő hengerhám és alatta nyáktermelő/oxyniticus mirigyek a jellemzőek, rövid terület, mindössze 1–4 mm hosszú, de az életkorral növekszik. Erre a rövid gyomornyálkahártya-részletre a nyelőcső-gyomor átmenetben kialakult adenocarcinómák utóbbi időkben megfigyelt drámai incidencianövekedése terelte a figyelmet. A *Helicobacter pylori* fertőzés, illetve a gastrooesophagealis reflux is a cardia idült gyulladásához és hosszú távon metaplasziájához és dysplasiájához vezethet.

Az idült gastritisek egyéb formái

Fertőzés okozta idült gastritis

Míg az 1990-es években a gastritisek túlnyomó többségét Hp okozta, manapság az idült gastritisek mintegy 25%-ában a *Helicobacter* fajokkal (*H. pylori*, *H. heilmannii*) történt fertőződés nem mutatható ki [28]. A jelenség okaként a PPI-kezelés és az elterjedtebb antibiotikumhasználat merül fel. Az ép gyomor savas környezete a legtöbb kórokozó megtelepedésének nem kedvez. Atrophias gastritisben, csökkent savelválasztáskor, immunhiányos betegekben vagy szisztémás fertőzés részeként vírusok, baktériumok, paraziták, gombák telepedhetnek meg a gyomor nyálkahártyájában és heveny gyulladást okoznak (4. táblázat). Egészségesekben azonban ez csak kivételesen ritkán fordul elő.

5. táblázat | A granulomatosus gastritis kóreedete

Fertőzés
<i>Baktérium:</i> tuberculosis, lues, Whipple-kór, <i>Helicobacter pylori</i> <i>Paraziták:</i> anisakiasis, strongyloidosis <i>Gombák:</i> Histoplasmosis
Idegentest-granuloma
Gyógyszer, fonál Xanthogranuloma
Tumor
Carcinoma, lymphoma, plazmasejtes granuloma
Autoimmun
M. Crohn Sarcoidosis Granulomatosus vasculitis, Wegener-granulomatosus Immunmediálta vasculitis Izolált granulomatosus gastritis Allergiás
Idiopathiás

Immunhiánnyal járó állapotokban gyakrabban kimutathatók (pl. cytomegalovirus, candida species, cryptosporidium spp. fertőzések). A heveny gastritis idültté válása nem okoz jellegzetes panaszokat, a klinikai kép előterében a fertőzéses alapbetegség tünetei állnak. A fertőzések egy részében a kórokozóra jellegzetes morfológiai jegyek a gyomorban is megjelenhetnek (pl. granulomatosus gastritis).

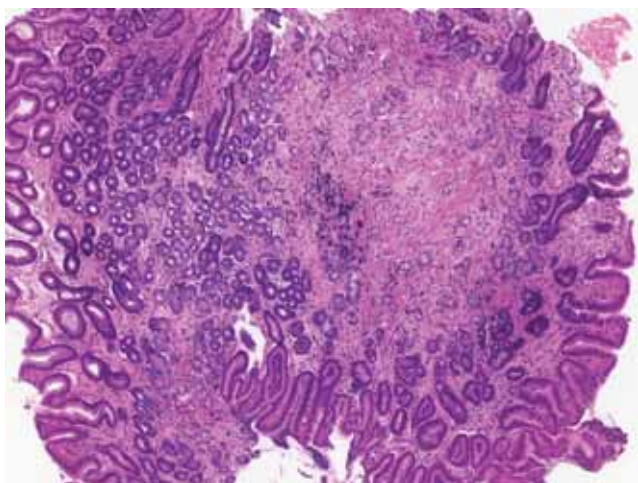
Granulomatosus gastritis

A gyomornyálkahártya granulomaképződéssel járó idült gyulladása különféle okok következtében alakulhat ki (5. táblázat). Az elkülönítő kórimében fertőzéseket, idegen testeket, autoimmun folyamatokat egyaránt tekintetbe kell vennünk [7]. A kórok feltárása nehéz, a granulomák gyakran aspecifikusak, ezért a kórimse hosszabb távú megfigyelést, ismételt endoszkópiát és biopsziát, klinikopatológiai megközelítést igényel.

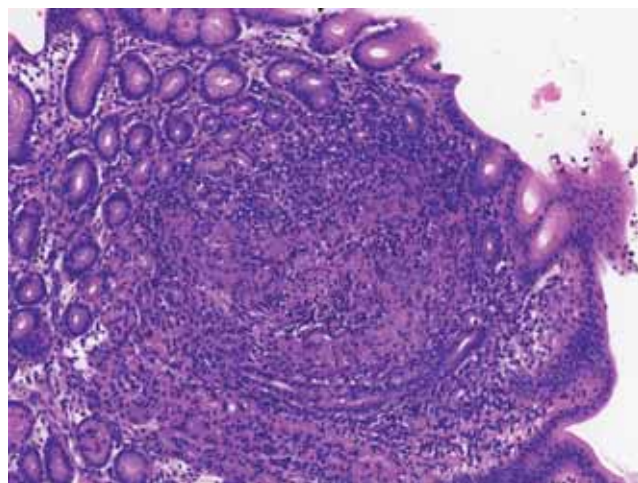
A fertőzések közül az elsődlegesen szóba jövő gyomortuberculosis nagy, nem gyógyuló fekély formájában és tüneteivel jelenik meg elsősorban fejlődő országokban, de disszeminált alak is okozhat gyomornyálkahártya-eltérést. A *Histoplasma capsulatum*, az anisakiasis (Sushi-féreg) és különböző férgek hámrészecskéi körül is kialakulhat granulomatosus reakció. Ilyen esetekben feltűnő lehet a reaktív eosinophilia. Kivételesen ritkán Hp-fertőzésben is kialakulhatnak kis granulomák a nyálkahártyában.

A gyomornyálkahártyában a granulomák *szisztémás granulomatosus megbetegedések* részeként is megjelenhetnek.

