

Olgu Sunumu

Karaciğer Nakilli Olgunun İzleminde Gelişen Eozinofilik Özofajit

Ahmet BAŞTÜRK^{1,a}, Reha ARTAN¹, Aygen YILMAZ¹

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZET

Eozinofilik özofajit (EÖ), sindirim sisteminin başka hiçbir yerinde olmayıp sadece özofagusun eozinofiller ile tutulumu olarak tanımlanır. Karaciğer nakli, son dönem akut veya kronik karaciğer hastalığında ve tıbbi tedavilere dirençli karaciğer hastalığı olanlarda evrensel olarak kabul edilmiş bir tedavi yöntemidir. Ayrıca karaciğer naklinin başarısı da takrolimus ve siklosporin A gibi kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlıdır. Takrolimus kullanımı ile intestinal bariyerin bozulmasıyla mukozanın hücrel enerji üretimi bloke olmakta ve antijenlere duyarlı halde gelmektedir. Böylece eozinofilik hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır. Yirmi iki yaşında erkek hasta polikliniğimizden karaciğer nakli nedeni ile izlenmekte olup kusma ve öğürme yakınması ile başvurdu. On altı yaşında Wilson Hastalığı tanısı ile karaciğer nakli yapılan hastamız nakil sonrası yaklaşık 6 yıllık izleminde immünsüpresif olarak yalnızca takrolimus kullanıyordu. Endoskopide özofagusda halkalaşma ve histopatolojide >15/Büyük Büyütmede (BB) eozinofil infiltrasyonu gözlenen hastamıza eozinofilik özofajit tanısı kondu. Sistemik steroid ve ardından topikal steroid kullanan olgumuzun şikayetleri geriledi ve taburcu edildi. Yaklaşık 2 yıllık izleminde nüks gözlenmedi. Biz burada karaciğer nakli nedeni ile polikliniğimizde takipli olup izleminde eozinofilik özofajit gelişen ve sonrasında kortikosteroide çok iyi yanıt veren olguyu sunmak istedik.

Anahtar Sözcükler: Eozinofilik Özofajit, Karaciğer Nakli, Takrolimus.

ABSTRACT

Eosinophilic Esophagitis Occurring During Follow-up in a Patient with Liver Transplantation

Eosinophilic esophagitis (EE) is the eosinophilic involvement of esophagus that occurs nowhere else in intestinal system. Liver transplantation is the universally accepted treatment option in end-stage acute and chronic liver disease and by liver diseases resistant to treatment. Moreover, success of the transplantation depends on immunosuppressive agents like tacrolimus and cyclosporin A. Because of the breakdown of the intestinal barrier due to tacrolimus, cellular energy production in the mucosa is blocked and it becomes sensitive to antigens. Thus, it causes eosinophilic diseases. Twenty two years old male patient with liver transplantation presented with retching and vomiting. This patient was diagnosed with Wilson's disease and transplanted at the age of 16 and during his 6 years follow-up he only used tacrolimus as an immunosuppressive agent. Endoscopy revealed rings, histopathology showed >15 eosinophils for each area under bigger magnification and the patient was diagnosed with eosinophilic esophagitis. Patient was administered systemic steroids and topical steroids respectively. After treatment the complaints resolved and patient was discharged. During an approximately 2 years of follow-up there was no recurrence. We aimed to present this case of a 22 years old male with liver transplantation currently under outpatient follow-up presenting with eosinophilic esophagitis and responded very well to steroid treatment.

Keywords: Eosinophilic Esophagitis, Liver Transplantation, Tacrolimus.

Eozinofilik özofajit (EÖ), sindirim sisteminin başka hiçbir yerinde olmayıp sadece özofagusun eozinofiller ile tutulumu olarak tanımlanır. İlk EÖ olgusu 1977'de tanımlanmış ve geçtiğimiz yıllar içinde bu hastalıkla ilgili yayınlar artmıştır. Eozinofilik özofajit bulguları, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile benzerdir. Bunların arasında kusma, karın ağrısı, regürjitasyon, besin sıkışması ve yutma güçlüğü bulunur. Ancak EÖ, bilinen GÖRH tedavisine yanıtız olup pH normaldir (1).

