

REVIEW ARTICLE

식도 운동 질환에서의 떠오르는 논쟁들

김가희, 정기욱

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Emerging Issues in Esophageal Motility Diseases

Ga Hee Kim and Kee Wook Jung

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

With the advances in technology and medical knowledge, new diseases are being identified and investigated. Esophageal motility disorders have been re-defined using high-resolution manometry and their pathogenesis are being better understood. The use of opioid analgesics is increasing worldwide, particularly in the United States, but their chronic use can cause opioid-induced esophageal dysfunction, which mimics spastic motor disorders, including achalasia type 3 or 2 and esophagogastric junction outflow obstruction. Eosinophilic esophagitis is identified by eosinophilic infiltration confirmed on a pathological examination. The condition is often associated with esophageal motility abnormalities. On the other hand, recent studies have suggested that muscle-predominant eosinophilic infiltration, eosinophilic esophageal myositis, might manifest as spastic motor disorders, including achalasia or jackhammer esophagus. Lymphocytic esophagitis is an unusual esophageal condition, which is confirmed by the increased number of lymphocytes in the esophageal epithelium. Although several reports have supported the existence of lymphocytic esophagitis, it is still unclear whether lymphocytic esophagitis is a distinct disease entity or another spectrum of other esophageal diseases, such as gastro-esophageal reflux disease or eosinophilic esophagitis. This review presents evidence and reports on the emerging issues in esophageal motility disorders, including opioid-induced esophageal dysfunction, eosinophilic esophagitis with eosinophilic esophageal myositis, and lymphocytic esophagitis. (*Korean J Gastroenterol* 2019;73:322-326)

Key Words: Esophageal dysfunction; Eosinophilic esophagitis; Eosinophilic esophageal myositis; Opioid-induced esophageal dysfunction; Lymphocytic esophagitis

서 론

마약성 진통제 사용이 서구 등에서는 늘어나고 있으며, 이로 인한 부작용도 널리 알려져 있다. 특히 변비 등의 위장관 운동 감소 등은 그나마 많이 알려져 있으나 식도 운동 질환에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 미흡한 편이다. 본 종설에서는 서구에서 많이 쓰이는 마약성 진통제와 관련된 마약성 식도 운동 질환에 대하여 알아보려고 한다. 또한 최근 국내에서도 보고가 늘어나고 있는 호산구성 식도염과 연관된 식도

운동 질환, 특히 호산구성 식도염과의 연관성이 아직도 명확하게 밝혀지지 않은 호산구성 식도 근육염에 대하여 간략하게 알아보고자 한다. 마지막으로 아직 그 실체를 정확히 모르지만 서구 문헌보고가 늘어나고 있는 림프구성 식도염에 대하여 간략하게 알아보고자 한다.

Received April 23, 2019. Revised May 23, 2019. Accepted May 23, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정기욱, 05505, 서울시 송파구 올림픽로43길 88, 서울아산병원 소화기내과

Correspondence to: Kee Wook Jung, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: +82-2-3010-3900, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: jung.keewook30@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3771-3691>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

본 론

1. 마약성 식도기능 이상

서구에서 진통제로서의 마약류 사용 증가에 따라 암 환자가 아닌 경우에도 일반 성인의 4%까지 마약류 진통제를 의사 처방 등을 통하여 복용하고 있다고 알려져 있다.^{1,2} 이러한 마약류 진통제가 위장관 운동에 미치는 영향에 대해서는 이미 알려져 있으며, 위배출능의 감소 및 소장/대장의 운동 감소 등이 알려져 있다.^{1,3} 이러한 영향으로 인하여 오심, 구토, 복부 팽만 그리고 변비 등이 발생할 수 있다.^{1,3,4}