A granulomatosus gastritisek leggyakoribb oka a *Crohn-betegség*, amelynek klinikai tünetei nem jellegzetesek. Az endoszkópos megjelenés változatos lehet, gyulladással besűrűsödés, szűkület és fekély egyaránt előfordulhat. A fekélyek gyakran fissurát utánoznak és utcakőre



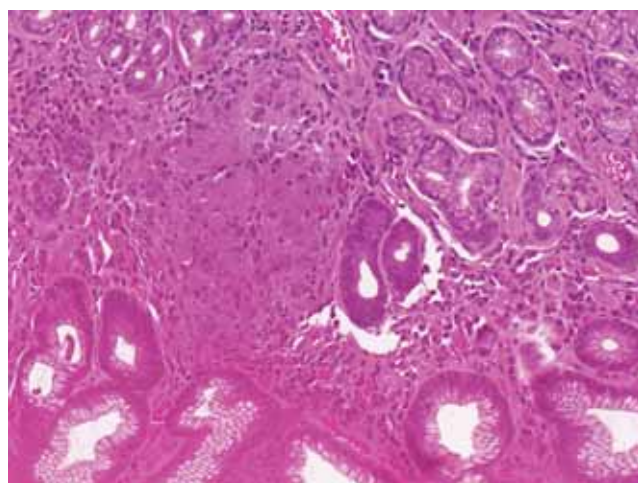
8. ábra | Hosszan tartó idült gyulladásban a nyálkahártya atrophissá válik. A gyomorban a mirigyek megkisebbednek, megfogyatkoznak, ugyanakkor a lamina propriában a lobsejtek és a kötőszöveti rostok, valamint az izomrostok száma felszaporodik



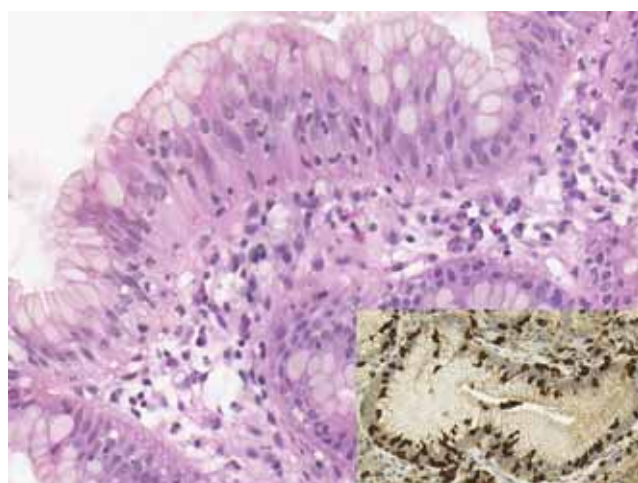
10. ábra | Crohn-betegség gyomormegjelenése: a dens lymphoplasmocytás infiltrátummal feltöltött antralis lamina propriában kicsiny epithelioid sejtekkel bíró granuloma látható



9. ábra | Csíktolt antralis hyperaemia. *a)* Hagyományos technika. *b)* NBI-technika. A hosszanti antralis erythemás csíkozott rajzolat *Helicobacter pylori* fertőzés következménye



11. ábra | Gyomorsarcoidosis: epithelioid sejtek alkotta granuloma



12. ábra | Lymphocytás gastritisben a felszín és foveolák sejtei között kicsiny lymphocyták helyezkednek el. Számuk tipikusan meghaladja a 25/100 enterocytaszámot. CD8 immunhisztokémiai reakcióval a T-sejtek jól láthatóvá tehetőek (inert)

emlékeztető nyálkahártya-rajzolattal övezettek. A peptikus fekélyrel szemben a Crohn-fekélyek hosszantiak, szabálytalanok, ritkán kerek vagy ovális formájúak. Jellegzetesen az antrumban, a praepyloricus régióban helyezkednek el. Granulomák azonban az endoszkópos vizsgálattal épen látszó antrum mucosában is kialakulhatnak. A makroszkópos eltérések Crohn-betegségre nem kórjelzőek, a gyanút azonban néhány jellegzetességük felvetheti, és gyakran a kórkép első megjelenései lehetnek, továbbá a biopszia szövettani vizsgálatára a kórisme is alapozható [29].

A szövettani kép hasonló az ileum- és a vastagbél-nyálkahártya eltéréseihez, granuloma, transmuralis idült gyulladás, fekélyek és submucosus fibrosis egyaránt látható. Crohn-gastritisre a lamina propria CD3+ lymphocytákból, histiocytákból és granulocytákból álló gócos, aktivitást mutató gyulladás a jellemző [30] (10. ábra). Kezelése az alapbetegség gyógyszerein kívül protonpumpagátlóval történhet.

A *sarcoidosis* több szervben, így a gyomorban is okozhat eltéréseket. A klinikai kép nem jellegzetes. A *sarcoidosis* a 3. és 5. életév között jelentkezik, gyomorérintettség esetén epigastriális fájdalommal, hányingerrel, hányással, a testsúly csökkenésével. A kórisme a gyomorbiopszia szövettani leletén, egyéb képalkotó eljárások és szerológiai vizsgálatok együttesen alapulhat. A gyomorsarcoidosis kórisméje azonban csak az egyéb szervek érintettsége esetében valószínűsíthető.

A *sarcoidosis* betegek mintegy 10%-ában jelenik meg gyomoreltérés, leggyakrabban az antrumban pylorus szűkületet, achlorhydriát okozva [31]. Az endoszkópia a gyomor kimeneti szakaszán hegeseést, linitis plasticára emlékeztető rigiditást, többszörös praepyloricus fekélyt, eróziókat, a nyálkahártya polipszerű egyenetlenségeit, a redők utcaköre emlékeztető megjelenését, ritkábban atrophitát tár fel. Szabályosnak tűnő nyálkahártya is előfordulhat, amelyből készült biopszia granulomát igazol (11. ábra). A szövettani kép többszörös, jól körülírt, Langerhans-típusú óriássejteket tartalmazó, el nem sajtosodó granulomát mutat. A gyomorsarcoidosis kezelése kortikoszteroiddal hatékony. Műtét, a gyomor csonkolása csak elzáródás, jelentős szűkület vagy súlyos, nem uralható vérzés esetén jön szóba.

Nekrotizáló, granulomatosus góccok esetén elsősorban *vasculitis* kórisméje vethető fel.

Lymphocytás gastritis

A lymphocytás gastritis a felszíni és a foveolaris epithelium CD8+ szuppresszor T-lymphocytás beszűrődése (12. ábra). Nem gyakori eltérés, gasztroszkópos mintában 1–4%-ban fordul elő, mindkét nemből azonos arányban [2]. Kóreredete nem ismert, a gyomor egyfajta gyulladásos válaszreakciójaként értelmezhető. A *Helicobacter pylori* fertőzéssel együtt is előfordulhat, de leggyakrabban coeliakiához társul. Az oki vagy a közös kóroki összefüggés azonban nem igazolt. A coeliakiás felnőttek harmadában, a gyermekek mintegy felében

a lymphocytaszám az epitheliumban jelentősen növekedett, elsősorban az antrumban. Gluténmentes étrenddel párhuzamosan a lymphocytás beszűrődés is megszűnik kb. 2 éven belül. Lymphocytaszaporulat immunhiányos állapotokban és autoimmun pangastritisben is jelentkezhet [32].

A klinikai tünetek nem jellegzetesek, dyspepsia előfordulhat. Endoszkóppal vastagabb redők láthatók, felszíni egyenetlenséggel, aphtosus eróziókkal, behúzódsokkal.