Karaciğer nakli, son dönem akut veya kronik karaciğer hastalığında ve tıbbi tedavilere dirençli karaciğer hastalığı olanlarda evrensel olarak kabul edilmiş bir tedavi yöntemidir. Ayrıca karaciğer naklinin başarısı da takrolimus ve siklosporin A gibi kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlıdır (2). İmmünsüpresif ilaçların şiddetli

hücrel rejeksiyonun önlenmesinde etkili olduklarının çok iyi bilinmesine rağmen nefrotoksisite, nörotoksisite ve hiperglisemi gibi yan etkileri de bulunmaktadır (3).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar eozinofilik hastalığın etyolojisinin aydınlatılmasında çok önemli olmasına rağmen, az bilinmesinin bir sonucu olarak karaciğer nakli sonrası mide bağırsak mukozasında yüksek seviyede eozinofilik infiltratların varlığını göstermiştir. Bu hastalıklar eozinofilik özofajit (EÖ), eozinofilik gastroenterit (EGE) ve eozinofilik kolit (EK) gibi hastalıklardır.

Burada karaciğer nakli nedeni ile polikliniğimizde takipli olup izleminde eozinofilik özofajit gelişen ve sonrasında kortikosteroide çok iyi yanıt veren olguyu sunmak istedik.

^aYazışma Adresi: Ahmet BAŞTÜRK, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel: 0242 246 6000

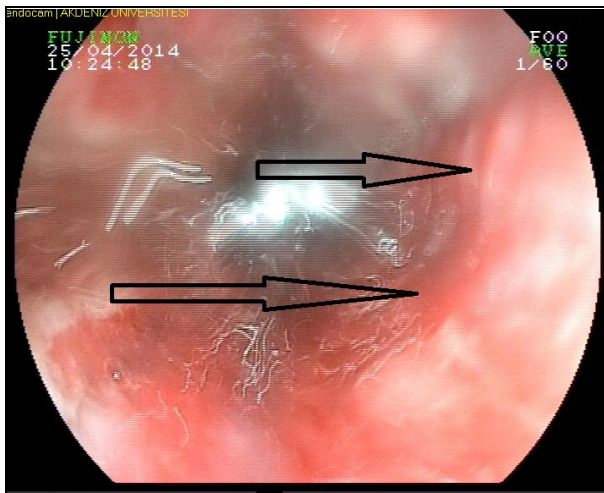
Geliş Tarihi/Received: 17.11.2015

e-mail: drahembasturk@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 28.11.2016