이러한 마약성 진통제가 작용하는 수용체는 크게 3가지로 나누어지는데 μ , δ , κ 수용체가 알려져 있다.⁵ μ 수용체는 내인성 및 외인성 마약 진통 효과를 발휘하는 주요 매개체로서 장기능 이상, 호흡 억제, 마약 의존성 등의 부작용과도 관련된다.⁶ δ 수용체는 중추신경계에 주로 위치하며 진통 효과와 연관이 있고, 또한 근육층 신경얼기 및 점막하 신경세포에서도 관찰되고 장 운동과 분비를 억제시키는 데 관여한다.⁷ κ 수용체도 진통 효과와 연관되며 장기능 이상, 이뇨 작용, 진정 작용과 관련이 있다.¹ 이러한 마약성 진통제는 위와 십이지장에서는 위배출을 방해하고, 유문륜의 압력을 증가시켜 위 마비를 일으킬 수 있다.¹

식도에서는 주로 μ 수용체가 작용하는데, 삼킴 곤란 또는 가슴 쓰림과 연관된다고 알려져 있다.¹ 1997년 Penagini와 Bianchi⁸의 연구에 의하면 위식도역류질환이 있는 환자에게 모르핀을 주입하면 일과성 하부식도 조임근 이완이 의미 있게 감소하면서 역류 횟수의 감소와 더불어 pH 4 미만으로 떨어지는 시간도 감소하였다고 보고하였다. 또 다른 실험에 의하면 15명의 건강인에게 모르핀을 피하 주사하였을 때 하부식도 조임근의 압력이 증가하고 하부식도 조임근의 이완이 감소하였다고 보고하였다.⁹ 하지만 만성적으로 모르핀 등의 마약성 진통제를 꾸준히 복용하면 하부식도 조임근의 이완이 떨어지며, 하부식도 체부의 압력 및 속도가 증가하면서 동시성 수축을 보이고, 위식도 경계부의 압력이 증가하면서 마치 아칼라시아 3형 또는 2형이나 esophagogastric junction (EGJ) outflow obstruction처럼 보이게 된다.¹⁰⁻¹³ 121명의 만성적인 마약성 진통제를 복용하는 환자들을 대상으로 한 후향적 연구에서 66명의 환자는 마약성 진통제를 먹고 있었고, 66명의 환자는 마약성 진통제를 24시간 중단 후 검사를 시행하였는데 마약성 진통제를 복용하던 환자들에서 EGJ outflow obstruction이나 강직성 식도 운동 질환이 더 많이 관찰되었다.¹¹ 이런 환자들에서 해당 약제를 중단하면 이러한 이상 소견이 일부 호전되는 것이 마약성 식도기능 이상의 특징이라고 할 수 있다.¹⁰ 최근 서구뿐만 아닌 국내에서도 증례보고가 있었다.¹⁴

이러한 마약성 식도기능 이상이 있는 경우에는 강직성 식도 운동 질환과 유사하게 고형식 또는 유동식에 대한 삼킴 곤란 및 역류 그리고 흉통 등을 호소할 수 있다.¹⁵ 고해상도 내압 검사 등에서 아칼라시아 3형 또는 2형 그리고 EGJ outflow obstruction의 형태에 가깝게 관찰된다.^{11,15} 특히 경구 내시경적 식도 근육 절제술(peroral endoscopic myotomy, POEM) 같은 비가역적인 시술이 점점 더 늘어나고 있는 현실에서 POEM 등의 비가역적 시술을 시도하기 전에 환자의 약제 과거력을 평가하고, 만약 마약성 진통제 성분을 장기 복용하고 있었다면 약제를 중단하거나 용량을 줄인 이후에도 계속하여 식도 운동의 이상이 있는지 확인한 후에 다음 단계의 비가역적 치료를 고려하는 것이 필요할 것으로 생각된다.^{16,17} 아직까지 그 정확한 발병 기전은 알기 어려우나 nitric oxide가 관여할 것으로 추측된다.^{16,18} 따라서 아칼라시아나 EGJ outflow obstruction 같은 강직성 식도 운동 질환을 보이는 환자들에서는 비가역적 치료를 시행하기 전에 약물 복용력을 반드시 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다.¹⁶