Szövettannal a lamina propria lymphocyták, plazmasejtek található nagy számban, ritkábban neutrophil granulocyták. A mucinválasztás csökken, foveolaris hyperplasia, emelkedett mitotikus aktivitás és az epithelen degeneratív jelek láthatóak. Az intraepithelialis lymphocyták felszaporodását a gyulladásos reakció különböző mértéke kíséri, amely az enyhe sejtszaporulattól a jelentős, aktív, idült, eróziókkal kísért gyulladásig terjedhet. [33]. A kép az esetek többségében elkülöníthető a *Helicobacter pylori* okozta idült gastritistól, amelyre csak mérsékelt számú intraepithelialis lymphocytá jelenléte a jellemző. A lymphocytás gastritisre kórjelző értékű küszöb a 25 intraepithelialis lymphocytá/100 epithelialis sejt. Számos esetben azonban ez a szám az 50-et is meghaladja, míg szabályos nyálkahártyában ez a szám 3,5, *Helicobacter pylori* fertőzésben pedig 5–6 [18]. A szövettani eltérések a gyomor egész területén kialakulhatnak, pangastritist okozva. A coeliakiával társult esetekben elsősorban az antrum érintett.

A lymphocytás gastritis idült eltérés, spontán megszűnése ritka, célzott kezelése nem ismert. Coeliakiával társult esetekben a gluténmentes diéta, Hp-fertőzés esetén pedig az eradikáció csökkentheti a lymphocytás beszűrődés súlyosságát. Utánvizsgálatok a corpus nyálkahártyájában gyakrabban mutattak ki intestinalis metaplasziát [34].

Korábban a lymphocytás gastritist az endoszkópos *varioliiform gastritis* szövettani megjelenésének gondolták, de a szövettani és makroszkópos kép egyezése nem teljes [35]. A varioliiform gastritishez az esetek felében testsúlyvesztés és anorexia, 20%-ban pedig hypoproteinaemia, hypoalbuminaemia, perifériás oedema (fehérjevesztő enteropathia tünetei) társul.

Endoszkópiával az esetek kb. 80%-ában láthatunk varioliiform, aphtosus, verrucosus vagy eróziós eltéréseket. Nagyobb, bő nyálkával fedett, esetenként kiemelkedő aphtosus nodulusokkal fedett redők láthatók a corpusban, míg az antrumban lapos eróziók lehetnek. Az esetek 20%-ában csak elszórt felszínes eróziók észlelhetők, de szabályos nyálkahártyakép is előfordul.

Kollagén gastritis

A kollagén gastritisre subepithelialis fibrosis megjelenése a jellemző. Ritka eltérés, néhány 10 eset közlése ismert az irodalomban. A kórkép kialakulásáról, természetes lefolyásáról, kezeléséről nincs számottevő ismeretünk. Nőkben gyakoribb, társulhat kollagén colitisszel, coelia-

kiával, mikroszkópos colitisszel, lymphocytás gastritisz-szel és autoimmun betegségekkel is [36].

A klinikai tünetek nem jellegzetesek: hányinger, epigastriális fájdalom, haematemesis, hasmenés jelentkezhet, a testsúly csökkenhet, és főleg gyerekekben társulhat anaemiával.

Endoszkópiával a gyomor különböző területein a submucosában vérzések, eróziók láthatók, és a corpus nagygörbületén egyenetlenség alakul ki, a nyálkahártya atrophias vagy nodularis megjelenésű.

A biopsziás minta szövettani vizsgálatával legszembetűnőbb a lamina propria subepithelialis területén látható kollagén göcös vagy szalagszerű lerakódása, amelynek vastagsága a 20–75 µm-t is elérheti. A felszínen károsodott hámszövetek atrophia és intraepithelialis lymphocytosis látható. A lamina propria mélyén lymphoplasmocytás és eosinophil sejtekből álló gyulladáshoz vezető beszűrődés észlelhető a muscularis mucosae jelentős hypertrophiájával [37].

Eosinophil gastritis

Ritka, ismeretlen eredetű kórkép, amelynek családi halmozódása és elsősorban atópiás betegekben való megjelenése felveti az allergiás eredetet, leginkább ételallergénekre adott késői allergiás reakcióként. A perifériás vérben IgE-felzaporodás, eosinophilia, valamint ételallergénekre adott pozitív bőrteszt észlelhető. A klinikai tünetek a folyamat kiterjedésétől függőek: a mucosa érintettsége esetén hasi fájdalom, hányás, hasmenés, anaemia, fehérjevesztő enteropathia alakul ki, és a testsúly is csökkenhet. Az eosinophil gastroenteritis részeként is megjelenik, amelyben a gyomor érintettségén kívül eosinophil beszűrődés látható a nyelöcsőben, a vékony- és vastagbélben egyaránt [38]. A muscularis propria beszűrődése a gyomorürülés akadályozottságához, a serosáé pedig ascites megjelenéséhez vezethet [39].

Endoszkóppal elsősorban az antrumban elődomborodó, hyperaemiás, oedemás, megvastagodott redők láthatók, felszíni egyenetlenséggel, eróziókkal, de jelentkezhet óriásfekélyként, tumorként vagy pyloruselzáródásként is.

Eosinophil gastritisben elsősorban a gyomor lamina propriajában, valamint a foveolaris rétegben és a felszínen nagyszámú eozinofil sejt észlelhető, amelyek általában clusterekbe rendeződnek [7]. Esetenként mikroabscessus, nekrozis és az epithelium regenerációs jelei is észlelhetők. Az eosinophil beszűrődés akkor jelentős, ha nagy nagyítású látóterenként 20-nál több eozinofil sejt látható, diffúzan vagy többgócú elhelyezkedésben. A muscularis mucosae érintettsége sebészi úton nyert szövetmintából állapítható meg. Az eltérés glükokortikoidkezeléssel jól befolyásolható, illetve ételallergének kiiktatásával is megszüntethető.

Allergiás gastritis

Feltételezhető, hogy bizonyos ételek allergiás úton a gyomornyálkahártya gyulladáshoz vezető beszűrődéséhez és kli-

nikai tünetek megjelenéséhez is vezetnek. A folyamat kórtana és morfológiája azonban nem kellően feltárt és az is kérdéses, hogy önálló entitásról van-e szó (13. ábra) [40].

Gastritis cystica profunda/polyposa

A gyomorfallal cisztás eltéréseivel járó ritka állapot, főképp a gyomor csonkolása (Billroth II.) után az anastomosisban vagy stomában látható, de előfordulhat atrophias gastritisben is. Kórereditében az epereflux szerepe merül fel. Gyakorisága a hatékony savcsökkentő kezelés miatt feleslegessé váló gyomorcsomósított műtétek ritkulása miatt csökken.

Endoszkóppal a nyálkahártyán többszörös kitüremkedések (polyposa), 1–3 cm-es submucosalis csomók (profunda) láthatók, tipikusan gyűrű alakban a stoma körül. Ezenkívül pangás, oedema és a nyálkahártya sérülékenysége is észlelhető. Ha az elváltozás nagyra nő, tumor benyomását is keltheti. Szövettannal a mucosában a felszínen kifejezett regeneratív eltérések, csökkent mucin, fogazott kontúrú foveolaris hyperplasia észlelhető, és a cisztikusan tágult mirigyek a károsodott muscularis mucosae át a submucosába, ritkán a muscularis propria-ba is betérjednek. A fundusmirigyek hiányoznak és a lamina muscularis mucosae rostjai szabálytalanok. Eltávolításuk endoszkópos polypectomiával is lehetséges [41].

