

Sık Gözlenen Fakat Nadir Rapor Edilen Endoskopik Bir Bulgu: İnlet Patch (Heterotopic Gastrik Mukoza)

Esin KORKUT, Ferahim MEMMEDZADE, Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Heterotopik gastrik mukoz (HGM) sıklıkla servikal özofagusta yer alır ve bir çok taşıyıcı asemptomatiktir. Bununla beraber HGM lokal morfolojik değişimlerden (web, striktür, ülser, fistül) sorumlu olabilir, lokal semptomlara yol açabilir (ağrı ve disfaji). Daha ötesi, son derece nadir vakalarda servikal özofageal adenokarsinomaya malign progresyon gösterebilir.

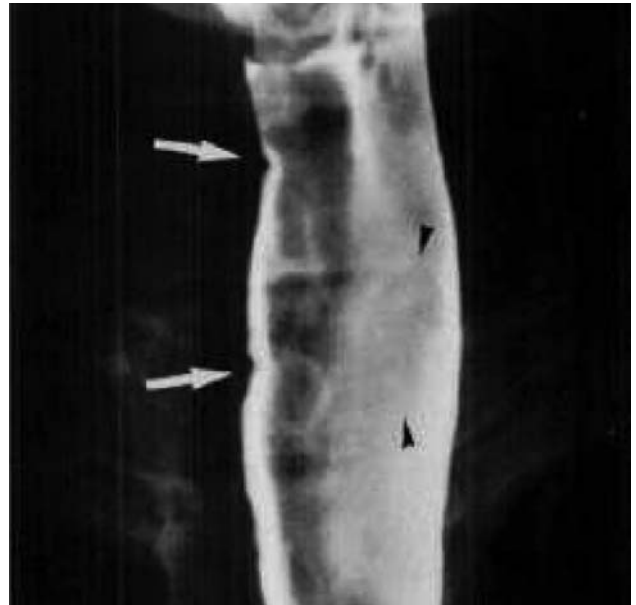
HGM gastrointestinal trakt boyunca çeşitli lokalizasyonlarda tanımlanmıştır (dil, ağız tabanı, submandibular gland, duodenum, jejunum, pankreas, safra kesesi ve rektum) (1-5).

HGM büyüklüğü mikroskopik küçük bir odaktan makroskopik gözlenebilen kırmızı veya somon balığı renginde kadife yama şeklinde olabilir. Predominant lokalizasyonu özofageal sfinkterin hemen alt bölgesidir (Resim 1).

İlk tanımlama 1805 yılında Schmidt tarafından post-mortem muayene esnasında yapılmıştır (6).

EPİDEMİYOLOJİ

HGM hakkında epidemiyolojik veriler nadir olup tam prevalans, semptomatik vaka sıklığı, kansere malign progresyon insidansı belirsizdir.



Resim 1. HGM radyografik görünümü

En geniş otopsi serisi Rector ve Connerly tarafından 1000 çocuk üzerinde yapılmış olup üst özofagusta aberran gastrik mukoz sıklığı infantta % 4.5, çocuklarda % 11.8 olarak rapor edilmiştir (7).

Endoskopik çalışmalarda HGM vakaların % 0.1-10'unda bulunmaktadır (8, 9). Akbayır ve ark. 660 hasta ile yaptıkları çalışmada HGM sıklığı % 1.67 olarak bildirmişlerdir (10). Bu değer Türkiye'de de sıklığın az olmadığını göstermektedir. Prevalanstaki geniş fark çeşitli nedenlere bağlanabilir. Bunlardan en önemlisi endoskopistin dikkatidir. Bir çalışmada HGM mevcudiyeti için bilgi verilen endoskopistlerle yapıldığında sıklık % 2.27 iken, bilgi verilmeyen endoskopistler tarafından yapıldığında sıklık % 0.29'a düşmekte idi (9). Prevalanstaki geniş farkı açıklayan bir diğer sebep HGM'nin predominant lokalizasyonun hemen üst özofagus sfinkter altında olmasındandır. Üst özofagus sfinkterinin tekrarlayan kontraksiyonları, hasta toleransının bu noktada daha düşük olması bu alanın izlenmesini zorlaştırmaktadır. İnlet patch mevcudiyetini ekarte etmek için prosedür sonunda endoskopun yavaş çekilmesi esastır (8, 9).