2. 호산구성 식도염 및 호산구성 식도 근육염

호산구성 식도염(eosinophilic esophagitis)은 증상이 있는 환자의 식도의 호산구가 15 eos/high power field (HPF) 이상 조직 검사에서 관찰되는 것으로, 2011년 consensus에서는 proton pump inhibitor (PPI)에 반응하는 경우를 PPI-responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE)라고 따로 분류하였으나, 최근 2018년 consensus에서는 PPI-REE를 호산구성 식도염의 하나로 묶어서 보고 있다.¹⁹ 이러한 호산구성 식도염은 식도의 전 층에 침범이 가능하며, 최근에는 식도 점막 하에서만 호산구가 침착된 증례도 종종 보고되고 있다.²⁰ 정확한 원인은 잘 모르나 여러 가지 환경적 요인이나 알레르기 등이 그 발병 요인으로 추정되고 있다.^{19,21}

아토피 등의 알레르기 증상이 과거에 있었던 환자들에서 주로 많이 발견되고, 삼킴 곤란 등의 증상과 더불어 특징적인 내시경 소견(식도의 링, 고랑, 삼출물, 부종, 좁아짐 등)이 관찰되는 경우 조직 검사를 통하여 HPF당 15개 이상의 호산구 침착이 있는 경우 진단할 수 있다.^{19,21} 또한 식도 내의 호산구 침착을 일으킬 수 있는 다른 전신 질환을 감별하는 것도 중요하다.²¹ 서구에서는 호산구성 식도염에 대한 보고가 지난 2000년 이후 꾸준히 증가하고 있고, 최근 국내에서도 내시경 시 식도 조직 검사 횟수 증가에 의한 것인지 혹은 내시경 시술자가 호산구성 식도염에 대하여 점점 더 인지하게 된 것인지 정확히는 알기 어려우나, 단일 3차 의료기관의 보고에 의하면 점점 더 그 증례가 증가하는 경향을 보이고 있다고 한다.²²

이러한 호산구성 식도염이 있는 경우 다양한 식도 운동 질

환과 연관된다고 알려져 있는데, nutcracker, jackhammer, diffuse esophageal spasm 등의 강한 수축성의 식도 운동 질환을 비롯하여 ineffective esophageal motility, hypotensive lower esophageal sphincter 같은 약한 수축성의 식도 운동 질환 및 아칼라시아와 유사한 형태의 식도 운동 질환도 일으킬 수 있다고 알려져 있고, 보고에 의하면 25-75%의 호산구성 식도염 환자가 식도 운동 이상을 보인다고 하며, 이는 위식도역류질환이나 무증상 일반인에 비하여 훨씬 높은 비율이다.²³⁻²⁶

한편 1994년 아칼라시아로 식도절제술을 시행한 42명의 환자들의 조직 검사에서 22명(52%)에서 호산구와 림프구가 근육층 신경얼기에 침착된 것이 관찰되었다.²⁷ 1996년에 Heller 근육절제술을 시행한 11명의 아칼라시아 환자에서도 6명(55%)의 환자에서 림프구와 호산구가 근육층 신경얼기에 침착된 것이 관찰되었다.²⁸ 현재 널리 통용되고 있는 호산구성 위장관염의 개념은 1970년 Klein 등²⁹에 의하여 제시되었는데 점막, 근육, 장막에 침범하는 형태로 구분하였다. 점막에 침범하는 경우 흡수 장애, 복통, 설사 같은 증상을 주로 호소하고, 근육층에 침범하는 경우 장폐쇄 증상을 주로 호소하며, 장막을 침범하는 경우 복수 등의 증상을 호소한다고 하였다.²⁹ 이러한 호산구성 위장관염의 개념을 호산구성 식도염에 똑같이 대입하기는 다소 무리가 보이는 것이 현실이나, 최근 일부 학자들을 대상으로 조심스럽게 일부 아칼라시아 환자들에서 관찰되는 호산구성 식도 근육염과 호산구성 식도염에서의 식도 운동 질환과의 관련성을 제시하고 있다.³⁰⁻³² 즉, 호산구성 식도염의 일부가 진행되면 마치 호산구성 위장관염의 근육 침범 형태가 장폐쇄 증상을 일으키듯이 호산구성 식도 근육염을 일으키면서 삼킴 곤란 등의 식도 운동 질환이나 증상을 일으키는 것이 아닌지 하는 조심스러운 추측이 이루어지고 있다.³⁰ 이를 뒷받침하는 듯한 연구 결과로서 최근 일본에서는 10예의 호산구성 식도염, 호산구성 점막하 식도염(eosinophilic subepithelial esophagitis), 호산구성 식도 근육염(eosinophilic esophageal myositis) 증례를 소개하였다. 특히 호산구성 식도 근육염은 내시경 소견이 호산구성 식도염과 유사하였으나 식도 점막에서는 호산구가 거의 관찰되지 않았고, POEM 시 시행한 식도 근육 생검에서 호산구 침착이 관찰된 증례들을 보고하였다.³¹ 이런 호산구성 식도 근육염 환자들은 식도 내압 검사에서 jackhammer esophagus나 nutcracker esophagus 같은 강한 식도 수축을 보였다고 한다.³¹ 한편, 2011년 Savarino 등³³은 호산구 침착이 많은 아칼라시아 환자에서 스테로이드 치료 후 아칼라시아가 호전된 증례를 보고한 적이 있는데, 양성자펌프억제제 투여에도 증상 호전이 없던 삼킴 곤란을 호소하던 22세 남자 환자의 식도 조직 검사에서 호산구성 식도염이 관찰되어 prednisolone을 투여 후 6개월 뒤 추적 검사에서 호산구가 감소하