Graft versus host gastritis

A graft versus host betegség (GVHD) elsősorban allogén csontvelő-átültetés után jelentkezik, és az emésztőrendszer minden szakaszát érintheti. Heveny és idült forma egyaránt kialakulhat. A gyomor-GVHD-t hányás, epigastriális fájdalom jelezheti.

A kórképre mikroszkóposan az epithelialis apoptózis jellemző, a mirigyekben és a hámban apoptotikus testek jelennek meg. Súlyos esetben a szövettani vizsgálat eróziókat, fekélyeket is igazolhat.

Gastropathiák

Reaktív (kémiai) gastropathia

Az elnevezés a gyomornyálkahártya olyan endoszkóppal és szövettani vizsgálattal felderíthető eltéréseit jelöli, amelyek kémiai jellegű károsodás következtében alakulnak ki [42]. Régebben ezt nevezték C típusú gastritisnek. A károsító hatások között a gyógyszerek, elsősorban az NSAID-ok, valamint az alkáliás, illetve epereflux a legjelentősebbek, de alkoholabúzus is kiválthatja. Az esetek kb. 25%-a az iparilag fejlett országokban fordul elő, főképp az idősebb népességben.

Az NSAID és a thrombocytagyűjtő-gátlókon kívül orális vas, kálium-klorid, fluorid, antikonvulzív és pszichiátriai gyógyszerek, kemoterapeutikumok, taxol-származékok, mycophenolat-, kayexalat-, kolchicin- és biszfoszfonsavkezelés során is kialakulhat a gyomornyál-

kahártya károsodása erythema, eróziók és subepithelialis vérzések képében. A daganatok kemoterápiája, intraarteriális chemoembolisációja vagy nehézfémmergezők, valamint kokainhasználat is okozhatnak reaktív gastropathiát.

A reaktív gastropathiát okozó károsító hatások a nyákréteget csökkentve a hidrogénionok mucosába való visszajutását és így az epithel károsodását, exfoliációját okozzák, amelynek következtében hisztamin mediálta oedema és hyperaemia alakul ki, és másodlagosan enyhe mononukleáris sejtes beszűrődés is megjelenhet. A jelenségek a kiváltó ok elhagyását követően mérséklődnek, de a gyógyulás, a hegesedés torzíthatja a nyálkahártya eredeti szerkezetét. Restitutio ad integrum nem mindig lehetséges, mert a visszatérő károsító hatások más proinflammatorikus citokinek, többek közt a PDGF termelését is kiváltják, amelynek hatására a simaizom és a fibroblast is felszaporodik.

A *krónikus NSAID-szedők* körében 10–45%-ra tehető a reaktív gastropathiára jellemző szövettani eltérések kialakulása.

A klinikai kép változatos lehet és az enyhe dyspepsiától a súlyos nyálkahártyavérzésig terjedhet. A nyálkahártya morfológiai eltérései és a klinikai tünetek között nincs lényeges összefüggés. Az endoszkópia eróziókat, egy-két mm átmérőjű vérzéseket, hyperaemiás vagy pangó területeket, valamint többszörös fekélyeket egyaránt feltárhat, de a kép szegényes is lehet (14. ábra).

A szövettani eltérések nem egyediek, jellegzetesek, ezért a kórismét a klinikai kép, a kórelőzmény adatai és a szövettan együttes értékelése nyújtja. A reaktív gastropathia szövettani képére a minimális vagy hiányzó gyulladással beszűrődés mellett az epithelium regenerációja, foveolaris hyperplasia, a lamina propria hyperaemiája, oedemája a jellemző. Jellegzetes emellett a felszínes eróziókon megjelenő eozinofil nekrozis. Megfigyelhető a simaizomrostok proliferációja is, amint azok a muscularis mucosából a nyálkahártya felső harmadába hatolnak, valamint ehhez értágulat is társulhat.

A gyomornyálkahártya *alkáliás károsodása* elsősorban epereflux következtében alakul ki. Hajlamosító előzmény a gyomor csonkolása, a vagotomia, a pylorusplasztika, de gyakran előfordul az epehólyag eltávolítása vagy sphincterotomia, illetve sphincterplasztika után is, amely miatt az epe folyamatosan jut a bélbe, elősegítve a duodenogastro-oesophagealis reflux kialakulását. Epereflux azonban előzetes műtét nélkül is megjelenhet felnőttben és gyerekekben egyaránt, főképp nyombélfekély, alkoholabúzus, dohányzás, krónikus obstruktív tüdőbetegség esetén. A gyomornyálkahártya károsodásában interleukinek – IL-8 és IL-6 – játsszák a döntő szerepet. Az epereflux okozta gastropathia segítheti a *Helicobacter pylori* megtelepedését, főképp a corpus területén [43, 44]. Endoszkópiával a gyomornyálkahártyán hyperaemia, pangás, oedema, felszínes eróziók, epés elszíneződés látható. A szövettani vizsgálat foveolaris hyperplasiát, tágult cisztikus mirigyállományt, illetve szabálytalan

mirigyeket is igazolhat. Felvetődött az is, hogy a nem operált gyomorban jelentkező epereflux intestinalis metaplasia kockázata lenne az antrumban, a cardiánál és a nyelőcső distalis szakaszán. A biliaris reaktív gastropathia kezelésében a protonpumpagátlók és sucralfat egyaránt hatékonyak.

Alkoholfogyasztás után is kialakulhat a gyomornyálkahártyában subepithelialis vérzés gyulladással sejtbeszűrődés nélkül. Idült alkoholizmusban a *Helicobacter pylori*-val összefüggő idült antrumgastritis, illetve idült atrophias gastritis és hypochlorhydria is gyakrabban alakul ki [45].

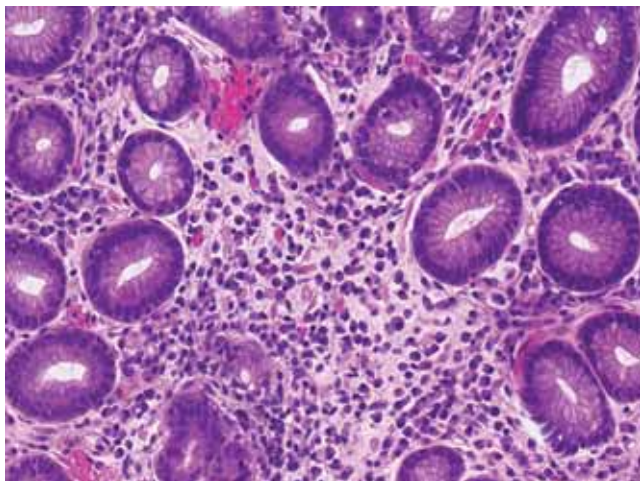
A reaktív gastropathiák mintegy 1%-át *vaskészítmények szedése okozza*. A hámban, az eróziókban, az ép hám alatti granulációs szövetben és néha a kicsiny erek thrombusaiban is vaskristályok mutathatók ki, elsősorban speciális festésekkel. Az eltérés erózió, ulceratív folyamatra utal, amelyben az epithelium elváltozásai súlyos dysplasia benyomását kelthetik. Ha a vaskristályokat a mirigyek/mucosa mélyén találjuk meg, akkor az inkább haemochromatosisra vall.