OLGU SUNUMU

Polikliniğimizden karaciğer nakli nedeni ile izlenmekte olan yirmi iki yaşında erkek hasta kusma ve öğürme şikayeti ile başvurup genel durumu düşkün olduğu için yatırıldı. Öyküsünden günde 10-15 defa kusma ve sürekli öğürme şikayetinin olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde; 16 yaşında Wilson Hastalığı tanısı ile kadaverik karaciğer nakli yapılan hastanın soy geçmişinde özellik yoktu. Nakil sonrası yaklaşık 6 yıllık izleminde immünsüpresif olarak yalnızca takrolimus kullanıyordu. Atopi öyküsü ve bilinen allerjik hastalığı yoktu. Fizik muayenede epigastrik bölgede hassasiyet dışında özellik yoktu. Laboratuvarında lökosit:12.940/mm³, hemoglobin (Hb) 16.2 g/dL, MCV 75 fL, trombosit (PLT) 193000/mikroL, periferik yaymada % 20 oranında eozinofil, protrombin zamanı (PT) 11.9 sn, INR 1.07, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 25 sn, glikoz 117 mg/dL, kreatinin 0.36 mg/dL, alanin aminotransferaz (ALT) 32 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) 29 U/L, gama glutamil transferaz (GGT) 41 U/L, total bilirubin (T.B.) 0.9 mg/dL, direk bilirubin (D.B.) 0.1 mg/dL, sodyum (Na) 141 mEq/L, potasyum (K) 3.24 mEq/L, klor (Cl) 92 mEq/L, kalsiyum (Ca) 10.2 mg/dL, ürik asit 2.7 mg/dL, magnezyum (Mg) 2.4 mg/dL, c-reaktif protein (CRP) 0.17 mg/dL (N:0-5), lipaz:34 U/L, pankreatik amilaz 42 U/L, laktat 0.85 mmol/L (N:0-2), amonyak 90.3 mikrog/dL (N:40-120), doku transglutaminaz IgA 8 U/mL (N:0-20), doku transglutaminaz IgG 17 U/mL (N:0-20), total protein 6.4g/dL, albümin 4.1 g/dL, HDL kolesterol 42 mg/dL, VLDL kolesterol 53 mg/dL, total kolesterol 153 mg/dL, trigliserid 136 mg/dL, ferritin 32 ng/mL (N:10-20), B12 vitamin 194 pg/mL (N:210-960) ve tam idrar tahlilinde keton (+++++) ve plazma takrolimus düzeyi de 4,2 mg/ dL (N: 4-6) saptandı. Göz dibi muayenesi, kranial magnetik rezonans (MR) ve batin ultrasonografisi normal saptandı. Endoskopik incelemede antral gastropati ve özofagusda kıvrımlaşma, halkalaşma ve üzeri beyaz eksüda ile kaplı lezyonlar gözlemlendi (Şekil 1).



Şekil1. Özofagusun endoskopik görüntüsü.

Biyopsi materyallerinde ise özofagusda X100 alanda >15 eozinofil gözlemlendi. Mide ve duodenumda eozinofil infiltrasyonu saptanmadı. IgE 24 U/mL (50-100 U/mL) tayin edilen hastada mix besin paneli negatif saptandı. Deri testi ile besin ve aeroalerjenlere karşı ciltte endüryasyon gözlenmedi. pH-monitörizasyonunda asit reflü saptanmayan hastamıza eozinofilik özofajit tanısı kondu. Tedavide intravenöz (IV) PPI tedavisine yanıt vermeyen hastamıza İV 1 mg/kg/gün metilprednizolon başlandı ve kusma, öğürme şikayeti birkaç gün içinde gerilemeye başladı. Taburcu edilen hastamızın steroid tedavisi topikal flutikazon 2x250 mcg sprey olarak toplamda 6 haftaya tamamlandı. Olgumuzun 2 yıllık izleminde herhangi bir şikayeti olmadı ve nüks de gözlenmedi. Hasta halen polikliniğimizden takip edilmeye devam etmektedir.

TARTIŞMA

Eozinofilik gastroenteritler bir grup gastrointestinal inflamatuvar hastalıklar olarak tanımlanmış olup gastrointestinal sistemin uygunsuz eozinofil infiltrasyonu ile karakterize gastrointestinal ve ekstraintestinal bulgularla seyreden hastalıklardır (4). Bu hastalıklar EÖ, EGE ve EK gibi hastalıklar olup sıklıkla nonspesifik semptomlarla başvurulduğundan karaciğer nakilli hastalarda tanımlanması zor olan gastrointestinal komplikasyonlardır.

Özofagus, sağlıklı bireylerde eozinofilden yoksun olan bir organdır ancak inflamasyon sırasında eozinofiller buraya göç etmektedir. EÖ, eozinofillerin sadece özofagusta inflamasyon yapmasıyla bilinen bir hastalıktır. Ortalama 30-40 yaşlarda pik yapmasına rağmen çocuklar ve erişkinler dahil tüm yaşlarda gözlenebilmekte olup olgumuzda da 22 yaşında ortaya çıkmıştır (5).