ETYOLOJİ

Her ne kadar HGM'nin orijini tartışılrsa da çoğunluğun kabul ettiği inkomplet özofageal epitelizasyon sürecidir. Embriyolojik gelişimin ilk 2 ayında meydana gelen özofagustaki kolumnar epitel, midözofagusta her iki yönde vertikal uzanarak squamoz hücrelere yerini bırakır. Bu süreç en son servikal özofagusta tamamlanır. İnkomplet epitelizasyon HGM formasyonuna yol açar (11, 12). İmmünohistokimyasal muayeneler kullanan bir çalışmada patch mukozasının embriyonik tip gastrik mukozaya karakteristiklerini göstermesi bu teoriyi destekler niteliktedir (13).

Diğer bir teori miks teori olup travma (regürjitasyon, infeksiyon) sonucu squamoz hücre kaybı ve takip eden iyileşme sonucu ektoptik gastrik mukozanın bu bölgede oluşmasıdır (14, 17).

PATOLOJİ

HGM genellikle proksimal özofagus ilk 3 cm'sinde üst özofagus sfinkter altında, lateral veya posterior duvarda yer alır. Boyutu 0.2- 0.3 cm'den 3x4cm.ye kadar değişmektedir (8). Keskin sınırlar ile normal mukozadan ayrılan tek veya multipl, yuvarlak veya oval, transvers veya circumferensiyal uzanımlı olabilir. Nadiren sesil polip şeklinde görülebilir (15). Multipl olduğunda genellikle zıt duvarlardadırlar. Yüzeyi düz, hafif kabank, depresse bazen kabank kenarlı olabilir (16). Küçük lezyonlar özofageal squamoz epitel ile örtülü olabilir.

HGM'nin histopatolojik görünümü oldukça karakteristik olup gastrik mukozaya sıklıkla hem pariyetal hem de şef hücrelerini içeren fundik tip hücrelerden oluşur (8, 17, 18). Daha az sıklıkla transizyonel veya miks tip hücrelerden oluşmuştur (18). İnflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik inflamasyon mevcut olabilir. (16, 18). Oldukça sık özofajit birlikteliği mevcuttur. (8).

PATOFİZYOLOJİ

Ektopik gastrik dokudaki gastrik pariyetal hücreler etkili miktarda asid sekrete edebilmektedirler (19,20,21). Asid üretimi pentagastrin stimülasyonu takiben Kongo kırmızı boyası, standart fiberooskop ile yerleştirilen pH elektrod ve continue ambulatuvar pH moniterizasyon ile gösterilmiştir (22, 23, 24). İnlet patchdeki pH 4'ün altında olup tükrük salgısının küçük volüm nötralizen etkisi ile distal özofagus çevresi bundan etkilenmemektedir (24). Mevcut asid salınımı semptomatik özofageal HGM patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır ve proton pompa inhibitörleri (PPI) ile semptomlarda azalma sağlanmaktadır.

KLİNİK

Üst özofagus HGM asemptomatik benign lezyondur ve birçok vakada tesadüfi bir bulgudur (25). HGM'nin klinik önemi semptomatik vakalarda sınırlıdır. Predominant semptom disfaji, ağrı/ odinofajidir (26). HGM'nin hidroklorik asid sekrete edebilme özelliğinden dolayı servikal özofagusta kronik peptik özofajit, özofageal spazm, web, striktür, ekstra özofageal fistül, ülserasyon, kanama, perforasyon, özofagogastroduodenal fistül ve adenokarsinoma geliştirmede rol oynadığını gösterilmiştir (27-32). İnlet patch'li hastalarda ekstra özofageal manifestasyonlar (öksürük, wheezing, astım, kısık ses) gözlenebilir ve asid süpresyonu tedavisi ile düzelir (33, 24). Büyük yamalarda asid üretim fonksiyonel kapasitesi de artacağından semptom oluşturmaları daha muhtemeldir (8).