면서 삼킴 곤란이 호전되었고, 추적 식도 내압 검사에서 정상 식도 연동 운동으로 회복되는 것을 관찰하였다고 하였다.³³ 그 외에도 여러 증례보고에서 호산구성 식도염에서 스테로이드 치료 이후 식도 호산구 침착이 호전되면서 식도 운동도 같이 호전되었다는 보고가 있었다.³⁴⁻³⁶

이런 여러 소견들을 종합하여 보았을 때 일부 아칼라시아나 강한 식도 수축을 보이는 식도 이상 운동 환자의 일부에서는 여러 가지 원인(알레르기 등)에 의한 식도 내의 호산구 증가가 근육 활성화 또는 신경 활성화 호산구 분비물을 통하여 식도 연동 운동을 방해하고 하부식도 조임근 이완을 떨어뜨려서 아칼라시아와 유사한 식도 운동 질환을 일으킨다. 이런 경우에는 스테로이드 치료 등에 다시 식도 운동성이 회복되는 양상으로 나타나지만 일부 호산구성 식도염에서는 호산구에서 나오는 eosinophil cationic protein이나 eosinophil derived neurotoxin 같은 신경 독성을 가진 물질들에 의하여 식도 근육층의 신경을 파괴하고 이로 인하여 아칼라시아 등이 유발되며, 이런 경우에는 이미 신경 손상으로 인한 근육의 비가역적 변화까지 이루어져서 스테로이드 치료에도 식도 운동 회복이 불가능한 것이 아닌가 하는 조심스러운 추측을 하는 Spechler 등³⁰ 일부 저자들의 가설에 가까운 견해가 있다. 하지만 모든 아칼라시아 환자들의 근육층 생검에서 호산구 침착 등의 증거가 발견되는 것은 아니므로 좀 더 신중한 접근이 필요할 것으로 보인다. 즉, 모든 아칼라시아 환자들에서 이러한 기전으로 설명할 수 있는 것은 아니고 그중 일부에서는 호산구성 식도염과 관련된 병태생리가 있는 것이 아닐까 조심스럽게 추측된다.

3. 림프구성 식도염

림프구성 식도염(lymphocytic esophagitis)은 2006년에 Rubio 등³⁷에 의하여 처음 보고된 질병으로 20명의 환자에서 상피내 림프구 과다 침착 및 일부의 과립백혈구 침착이 관찰되었다. 그 후 10년 이상 세월이 지났지만 아직까지도 림프구성 식도염은 정확한 실체나 진단기준조차 명확하지 않다.³⁸