A szervátültetésekor használt *mikofenolsav* jellegzetes eltéréseket okoz az emésztőrendszerben. A gyógyszer a purinszintézis gátlása révén a gyorsabban szaporodó/regenerálódó enterocytákat károsítja, és az apoptotikus sejtek arányát növeli (>3/100 mirigy), hasonlóan a GVHD- vagy CMV-gastritishez.

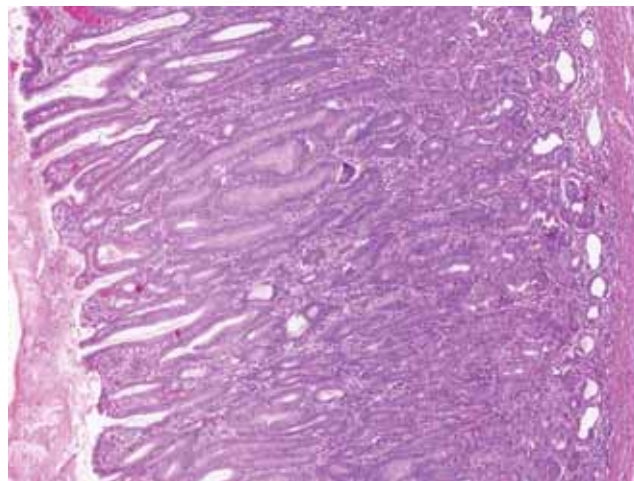
Reaktív gastropathiát *irradiáció vagy kemoterápia* is okozhat. A sugárzásra leginkább a differenciált sejtek – parietalis és fősejtek – érzékenyek, amelynek következtében szoliter fekély alakulhat ki. Bizarr, atípusos sejtek jelenhetnek meg a stromában és az epithelben is, de a nyálkahártya szerkezete alapvetően nem változik. Krónikus irradiációs ártalom esetén az erek károsodása és következményesen a mucosa fibrosisa és torzulása észlelhető.

A kémiai gastropathia különleges formája a tartós PPI-kezelés hatása a gyomornyálkahártyára. A PPI-kezelés következményeként *endokrin sejtes hyperplasia*, valamint a *parietalis sejtek pseudohypertrophiája* alakulhat ki, amelyen az amúgy szűk lumenű mirigyekből felépülő oxynticus mirigyek lumenei kitágulnak és a parietalis sejtek a lumenbe domborodnak. Hasonló módon alakulhat ki *többszörös fundusmirigy hyperplasia/polip* is, amely visszafordítható állapot és nem jelent kockázatot a rosszindulatú átalakulásra.

A hosszú távú savcsökkentő kezelés megváltoztathatja a gyulladás eloszlását és súlyosságát is. A refluxos betegek PPI-kezelése során a kezdetben főképp az antrumban látható gyulladás a corpus irányába terjed. Hp-fertőzés egyidejű fennállásakor a baktériumok a corpusban mélyen az oxynticus mucosában, illetve a parietalis sejtek canaliculusaiban is megtelepedhetnek. Ennek klinikai jelentősége még nem tisztázott, de logikusan vetődik fel, hogy a corpus fokozottabb érintettsége révén a hipaciditás, atrophia fokozhatja a gyomorrák kockázatát is. Ezért a jelenlegi ajánlások szerint a hosszú



13. ábra | A nyálkahártyában található infiltrátumban több eosinophil leukocyta látható, ami allergiás eredetet vehet fel



15. ábra | Menetrier-kór: a megvastagodott redők mikroszkópos képe a foveolák megnyúlását mutatja, ami hyperplasticus polipra emlékeztető képet nyújt



14. ábra | NSAID-asszociált gyomorfekély. a) Hagyományos technika. b) NBI-technika

távú PPI-kezelés megkezdése előtt a Hp eradikációja javasolt [7].

Haemorrhagiás gastropathia

A haemorrhagiás gastropathia subepithelialis vérzés és eróziók formájában jelentkezik. Morfológiai képe a reaktív (kémiai) gastropathiától nem különbözik lényegesen, míg azonban a reaktív forma bizonyított kémiai hatás következtében alakul ki, a haemorrhagiás gastropathia elsősorban stressz következtében jelenik meg. A vérzés a stressz után röviddel jelentkezik. A stressz fizikai, hőtrauma, sokk, szepszis, központi idegrendszeri sérülés egyaránt lehet. A sürgősségi osztályon ápolott betegek többségében a gyomornyálkahártya sérült, kb. 20%-ukban vérzés alakul ki, amelyek 2–5%-a keringést megingató, életet veszélyeztető állapottá súlyosbodik. Jelentős fizikai terhelés során atlétákban, hosszútávúfutókban alakulhat ki, feltehetően ischaemiával és stresszel összefüggő vérzés és anaemia.

A stressz okozta haemorrhagiás gastropathia kialakulásának módja nem kellően feltárt, de kialakulásában vélhetően a sav játssza a főszerepet. Érendszeri zavarok a kísérő pangással, érösszehúzódással, az erek fokozott átjárhatóságával csökkentik a nyálkahártya védekező képességét. Időskorban a gyomornyálkahártya védekező folyamatai gyengülnek. Az időskorral összefüggő, haemorrhagiához vezető gastropathiában két fehérje szerepe látszik meghatározónak: a foszfátáz- és tenzinhomológ (PTEN) fokozottan, a survivin csökkent mértékben fejeződik ki [46].

A haemorrhagiás gastropathiára a hyperaemiás, oedemás nyálkahártya a jellemző, változatos méretű eróziókkal és aktív vérzéssel. A kórisme alapja a kórelőzmény és az endoszkópos kép. Szövetteni vizsgálat a vérzésveszély miatt csak ritkán készül és nem nyújt jellegzetes képet. Immunhiányos betegekben azonban a fertőzés (pl. cytomegalovírus) kizárására, illetve ha a kli-

nikai és morfológiai jelek nem azonos irányba mutatnak, diffúz folyamat gyanúja miatt szövettani vizsgálat is indokolt lehet.

Mikroszkóppal a mucosa kapillárisainak tágulata, pangása látható, a környező mucosa oedemájával és változó mennyiségű interstitialis bevérzéssel. Az ischaemiás jellegű eróziók kicsik, felszínüket kiemelkedő fibrines, lobsejtes nekrotikus szövettörmelék fedi. A környező mirigyekben jelentős, esetenként aggodalmat is keltő regeneratív atípiát észlelhetők [7].