Eozinofilik özofajit ile ilgili tanı koydurucu endoskopik bulgular olmamasına rağmen, EÖ olduğu şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde ilk tanınasal basamak üst sindirim sistemi endoskopisidir. Kırmızı çizgilenmeler, beyaz eksüda, uzunlamasına makaslama, kırılanlık, küçük çaplı özofagus, Schatzki halkası, olgumuzda gözlemediğimiz gibi kıvrımlanmış veya halkalanmış özofagus ve soliter halkaları içeren EÖ ile ilişkili çok sayıda endoskopik özellik tanımlanmıştır (6).

Eozinofilik özofajitin histolojik tanı kriterlerinde ortak bir görüş bulunmamaktadır. En yaygın görüş, EÖ'nün klinikopatolojik bir hastalık olduğu ve tanısının hastalığa özgü tipik belirtiler ile birlikte EÖ tanısı için gerekli eozinofil sayısının >15/BB olmasıdır. Olgumuzun özofagus histopatolojik incelemesinde >15/BB eozinofil gözlenmiştir. GÖRH'da da özofagusta bir miktar eozinofil infiltrasyonu görülebilir. Yapılan çalışmalarda GÖRH da özofagus epitelinde görülebilecek eozinofil sayısının <15/BB civarında olduğu görülmüştür (7). EÖ'de özofagus mukozasındaki eozinofilik infiltrasyon homojen dağılım göstermediğinden teşhis için birden

çok sayıda doku örneğinin alınması tavsiye edilir. 1 mukozal biyopsi ile tanı oranı % 55 iken 5 biyopsi alındığında bu oran %100'e çıkmaktadır (8).

Eozinofilik özofajit ve GÖR arasında klinik pratikte ayırım yapmak genelde zordur. Asite maruz kalmak, özofagus epitelyumundan kemokinlerin salınmasına, böylece eozinofillerin o bölgeye çekilmesine neden olur. Genellikle distal özofagustaki hafif eozinofili GÖR'de sık görülür. Böyle bir hastada pH monitörizasyonunda asit reflü saptanması, GÖR ile uyumlu klinik bulgular var ise, PPI tedavisi ile eozinofilik tutulum düzeliyorsa, tanı GÖRH'dır (9). Ancak olgumuz PPI tedavisine yanıt vermemiş olup aynı zamanda pH-monitörizasyonu da normal saptandığından GÖRH dışlanmıştır.

Ayrıca alerjik rinit, özofagusta eozinofillere neden olabilir. Literatürde bir büyük büyütme alanında 40'a kadar eozinofil saptanan ve EÖ'ye neden olan bir polen duyarlılığı olgusu bildirilmiştir (10). Ancak olgumuzda alerjik rinit ve astım dahil herhangi bir alerjik hastalık saptanmamıştır.

Eozinofilik özofajitin tanımlanmasından sonra eozinofilik inflamasyonun kortikosteroid tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir (6). Tedavide sistemik steroidlerin etkili olduğu, sistemik kortikosteroidlerin klinik bulguları ve özofageal histolojiyi anlamlı olarak iyileştirdiği saptanmıştır. Ancak hastalık steroid tedavisi kesildikten sonra tekrarlayabilmektedir. Yan etkiler ve ilacın kesilmesinden sonra hastalığın tekrarlaması nedeni ile EÖ tedavisinde kullanımları sınırlı kalmıştır (11).