주로 서구에서 호산구성 식도염 의심 하에 식도 조직 검사가 널리 행해지면서 그 실체가 드러나기 시작한 림프구성 식도염은 식도 조직 검사를 시행한 환자들의 0.09%에서 관찰된다고 보고되고 있다.³⁹ 소아에서는 좀 더 유병률이 높아서 5.7%까지 보고하고 있다.⁴⁰ 주요 증상으로는 삼킴 곤란과 위식도역류증상이 있는데 삼킴 곤란이 70% 이상이라는 보고도 있다.⁴¹ 하지만 호산구성 식도염에 비하여 음식 폐색은 좀 더 적다고 한다.⁴² 많지는 않지만 흉통이나 복통도 일부 보고되고 있으며 식도 내압 검사에서 강한 식도 수축이 관찰되거나 식도 운동 감소 등이 관찰되는 경우도 있다.^{42,43}

병리적 소견에서 림프구성 식도염은 식도 점막에서 조직

검사를 통하여 진단하는데, 상피내 림프구 숫자가 높으면서 식도 상피의 유두부에 일부 상피내 과립백혈구가 적게 관찰되거나 아예 없다면 의심한다.^{38,39} 림프구가 많이 관찰되는 질환으로 방사선 치료 후 역류성 식도염 그리고 칸디다성 식도염 등이 있는데, 대부분 정상 식도에서 림프구는 HPF당 10-12개 정도이므로 림프구성 식도염 진단에는 HPF당 50개 이상의 림프구 침착이 있으면 진단할 수 있다.⁴² 일부 연구자들은 식도 부위에 따라 림프구 침착이 몰려 있을 수 있다는 이유로 특정 숫자 이상의 림프구 침착을 진단기준으로 삼는 것에 대하여 반대 의견을 보이기도 한다.³⁹ 또한 호산구성 식도염과 완전히 구분하기 위하여 과립백혈구가 병리 소견에서 아예 없어야 한다고 주장하기도 한다.⁴⁴ 현재까지의 논문들을 종합해 본다면, 림프구 숫자가 적어도 HPF당 50개 이상으로 다량으로 관찰되면서 유두 주위의 해면화 소견과 더불어 과립백혈구가 적거나 없는 경우 림프구성 식도염의 진단을 의심할 수 있다.³⁸ 하지만 아직까지도 명확한 진단기준에 대한 의견 일치가 이루어져 있지 않으므로 판단에 주의를 요한다.

내시경 소견에 대한 기술도 보고자에 따라 다른데, Pasricha 등⁴¹의 논문에서는 27명의 림프구성 식도염 환자 82%에서 비정상적인 내시경 소견을 보였다고 기술한 반면, Purdy 등⁴⁵은 정상과 차이가 없었다고 하였다. 어떤 연구에서는 호산구성 식도염과 유사한 내시경 소견을 보인다고 기술하였는데, 호산구성 식도염에 비해서는 식도의 링 구조물을 보이거나 협착을 보이는 경우가 비교적 적다고 기술하였다.^{39,42}

치료로서도 아직까지 명확하게 제시되고 있는 것은 없으며, 호산구성 식도염과 유사하게 양성자펌프억제제, fluticasone, 내시경 확장술 등이 시도되고 있다. 일부 연구에서는 양성자펌프억제제 치료 이후 증상 호전을 보였다고 보고하고 있어 림프구성 식도염이 위산 역류에 의한 역류성 식도염의 한 형태가 아닐까 의심하기도 한다.^{41,42} 스테로이드 치료를 통한 증상 호전도 4개의 연구에서 보고하고 있고, 또 다른 보고에서는 좁아진 링 형태의 식도 내강 내 구조물에 대하여 식도 확장술 등을 통한 증상 개선을 보였다고 하였다.^{41,46-49}

하지만 전술한 바와 같이 림프구성 식도염이 과연 독립적으로 존재하는 질병인가에 대한 의문은 여전히 있으며, 크론병 같은 다른 질병과의 연관성에 대하여 의문을 표시하는 연구자도 있는 실정이어서 좀 더 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.^{37,50} 예후는 대부분 좋은 경과를 보인다고 알려져 있으며, 일부에서는 식도 천공 등으로 응급실로 내원하는 경우도 있으나 극히 드물고 양성자펌프억제제 치료에서 59% 정도가 호전을 보인다고 하였다.^{42,48}