Vascularis gastropathia

A vascularis gastropathia hátterében a gyomornyálkahártya ereinek károsodása áll. Két jellegzetes formája az antrum értágulata (gastric antral vascular ectasia – GAVE) és a portális hipertensív gastropathia [47].

Az *antrumértágulat (GAVE)* kialakulásának módja nem ismert. A „görögdinnye-gyomornak” („watermelon stomach”) is nevezett eltérés gyakran jelenik meg atrophias gastritisben, autoimmun és diffúz kötőszöveti betegségekből, főképp sclerodermában [48]. A betegek kb. 70%-a 65 évnél idősebb nő. Az elvékonyodott, atrophias nyálkahártya és thrombusok megjelenése hajlamosít kapilláris vérzésre, ezért okkult vérzés, vashiányos anaemia az esetek 90%-ában alakul ki, a melaena és a haematemesis előfordulása 60%.

A „görögdinnye-gyomor” megjelölés a jellegzetes endoszkópos képen alapul: hosszanti, a pylorus irányába konvergáló antralis redők tágult véredényeket tartalmaznak, amelyek a görögdinnye csíkozottságára emlékeztetnek. A kitüremkedő, tágult erek nagy, lapos gombára is hasonlíthatnak. Kis vérzések, véralvadékok is tarkíthatják a képet [47].

Szövettani képe jellegzetes: a fibrosis és a simaizom felszínre merőleges rostokkal is bír, emiatt a lamina propria kiszélesedett, és abban tágult nyálkahártya-kapillárisok láthatóak. Az erek száma nem több, keresztmetszetük azonban nő, eléri az antrum mirigyeinek átmérőjét és mintegy 50%-ukban fibrinthrombusok láthatók. Foveolaris hyperplasia, regeneratív epithel is kialakul, amely a hyperplasticus gyulladással gyomorpóliphoz vagy a kémiai gastropathiahoz hasonlít. Portális hipertenzióban is tágultak a kapillárisok és erek, de itt a fibrinthrombusok ritkák. A két gastropathia együttesen is előfordulhat.

A tágult erek endoszkópos elektrokoagulációja vagy argonplazma-koagulációja hatékony kezelési mód, és az antrum eltávolítása csak ritkán válik szükségessé. A tünetek újbóli megjelenése nem ritka, ilyenkor sebészi kezelés javasolt. A „görögdinnye-gyomor” gyakran atrophias gastritisben alakul ki, ezért endoszkópia során biopszia is szükséges [49].

Portális hipertensív gastropathia

A portális nyomásfokozódás következtében károsodik a gyomornyálkahártya is, amely az esetek 65%-ában májcirrhosisban észlelhető. A portális hipertensív gastro-

pathia jellegzetes eltérése a nyálkahártya ereinek tágulata és proliferációja, amely elsősorban a gyomor proximális részében alakul ki, szemben az antrumelhelyezkedésű GAVE-val. Az éreltérés és a nyálkahártya-sérülés hátterében a TNF-alfa, a prosztaglandinok, az endothelin és a nitrit-oxid szöveti szintjének kóros változása áll [50].

A klinikai kép előterében a vérzés, illetve vérzésveszély áll. A kezelésben a portális nyomást csökkentő szerek jönnek szóba.

A portális hipertensív gastropathia endoszkópos képe nem jellegzetes és nem függ össze szorosan a nyomásfokozódás mértékével. A makroszkópos kép szemléltetésére számos hasonlat szerepel: így például ismert a kígyóbőr, a mozaik, a scarlatiniform elszíneződés és a piros foltok (cherry-red spots) leírás is. Biopszia elvégzésekor inkább a visszafogottság indokolt, hiszen a szöveti szerkezet ismerete nélkülözhető a kórisméhez [47].

Mikroszkóppal a kiserek tágulttá és kanyargóssá válása mellett faluk is megvastagodhat. A változás a corpusban szembetűnőbb, illetve a submucosa ereit jobban érintheti. Emellett kémiai gastropathiára utaló jelek és a nyálkahártya vérbősége látható gyulladással jelek nélkül, kivéve, ha Hp-fertőzés is társul.

A betegek egy részében a portális hipertensív gastropathiahoz GAVE is társulhat, amelyben mind a corpusból, mind pedig az antrumból észlelhető vérzés. Az elkülönítést a fibrinthrombusok CD61 immunhisztokémiai reakcióval történő kimutatása megkönnyíti [51].

Hypertrophias gastropathia

A hypertrophias gastropathia ritka eltérés, amelyet a gyomorredők jelentős megvastagodása, óriásredők megjelenése jellemez. Két formája ismert:

- A felszínes, foveolaris hyperplasiával járó alak, amelyhez szabályos vagy atrophias oxynticus mirigyek társulnak.
- Az oxynticus mirigyek hypertrophiasja, amelyben az epithelialis sejtek szabályosak.

Az első forma a *Menetrier-betegség*, a második pedig a *Zollinger–Ellison-szindróma*. Felvetődött egy harmadik, ún. „kevert” forma megkülönböztetésének indokoltasága is, amelyben epithelialis és az oxynticus mirigyek hyperplasiája egyaránt kialakul. E formának a megjelölése azonban azért is vitatható, mert ez a morfológiai eltérés – főképp reaktív jelenségként – fertőzésekben (pl. *Helicobacter pylori*, CMV, syphilis), lymphocytás és eosinophil gastritisben, sarcoidosisban is megjelenhet. Ezért az irodalmi hivatkozások többsége ezt a kevert formát nem sorolja a hypertrophias gastropathia típusai közé [7].

Menetrier-betegség: Ritka, ismeretlen eredetű kórkép, amely a corpus és a fundus redőzetének diffúz megvastagodásával, az oxynticus sejtek számának csökkenésével, következményes hypo/achlorhydriával és fehérjevesztéssel, oedemával jár. A hyperplasiás foveolaris sejtek jelentős mennyiségű nyákot és folyadékot termelnek, amelyek jelentős, minden fehérjefrakciót érintő fehérje-

vesztéséget okoznak és a kialakuló hypoalbuminaemia perifériás oedema megjelenéséhez vezet. Hypo/achlorhydria is kimutatható, amelynek hátterében a parietalis sejtszám csökkenése áll.

Feltételezhető a transforming növekedési faktor (TGF-alfa) fokozott termelődésének oki szerepe is, amely a Menetrier-kór eltéréseinek részleges magyarázatát adná. A TGF a gyomornyálkahártya egyensúlyi állapotának fenntartója, homeosztázisának mediátora, amelyet a nyálkahártya termel, és gátolja a savelválasztást, segíti a nyálkahártya-sérülést követő megújulását és növeli a nyák mennyiségét [52].

A Menetrier-kór hosszú lefolyású betegség, ugyanakkor a gyermekkorban és a születés utáni időszakban megjelenő esetek spontán visszafejlődése is megfigyelhető. Feltételezhető azonban az, hogy ezeknek az eseteknek a hátterében CMV-fertőzés, illetve TGF-alfa-aktivitás áll. A rosszindulatú elfajulás kockázata nyitott kérdés, összefoglalók azonban 15% gyakoriságról is beszámolnak [1].