Adenokarsinomaya malign progresyon oldukça nadir olup, dünya literatüründe sadece 24 vaka bildirilmiştir (25). Tanıdan 1-6 ay önce ki en sık şikayet disfaji olarak gözlemlenmiştir. Makroskopik şüpheli biopsi aracılığı ile histolojik konfirmasyonu gerektirmektedir. Ancak biopsi forsepsi ile şüpheli alana ulaşım teknik olarak güçtür (34). Sperling-Grendell, Carrie ve ark. adeno karsinoma tanısını sadece cerrahi rezeksiyon takibi sağlayabilmiş olduklarını rapor etmişlerdir (35, 36).

Tahminen, HGM deki malign progresyon diğer epitellerde ki malign değişime benzer olarak basamaklı şekilde oluşmaktadır: low grade displazi, high grade displazi (intraepitelyal neoplazi) ve son olarak invaziv karsinoma (37). Bununla birlikte bugüne kadar sadece birkaç high- grade displazi özofageal HGM de rapor edilmiştir (38-40).

HGM malign progresyonu – yüksek prevalansı ile karşılaştırıldığında- son derece nadir ve sporadiktir. Böylece klinisyen HGM bulduğunda ileri tedavi gerekmemektedir.

HGM'de *Helicobacter pylori* (Hp) prevalansı % 5.3-18 olarak bildirilmiştir (30, 41). Akbayır ve ark. yaptıkları çalışmada sıklık % 25'tir (10). Mevcut yüksek yoğunluk Türkiye'de rölatif daha yüksek infeksiyon oranı ile açıklanmıştır.

Üst özofagus HGM'de Hp kolonizasyonu mide Hp yoğunluğu ile sıkı ilişkilidir. Midede Hp olmadığı zaman HGM de kolonizasyon gösterilememiştir. Bu ilişki gastro özofageal reflü ile kolonizasyon olduğunu destekleyebilir (42). İlginç bir hipotez Hp ile kolonize HGM'nin Hp'nin oral- oral geçişinde potansiyel rezervuar , antibiyotiklerin bölgeye ulaşım güçlüğünden dolayı tedaviye yanıtızlıkta rol oynayabileceğidir (42).

Reflü özofajitli hastalarda HGM'nin sık olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiş ise de Akbayır ve ark. böyle bir ilişki saptamamışlardır (10, 16).

TANI

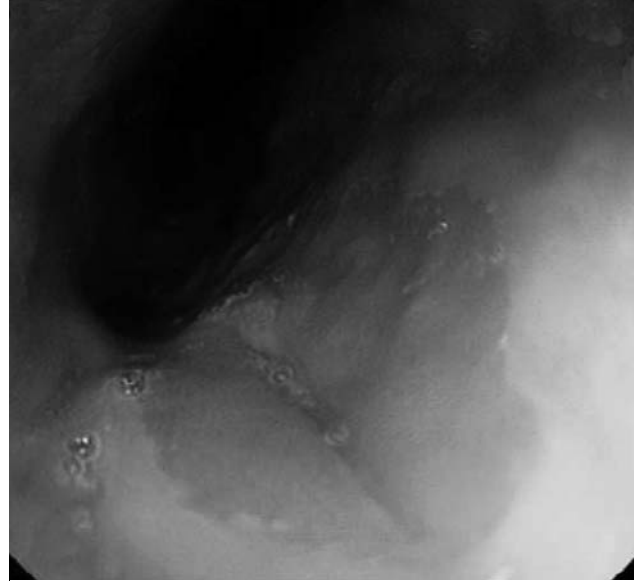
Proksimal özofagusta HGM mevcudiyeti Tc99 per- teknetat enjeksiyonu ve daha sıklıkla radyografi ile gösterilebilir (43, 44).