결론

최근 제시되고 있는 다양한 식도 질환들에 대한 충분한 이해를 통하여 삼킴 곤란을 주소로 내원하는 환자들에서 여러 가지 다양한 질병들을 의심하면서 접근한다면 거기에 맞는 올바른 치료를 할 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in gastroenterology: treating adverse effects and creating therapeutic benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1338-1349.
2. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* 2015;156:569-576.
3. Choung RS, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Schleck CD, Talley NJ. Opioid bowel dysfunction and narcotic bowel syndrome: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1199-1204.
4. Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol* 2011;106:835-842; quiz 843.
5. Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 Suppl 2:17-28.
6. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:1-18.
7. Bagnol D, Mansour A, Akil H, Watson SJ. Cellular localization and distribution of the cloned mu and kappa opioid receptors in rat gastrointestinal tract. *Neuroscience* 1997;81:579-591.
8. Penagini R, Bianchi PA. Effect of morphine on gastroesophageal reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1997;113:409-414.
9. Dowlathshahi K, Evander A, Walther B, Skinner DB. Influence of morphine on the distal oesophagus and the lower oesophageal sphincter—a manometric study. *Gut* 1985;26:802-806.
10. Kraichely RE, Arora AS, Murray JA. Opiate-induced esophageal dysmotility. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:601-606.
11. Ratuapli SK, Crowell MD, DiBaise JK, et al. Opioid-induced esophageal dysfunction (OIED) in patients on chronic opioids. *Am J Gastroenterol* 2015;110:979-984.
12. Ravi K, Murray JA, Geno DM, Katzka DA. Achalasia and chronic opiate use: innocent bystanders or associated conditions? *Dis Esophagus* 2016;29:15-21.
13. Jung KW, Kraichely RE, Arora AS, Katzka DA, Romero Y, Murray JA. Manometric characteristics of opioid esophageal dysmotility disorder by high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2011;140:S-229.
14. Jung KW, Myung SJ, Jung HY. A patient with dysphagia associated with opioid medication. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:220-221.
15. Patel D, Vaezi M. Opioid-induced esophageal dysfunction: an emerging entity with sweeping consequences. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018;16:616-621.
16. Kim GH, Jung KW. The role of opioids and alcohol in the develop-