A klinikai tünetek általában alattomosan jelentkeznek, majd progresszívvá válnak. Elsősorban férfiakban az 5–6. életévükben jelentkeznek: epigastriális fájdalom, valamint hányás, hányinger, dyspepsia, étvágytalanság jelentkezik, a testsúly csökken és anorexia is kialakulhat. Okkult emésztőrendszeri vérzés is kimutatható, ritkábban heveny vérzés, haematemesissel.

Endoszkópiával jelentősen megvastagodott, gyrszerű kanyargó, duzzadt, puha, tekervényes nyálkahártyaredők láthatók. Polypoid változata is előfordul, amelyben többszörös hyperplasticus polipra emlékeztető csomók váltakoznak vaskos, cerebriformis bemélyedésekkel tagolt redőkkel. Ezek az eltérések jellemző esetben az antrumban nem alakulnak ki.

A felszíni nyálkahártyából vett biopszia nem kórjelző, diatermiás hurokkal vagy sebészi úton nyert mélyebb minta azonban alkalmas a jellegzetes kórszöveti eltérések felderítésére. A redőzet megvastagodása foveolaris-sejt-hyperplasia, oedema és mérsékelt fokú gyulladással járó sejtbeszűrődés következménye. Szöveti változásokkal foveolaris hyperplasia, cisztikus tágulat látható (15. ábra). A parietalis és fősejtek száma csökken, helyüket nyáktermelő sejtek foglalják el. A felszíni nyáktermelő sejtek hyperplasiája a fokozott epidermalis növekedési faktor jelző (EGFR) jelátvitellel magyarázható a gyomornyálkahártyában, amely a növekedési faktor (TGF-alfa) helyi fokozott termelődésével függ össze.

Az elkülönítő kórismében a megvastagodott gyomornyálkahártya-redőkkel járó egyéb eltéréseket kell tekintetbe vennünk, így lymphomát, carcinomát, granulomatous gastritist, fertőzőes gastritist (H. pylori – CMV-vírus) és Zollinger–Ellison-szindrómát.

A betegség kezelésére számos próbálkozás történt. Sor került antikolinergikus szerek, prosztaglandinok, H₂-receptor-blokkoló, PPI, glükokortikoid, oktreotid, antifibrinolitikus szerek alkalmazására, nem mindig meggyőző eredménnyel. Az EGFR jelfogóellenes monoklonális antitest új kezelési lehetőséget ígérhet [53].

A súlyos tünetek, a befolyásolhatatlan hypoalbuminaemia esetenként gastrectomiát is szükségessé tehet.

A Zollinger–Ellison-szindróma a hasnyálmirigy, illetve a duodenum gasztrintermelő daganata (gastrinoma) következményeként kialakuló jellegzetes tünetegyüttes. A hypergastrinaemia az oxynticus nyálkahártya hyperplasiájához és az enterokromaffin sejtek proliferációjához is vezet. A gastrinoma vezető klinikai tünete a peptikus fekélyvel összefüggő hasi fájdalom. A fekélyek döntő többsége a duodenumban található, gyakran többszörös elhelyezkedésűek és a fekélybetegség egyébként hatékony kezelésével nehezen befolyásolhatók.

Szövettanilag az oxynticus sejtek jelentős felszaporodása figyelhető meg, amelynek következményeként a sejtek a nyálkahártya felszínesebb rétegéig jutnak és közvetlenül a foveolaris sejtekig felkúsznak [54].

Kimutatható gastrinoma esetén annak eltávolítása a kezelés módja. A műtéti módszerek közül a régebben alkalmazott teljes gastrectomia és vagotomia a hatékony gyomorsav-szekréciót gátló kezelés bevezetése óta háttérbe szorult. Nagyobb dózísú protonpumpagátlóval a betegek tartósan panaszmentessé válnak, és a műtét is elkerülhető [55].

Irodalom

- [1] Lee, E. L. F. M.: Gastritis and gastropathies. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th Ed. Saunders, 2010.
- [2] Lash, R. H., Genta, R. M.: Gastritis. In: Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2nd Ed. Wiley-Blackwell, 2012.
- [3] Valle, D.: Peptic ulcer disease and related disorders. In: Harrison's Gastroenterology and Hepatology. McGraw-Hill, USA, 2010.
- [4] Stolte, M., Meining, A.: The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. Can. J. Gastroenterol., 2001, 15, 591–598.
- [5] Ruggie, M., Correa, P., Di Mario, F., et al.: OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig. Liver Dis., 2008, 40, 650–658.
- [6] Fassan, M., Pizzi, M., Farinati, F., et al.: Lesions indefinite for intraepithelial neoplasia and OLGA staging for gastric atrophy. Am. J. Clin. Pathol., 2012, 137, 727–732.
- [7] Lash, R. H., Robert, G. Y. L., Odze, R. D., et al.: Genta inflammatory disorders of the stomach. In: Odze, R. G. (ed.): Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. Second ed. Saunders Elsevier, 2009.
- [8] Solcia, E., Fiocca, R., Villani, L., et al.: Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin-like-cell proliferations of the gastric mucosa. Classification and histogenesis. Am. J. Surg. Pathol., 1995, 19(Suppl. 1), S1–S7.
- [9] McDonald, G.: Infections of the oesophagus and stomach. In: Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2nd Ed. Wiley-Blackwell, 2012.
- [10] Laass, M. W., Pargac, N., Fischer, R., et al.: Emphysematous gastritis caused by Sarcina ventriculi. Gastrointest. Endosc., 2010, 72, 1101–1103.
- [11] Broutet, N., Moran, A., Hynes, S., et al.: Lewis antigen expression and other pathogenic factors in the presence of atrophic chronic gastritis in a European population. J. Infect. Dis., 2002, 185, 503–512.
- [12] De Block, C. E., De Leeuw, I. H., Van Gaal, L. F.: Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008, 93, 363–371.