Radyografide HGM ciddi lezyonları taklit edebilir. En sık radyografik bulgular anterior veya posterior duvarda çift küçük çentik, yüzük şeklinde gölgelenme, çift büyük çentik, küçük yassı elevasyon ve polipoid alandır (Resim 2) (8, 44). Bu radyografik bulgular HGM tanısını için yeterli derecede spesifik olup daha ileri araştırmaya (endoskopi) veya takibe gerek yoktur (44).

Bununla birlikte en pratik metod endoskopi ve biopsidir. Lugol uygulaması nadiren gereklidir (45).

YENİ KLİNİKOPATOLOJİK KLASİFİKASYON

Özofageal HGM semptom, belirti ve patomorfolojik değişimini özetleyen yeni klinikopatolojik klasifikasyon önerilmektedir (Tablo 1) (25).



Resim 2. HGM endoskopik görünümü

Tablo 1. Özofageal HGM de önerilen yeni klinikopatolojik klasifikasyon

HGM I	Asemptomatik
HGM II	Semptomatik (Morfolojik değişim olmaksızın) (dysphagia/ odynophagia)
HGM III	Semptomatik (Morfolojik değişim mevcut) (benign komplikasyonlar: striktür, ülser, web, stenoz, fistül)
HGM IV	İntraepitelyal neoplazi (displazi) (low- grade / high- grade)
HGM V	İnvaziv karsinoma
a.	= inlet patch (makroskopik gözlenebilen HGM)
b.	= inlet patch (mikroskopik gözlenebilen HGM)

TEDAVİ

HGM ve komplikasyonları için standart tedavi mevcut değildir. Tedavi stratejisi belirlemede klinikopatolojik sınıflandırma önerilmektedir.

Tesadüfen bulunan asemptomatik özofageal HGM (HGM I) herhangi tedavi gerektirmez. Bu vakalarda biopsi almanın hatta endoskopik takibin de gereksiz olduğu bildirilmektedir. Tesadüfi rakamlar malign transformasyon ve karsinomaya progresyonun oldukça nadir olduğunu desteklemektedir.

Semptomatik hastalar (HGM II- III) medikal tedavi gerektirmektedir. Proton pompa inhibitörleri ile komplet asid süpresyonu ve komplet semptom kaybı sağlanmaktadır (46).

HGM III'deki endoskopik komplikasyonlar (stenoz, web, striktür) endoskopik olarak tedavi edilebilir (örneğin; dilatasyon). Bu vakalarda malign progresyonu dışlamak için biopsi gereklidir (35). Zor dilate edilen striktürler benign olarak tanımlansa da özel dikkat gerektirmektedir. Bu vakalarda agresif yeniden biyopsi ve belki de profilaktik radikal cerrahi uygulanır (35).

HGM de displazi nasıl tedavi edilmelidir sorusunun cevabı bildirilen vaka sayısının azlığı nedeni ile belirsizdir. Bir grup endoskopik taramayı önermekte iken diğer bir grup argon plazma koagülasyon (APC) ile lokal ablasyon, veya lokal rezeksiyona başvurmaktadır (38, 40).

Eğer tanı kanser ise tedavi onkolojik prensiplere göre yapılmalıdır. Bu nadir antite için standart strateji eksik olduğundan distal özofagus adenokarsinomundan ziyade servikal özofagus skuamöz hücreli karsinomaya benzer stratejiler izlenmelidir (25).