- ment of achalasia type III and esophagogastric junction outflow obstruction. *J Neurogastroenterol Motil* 2019;25:177-178.
17. Kim GH, Jung KW, Jung HY, et al. Superior clinical outcomes of peroral endoscopic myotomy compared with balloon dilation in all achalasia subtypes. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:659-665.
 18. Murray JA, Ledlow A, Launspach J, Evans D, Loveday M, Conklin JL. The effects of recombinant human hemoglobin on esophageal motor functions in humans. *Gastroenterology* 1995;109:1241-1248.
 19. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology* 2018;155:1022-1033.e10.
 20. Schoepfer AM, Simko A, Bussmann C, et al. Eosinophilic esophagitis: relationship of subepithelial eosinophilic inflammation with epithelial histology, endoscopy, blood eosinophils, and symptoms. *Am J Gastroenterol* 2018;113:348-357.
 21. Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018;28:xi.
 22. Kim GH, Jung KW, Jung HY, et al. Diagnostic trends and clinical characteristics of eosinophilic esophagitis: a Korean, single-center database study. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:248-254.
 23. Nurko S, Rosen R, Furuta GT. Esophageal dysmotility in children with eosinophilic esophagitis: a study using prolonged esophageal manometry. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3050-3057.
 24. Moawad FJ, Maydonovitch CL, Veerappan GR, Bassett JT, Lake JM, Wong RK. Esophageal motor disorders in adults with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1427-1431.
 25. Roman S, Hirano I, Kwiatek MA, et al. Manometric features of eosinophilic esophagitis in esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:208-214, e111.
 26. van Rhijn BD, Oors JM, Smout AJ, Bredenoord AJ. Prevalence of esophageal motility abnormalities increases with longer disease duration in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1349-1355.
 27. Goldblum JR, Whyte RI, Orringer MB, Appelman HD. Achalasia. A morphologic study of 42 resected specimens. *Am J Surg Pathol* 1994;18:327-337.
 28. Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology* 1996;111:648-654.
 29. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:299-319.
 30. Spechler SJ, Konda V, Souza R. Can eosinophilic esophagitis cause achalasia and other esophageal motility disorders? *Am J Gastroenterol* 2018;113:1594-1599.
 31. Sato H, Nakajima N, Takahashi K, et al. Proposed criteria to differentiate heterogeneous eosinophilic gastrointestinal disorders of the esophagus, including eosinophilic esophageal myositis. *World J Gastroenterol* 2017;23:2414-2423.
 32. Sato H, Terai S. Eosinophilic esophageal myositis (EoEM) causes jackhammer esophagus, rarely posing a problem in the differential diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1263-1264.
 33. Savarino E, Gemignani L, Zentilin P, et al. Achalasia with dense eosinophilic infiltrate responds to steroid therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1104-1106.
 34. Nakajima N, Sato H, Takahashi K, et al. Muscle layer histopathology and manometry pattern of primary esophageal motility disorders including achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:e12968.
 35. Hejazi RA, Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Disturbances of esophageal motility in eosinophilic esophagitis: a case series. *Dysphagia* 2010;25:231-237.
 36. Nennstiel S, Bajbouj M, Becker V, et al. High-resolution manometry in patients with eosinophilic esophagitis under topical steroid therapy-a prospective observational study (HIMEOS-study). *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:599-607.
 37. Rubio CA, Sjö Dahl K, Lagergren J. Lymphocytic esophagitis: a histologic subset of chronic esophagitis. *Am J Clin Pathol* 2006;125:432-437.
 38. Nguyen AD, Dunbar KB. How to approach lymphocytic esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:24.
 39. Haque S, Genta RM. Lymphocytic oesophagitis: clinicopathological aspects of an emerging condition. *Gut* 2012;61:1108-1114.
 40. Sutton LM, Heintz DD, Patel AS, Weinberg AG. Lymphocytic esophagitis in children. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1324-1328.
 41. Pasricha S, Gupta A, Reed CC, Speck O, Woosley JT, Dellon ES. Lymphocytic esophagitis: an emerging clinicopathologic disease associated with dysphagia. *Dig Dis Sci* 2016;61:2935-2941.
 42. Cohen S, Saxena A, Waljee AK, et al. Lymphocytic esophagitis: a diagnosis of increasing frequency. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:828-832.
 43. Wang HH, Mangano MM, Antonioli DA. Evaluation of T-lymphocytes in esophageal mucosal biopsies. *Mod Pathol* 1994;7:55-58.
 44. Niewiarowski TJ, Stoll LM. Recurrent dysphagia in a patient with chronic lymphocytic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2016;84:1071-1072.
 45. Purdy JK, Appelman HD, Golembeski CP, McKenna BJ. Lymphocytic esophagitis: a chronic or recurring pattern of esophagitis resembling allergic contact dermatitis. *Am J Clin Pathol* 2008;130:508-513.
 46. Kasiye Y, John A, Rall C, Resnick J. Lymphocytic esophagitis presenting as chronic dysphagia. *Clin Med Res* 2012;10:83-84.
 47. Mandaliya R, Dimarino AJ, Cohen S. Lymphocytic esophagitis mimicking eosinophilic esophagitis. *Ann Gastroenterol* 2012;25:355-357.
 48. Hendy PJ, Wong DS, Florin TH. Spontaneous oesophageal perforation: an unreported complication of lymphocytic oesophagitis. *Gut* 2013;62:1668-1669.
 49. Figueiredo PC, Pinto-Marques P, Borralho P, Freitas J. Unusual cause for smoldering dysphagia. Lymphocytic esophagitis. *Dysphagia* 2014;29:283-285.
 50. Ebach DR, Vanderheyden AD, Ellison JM, Jensen CS. Lymphocytic esophagitis: a possible manifestation of pediatric upper gastrointestinal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:45-49.