- [13] D'Elíos, M. M., Amedei, A., Azzurri, A., et al.: Molecular specificity and functional properties of autoreactive T-cell response in human gastric autoimmunity. *Int. Rev. Immunol.*, 2005, 24, 111–122.
- [14] D'Elíos, M. M., Bergman, M. P., Azzurri, A., et al.: H⁺, K⁺-ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology*, 2001, 120, 377–386.
- [15] Marshall, A. C., Alderuccio, F., Murphy, K., et al.: Mechanisms of gastric mucosal cell loss in autoimmune gastritis. *Int. Rev. Immunol.*, 2005, 24, 123–134.
- [16] Ruge, M., Correa, P., Dixon, M. F., et al.: Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, 16, 1249–1259.
- [17] Torbenson, M., Abraham, S. C., Boitnott, J., et al.: Autoimmune gastritis: distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands. *Mod. Pathol.*, 2002, 15, 102–109.
- [18] Carmack, S. W., Genta, R. M., Graham, D. Y., et al.: Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 6, 331–341.
- [19] Solcia, E., Rindi, G., Fiocca, R., et al.: Distinct patterns of chronic gastritis associated with carcinoid and cancer and their role in tumorigenesis. *Yale J. Biol. Med.*, 1992, 6, 793–804.
- [20] Cunliffe, R. N.: Alpha-defensins in the gastrointestinal tract. *Mol. Immunol.*, 2003, 40, 463–467.
- [21] Jevremovic, D., Torbenson, M., Murray, J. A., et al.: Atrophic autoimmune pangastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2006, 30, 1412–1419.
- [22] Bergman, M. P., Vandenbroucke-Grauls, C. M., Appelmelk, B. J., et al.: The story so far: *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity. *Int. Rev. Immunol.*, 2005, 24, 63–91.
- [23] Europepygast Study Group: Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Europepygast study. *Gut*, 2002, 50, 779–785.
- [24] Jhala, D., Jhala, N., Lechago, J., et al.: *Helicobacter heilmannii* gastritis: association with acid peptic diseases and comparison with *Helicobacter pylori* gastritis. *Mod. Pathol.*, 1999, 12, 534–538.
- [25] Veijola, L., Oksanen, A., Linnala, A., et al.: Persisting chronic gastritis and elevated *Helicobacter pylori* antibodies after successful eradication therapy. *Helicobacter*, 2007, 12, 605–608.
- [26] Gologan, A., Graham, D. Y., Sepulveda, A. R.: Molecular markers in *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis. *Clin. Lab. Med.*, 2005, 25, 197–222.
- [27] Genta, R. M., Hamner, H. W.: The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1994, 118, 740–743.
- [28] Nordenstedt, H., Graham, D. Y., Kramer, J. R., et al.: *Helicobacter pylori*-negative gastritis: prevalence and risk factors. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108, 65–71.
- [29] Koyama, S., Nagashima, F.: Idiopathic granulomatous gastritis with multiple aphthoid ulcers. *Intern. Med.*, 2003, 42, 691–695.
- [30] Xin, W., Greenson, J. K.: The clinical significance of focally enhanced gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2004, 28, 1347–1351.
- [31] Friedman, M., Ali, M. A., Borum, M. L.: Gastric sarcoidosis: a case report and review of the literature. *South. Med. J.*, 2007, 100, 301–303.
- [32] Wu, T. T., Hamilton, S. R.: Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1999, 23, 153–158.
- [33] Carmack, S. W., Lash, R. H., Gulizia, J. M., et al.: Lymphocytic disorders of the gastrointestinal tract: a review for the practicing pathologist. *Adv. Anat. Pathol.*, 2009, 16, 290–306.
- [34] Madisch, A., Mielhke, S., Neuber, F., et al.: Healing of lymphocytic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 473–479.
- [35] Haot, J., Berger, F., Andre, C., et al.: Lymphocytic gastritis versus varioliform gastritis. A historical series revisited. *J. Pathol.*, 1989, 158, 19–22.
- [36] Pulimood, A. B., Ramakrishna, B. S., Mathan, M. M.: Collagenous gastritis and collagenous colitis: a report with sequential histological and ultrastructural findings. *Gut*, 1999, 44, 881–885.
- [37] Dray, X., Reignier, S., Vahedi, K., et al.: Collagenous gastritis. *Endoscopy*, 2007, 39(Suppl. 1), E292–E293.
- [38] Nagy, F., Molnár, T., Tiszlavicz, L., et al.: Ulcerative colitis and eosinophilic corpus gastritis. [Colitis ulcerosa és eosinophil corpus gastritis.] *Orv. Hetil.*, 2004, 145, 2241–2246. [Hungarian]
- [39] Bori, R., Csérni, G.: Eosinophilic gastritis simulating gastric carcinoma. [Eosinophil gastritis gyomorrákot utánzó formája.] *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 529–531. [Hungarian]
- [40] Kokkonen, J., Ruuska, T., Karttunen, T. J., et al.: Mucosal pathology of the foregut associated with food allergy and recurrent abdominal pains in children. *Acta Paediatr.*, 2001, 90, 16–21.
- [41] Tuncer, K., Alkanat, M., Musoğlu, A., et al.: Gastritis cystica polyposa found in an unoperated stomach: an unusual case treated by endoscopic polypectomy. *Endoscopy*, 2003, 35, 882.
- [42] Genta, R. M.: Differential diagnosis of reactive gastropathy. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2005, 22, 273–283.
- [43] Fukuhara, K., Osugi, H., Takada, N., et al.: Quantitative determinations of duodenogastric reflux, prevalence of *Helicobacter pylori* infection, and concentrations of interleukin-8. *World J. Surg.*, 2003, 27, 567–570.
- [44] Dixon, M. F., Mapstone, N. P., Neville, P. M., et al.: Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut*, 2002, 51, 351–355.
- [45] Uppal, R., Lateef, S. K., Korsten, M. A., et al.: Chronic alcoholic gastritis. Roles of alcohol and *Helicobacter pylori*. *Arch. Intern. Med.*, 1991, 151, 760–764.
- [46] Tarnawski, A., Pai, R., Deng, X., et al.: Aging gastropathy – novel mechanisms: hypoxia, up-regulation of multifunctional phosphatase PTEN, and proapoptotic factors. *Gastroenterology*, 2007, 133, 1938–1947.
- [47] Burak, K. W., Lee, S. S., Beck, P. L.: Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut*, 2001, 49, 866–872.
- [48] Manolios, N., Eliades, C., Duncombe, V., et al.: Scleroderma and watermelon stomach. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 776–778.
- [49] Novitsky, Y. W., Kercher, K. W., Czerniach, D. R., et al.: Watermelon stomach: pathophysiology, diagnosis, and management. *J. Gastrointest. Surg.*, 2003, 7, 652–661.
- [50] Ohta, M., Yamaguchi, S., Gotob, N., et al.: Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: a clinical and experimental review. *Surgery*, 2002, 131, S165–S170.
- [51] Westerhoff, M., Tretiakova, M., Hovan, L., et al.: CD61, CD31, and CD34 improve diagnostic accuracy in gastric antral vascular ectasia and portal hypertensive gastropathy: An immunohistochemical and digital morphometric study. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2010, 34, 494–501.
- [52] Nomura, S., Settle, S. H., Leys, C. M., et al.: Evidence for repatterning of the gastric fundic epithelium associated with Ménétrier's disease and TGF α overexpression. *Gastroenterology*, 2005, 128, 1292–1305.
- [53] Settle, S. H., Washington, K., Lind, C., et al.: Chronic treatment of Ménétrier's disease with Erbitux: clinical efficacy and insight into pathophysiology. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, 3, 654–659.
- [54] Metz, D. C.: Diagnosis of the Zollinger–Ellison syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, 10, 126–130.
- [55] Ito, T., Igarashi, H., Uehara, H., et al.: Pharmacotherapy of Zollinger–Ellison syndrome. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2013, 14, 307–321.

(Mihály Emese dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: emesemihaly@hotmail.com)