KAYNAKLAR

1. Melato M, Ferlito A. Heterotopic gastric mucosa of the tongue and the oesophagus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1975; 37: 244- 54.
2. Mann NS, Mann SK, Rachut E. Heterotopic gastric tissue in the duodenal bulb. *J Clinic Gastroenterol* 1988; 10: 92- 4.
3. Caruso ML, Marzullo F. Jejunal adenocarcinoma in congenital heterotopic gastric mucosa. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:92- 4
4. Xeropotamos N, Skopelitou AS, Batsis C, et al. Heterotopic gastric mucosa together with intestinal metaplasia and moderate dysplasia in the gall bladder: Report of two clinically unusual cases with literature review. *Gut* 2001; 48: 719- 23.
5. Wolff M. Heterotopic gastric epithelium in therectum. *Am J Clin Pathol* 1971; 55: 604- 16.
6. Schmidt FA. De mammalium oesophagea atque ventriculo. Inaugural dissertation; Halle, Bethenea, 1805.
7. Rector LE, Connerly ML. Abberant mucosa in the esophagus in infants and children. *Arch Pathol Lab Med* 1941; 31: 285-94.
8. Ueno J, Davis SW, Tanakami A, et al. Ectopic gastric mucosa in the upper oesophagus: Detection and radiographic findings. *Radiology* 1994; 191: 751-3.
9. Maconi G, Pace F, Vago L, et al. Prevalance and clinical features of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus (inlet patch). *Eur J Gastroenterol Hepaol* 2000; 12: 745- 9.
10. Akbayir N, Alkim C, Erdem L, Sokmen HM, Sungun A, Basak T, Turgut S, Mungan Z. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2004) 19, 891-896
11. Liebermann- Meffert D, Duraceau A, Stein HJ. Anatomy and embryology. In: Orringer MB, Heitmiller R, eds, *The esophagus*, Vol I. Zuidema GD, Yeo Chj. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 5th Ed., Philadelphia: WB Saunders, 2002:3-39.
12. Skandalakis JE, Gray SW, Ricketts R. The esophagus. In: skandalakis JE, Gray SW (eds). *Embryology for surgeons. The embryological basis for the treatment of congenital defects*. Baltimore: Williams&Wilkins, 1972:63-90.
13. Feurle GE, Helmstaedter V, Buehring A, Bettendorf U, Eckardt VF. Distinct immunohistochemical findings in columnar epithelium of esophageal inlet patch and of Barrett's esophagus. *Dig. Dis. Sci.* 1990; 35: 86-92.
14. Rattner HM, Kinley MJM. Heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus. *Gastroenterology* 1986; 90: 1309.
15. Raine CH. Ectopic gastric mucosa in the upper esophagus as a cause of dysphagia. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1983; 92: 65-6.
16. Jacobs E, Dehou MF. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus: A prospective study of 33 cases and review of the literature. *Endoscopy* 1997;29: 710-5.
17. Bogomoletz W, Geboes K, Feydy P, et al. Mucin histochemistry of heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus in adults: Possible pathogenetic implications. *Hum Pathol* 1988;19:101-6.
18. Jabbari M, Goresky CA, Lough J, et al. The inlet patch: Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. *Gastroenterology* 1985;89:352-6.
19. Buse PE, Zuckerman GR, Balfe DM. Cervical esophageal web associated with a patch of heterotopic gastric mucosa. *Abdom Imaging* 1993;18:227-8.
20. Weaver GA. Upper esophageal web due to a ring formed by a squamocolumnar junction with ectopic gastric mucosa. Another explanation of the paterson- Kelly, plummer- Vinson syndrome. *Dig Dis Sci* 1979;24:959-63.
21. Ward EM, Achem SR, gastric heterotopia in the proximal esophagus complicated by structure. *Gastrointest Endosc* 2003;57:131-3.
22. Hamilton JW, Thune RG, Morrissey JF. Symptomatic ectopic gastric epithelium of the cervical esophagus. Demonstration of acid production with congo red. *Dig Dis Sci* 1986;31: 337-42.
23. Nakajima H, Munakata A. pH profile of esophagus in patients with inlet patch of heterotopic gastric mucosa after tetragastrin stimulation. An endoscopic approach. *Dig Dis Sci* 1993;38:1915-9.