Topikal kortikosteroidlerin, belirtileri ve akut alevlenmeleri hem erişkinlerde hem de çocuklarda iyileştirdiği gösterilmiştir (12). Çocuklarda plasebo ile karşılaştırıldığında topikal flutikazon ile EÖ'lü hastaların % 55'inde remisyona elde edilirken plasebo grubunda bu oran sadece % 9 olmuştur (13). Yine benzer şekilde topikal budesonid ile tedavi edilen erişkinlerde tedavi ve plasebo grubunda histolojik düzelme sırası ile % 72 ve % 11 olarak bulunmuştur. Sistemik (ağızdan predni-

zon) ve topikal kortikosteroid (flutikazon) ile tedavi edilen EÖ'lü çocuklarda sistemik tedavi verilenlerin % 93,82'sinde, topikal tedavi verilenlerin ise % 94,4'ünde histolojik yanıt alınırken klinik yanıt oranları sırası ile % 100 ve % 97,2 olarak bulunmuştur (14). Olgumuzda da sistemik kortikosteroid tedavisi ile başlanmış olup yan etkileri düşünülerek topikal flutikazon ile devam edilmiş ve tedaviye çok iyi yanıt alınmıştır.

Eozinofilik özofajitli hastaların uzun süreli izlemleri ile ilgili bilgiler çok az olmakla birlikte elde edilen veriler hastalığın kronik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Tek başına özofageal darlık veya tüm özofagusta daralma, bugüne kadar bildirilen tek komplikasyondur. Bu daralma özofagus boyunca olursa, küçük çaplı özofagus adını almaktadır ve bu durum kollajen birikimi ile sürekli devam eden eozinofilik inflamasyonun sonucunda gelişen fibrozis oluşumuna bağlıdır. Uzun süre izlenen (11,5 yıl) hastaların yaklaşık % 50'sinde daralma saptanmaktadır ve tıbbi tedaviye yanıtıdır. Bu komplikasyonun oluşumu için eozinofilik inflamasyonun yıllarca sürmesi gerektiğinden özofagusta daralma çocuklarda yaygın değildir. Özofagus karsinomu, EÖ'lü hastalarda bildirilmemiş olmakla birlikte, uzun süreli takip çalışmaları ile bu doğrulanmalıdır (6). Olgumuzda yaklaşık 2 yıllık izleminde herhangi bir komplikasyon gözlenmemiş olup poliklinik izlemi devam etmektedir.

Sonuç olarak eozinofilik özofajit, çok önemli bir hastalık olmasına rağmen karaciğer nakilli hastaların izleminde az bilinen bir gastrointestinal komplikasyondur. EÖ, karaciğer nakilli hastalarda nakil olmayan popülasyona göre 100 kat fazla gözlenmekte olup nakil sonrası hastalarda çok önemli bir morbidite nedenidir. Özellikle yaş ilerledikçe risk artmakta ve erkekler kızlara göre çok ciddi risk altındadır. İmmünsupresif ajanlar özellikle de kalcinörin inhibitörleri olan takrolimus ve siklosporin A ile yakından ilişkilidir. Bu yüzden nonspesifik gastrointestinal semptomlarla başvuran karaciğer nakilli hastalarda EÖ'nün akılda tutulması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 274-8.
2. Charlton MR. How important is acute cellular rejection? *Liver Transpl* 2013; 19 Suppl 2: S9-13.
3. Furukawa H, Todo S. Evolution of immunosuppression in liver transplantation: contribution of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36: 274-84.
4. Lee JH, Park HY, Choe YH, Lee SK, Lee SI. The development of eosinophilic colitis after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 518-23.
5. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008; 134: 1316-21.
6. Strauman A, Hruz P. What's new in the diagnosis and therapy of eosinophilic esophagitis? *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 366-71.
7. Gonsalves N, Anh T, Zhang Q, Kagalwalla A, Ditto A, Hirano I. Distinct allergic predisposition of children and adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 130: A-579.

8. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 313-9.
9. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criteria for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 818-23.
10. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Polen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 796-7.
11. Gupta AR, Draganov PV. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 17-24.
12. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FT, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122: 1216-25.
13. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1381-91.
14. Schaafer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis; a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 165-73.