24. Galan AR, Katzka DA, Castell DO. Acid secretion from an esophageal inlet patch demonstrated by ambulatory pH monitoring. *Gastroenterology* 1998;115: 1574-6.
25. von Rahden BHA, Stein HJ, Becker K, Liebermann-Meffert D, Siewert JR. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature review and proposal of a clinicopathologic classification. *Am J Gastroenterol* 2004;99:543-51.
26. Foxen EHM. Ectopic gastric mucosa in the cervical oesophagus, A possible causa of dysphagia. *J Laryngol Otol* 1957;71: 419-23.
27. Waring JP, Wo JM. Cervical esophageal web caused by an inlet patch of gastric mucosa. *South. Med. J.* 1997; 90: 554-5.
28. Sanchez-Pernaute A, Hernando F, Diez-Valladares L et al. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus ('inlet patch'): a rare cause of esophageal perforation. *Am.J. Gastroenterol.* 1999; 94: 3047-50.
29. Noguchi T, Takeno S, Takahashi Y, Sato T, Uchida Y, Yokoyama S. Primary adenocarcinoma of the cervical esophagus arising from heterotopic gastric mucosa. *J.Gastroenterol.* 2001; 36: 704-9.
30. Borhan-Manesh F, Farnum JB. Study of *Helicobacter pylori* colonisation of patches of heterotopic gastric mucosa (HGM) at the upper esophagus. *Dig. Dis. Sci.*1993; 38: 142-6.
31. Yarborough C, Melane R. Structure related to an inlet patch of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1993;88: 275-6.
32. Kohler B, Köhler G, Riemann JF. Spontaneous esophagotracheal fistula resulting from ulcer in heterotopic gastric mucosa. *Gastroenterology* 1988;95:828-30.
33. Suhasini M, Sushma R, Raja R, Ronald T, Phd, Vasundhara T. Inlet patch: heterotopic gastric mucosa—another Contributor to supraesophageal symptoms? *J Pediatr* 2005;147:379-82
34. Ottenjann R, Kunert H, Kuhner W, et al. Gastric mucosa islands in the cervical esophagus. Their potential pathogenetic significance. *Dtsch Med Wochenschr* 1983;108:246-9.
35. Sperling RM, Grendell JH. Adenocarcinoma arising in an inlet patch of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 150-2
36. Carrie A. Adenocarcinoma of the upper end of the esophagus arising from ectopic gastric epithelium. *Br J Surg* 1950; 37: 474.
37. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61: 759- 67.
38. Klaase JM, Lemaire LC, Rauws EA, et al. Heterotopic gastric mucosa of the cervical esophagus: A case of high grade dysplasia treated with argon plasma coagulation and a case of adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 101- 4. 39. Mion F, Lambert R, Partensky C, et al. High grade dysplasia in an adenoma of the upper esophagus developing on heterotopic gastric mucosa. *Endoscopy* 1996; 28:633-5.
40. Sauve G, Croue A, Denez B, et al. High grade dysplasia in heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus after radiotherapy: Successful eradication 2 years after endoscopic treatment by argon plasma coagulation. *Endoscopy* 2001; 33: 732.
41. Flejou JF, Potet F, Molas G et al. Campylobacter-like organisms in heterotopic gastric mucosa of the upper oesophagus. *J. Clin. Pathol.* 1990; 43: 961.
42. Gutierrez O, Akamatsu T, Cardona H, et al. *Helicobacter pylori* and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). *Am J Gastroenterol* 2003;98:1266-70.
43. Chen CH, DeRidder PH, Fink Bennett D, Alexander TJ. Detection of heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus with ^{99m}Tc-pertechnetate scintigraphy. *J.Clin. Gastroenterol.* 1989; 11: 23-6.
44. Takeji H, Ueno J, Nishitani H. Ectopic gastric mucosa in the upper esophagus: prevalence and radiologic findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1995; 164: 901-4.
45. Van Asche C, Rahm AE, Goldner F, Crumbaker D. Columnar mucosa in the proximal esophagus. *Gastrointest.Endosc.* 1988; 34: 324-6.
46. Ishoo E, Busaba NY. Ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *Am J Otolaryngol* 2002;23:181-4.