

Eozinofilik Gastroenterit

Levent ERDEM, Nihat AKBAYIR

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Eozinofilik gastroenterit (EG), gastrointestinal kanalın farklı bölümlerinin ve katlarının eozinofilik infiltrasyonu ile karakterize hastalıktır. İlk kez bir cerrah olan Kaijser tarafından 1937'de tanımlanmıştır (1). Bildirdiği 3 olgudan ikisinde jejunum birisinde pilorik kanalda hastalık saptanmıştır. Kolonun eozinofilik infiltrasyonu ilk kez 1966'da gösterilmiştir (2). Daha sonraki yıllarda gastrointestinal sistemin değişik organlarında da bildirilmiştir. Hastalığın adı sadece mide ve barsak hastalığı olduğunu çağırırsa da, Crohn hastalığı gibi özofagustan rektuma kadar tüm gastrointestinal kanalın herhangi bir segmentini tutabilir.

TANIM VE SINIFLAMA

Hastalığın 1970'de Klein ve ark. tarafından "eozinofili yapabilecek parazitoz, vaskülit, neoplazi gibi nedenler olmadan, periferik eozinofili ve gastrointestinal kanalın eozinofilik infiltrasyonu" şeklinde yaygın kabul gören ilk tanımı yapılmıştır (3). Aynı yazar tutulan histolojik katlara göre de hastalığı mukozal, musküler ve serozal olarak sınıflamıştır. Bazı yayınlarda musküler yerine submukozal, serozal yerine de subserozal adları kullanılmaktadır. Ayrıca transmural tutulum da olabilir (3). En sık mukozal infiltrasyona rastlanır.

Günümüzde eozinofilik gastroenterit tanı kriterleri belirlenmiştir (1, 4);

- Gastrointestinal semptomların varlığı
- Biyopsi ile GI kanalda bir veya daha fazla alanda eozinofilik infiltrasyon gösterilmesi
- Gastrointestinal kanal dışında başka organlarda

eozinofilik infiltrasyon bulunmaması

d. Parazit enfeksiyonu olmaması

Periferik kanda eozinofili hastalık tanısını düşündürdüğü önemli bir parametre olmasına karşın hastaların en azından %20'sinde saptanmaz. Bu nedenle diagnostik kriter olarak kabul edilmez. Gıda intoleransı ve allerji hastaların çoğunda objektif olarak kanıtlanamadığından teşhis için gerekli değildir (1, 4).

Nadir rastlanan bir hastalık olduğundan gerçek insidansını belirlemek güçtür. Değişik semptomlarla ortaya çıkabilmesi, eozinofilik infiltrasyonun yer yer olması ve bazen normal endoskopik görünümüne rağmen saptanması, hastalığın tanınmamasına neden olabilmektedir (5). Hastalık tipik olarak yaşamın 3. ve 5. dekadında görülmekle beraber her yaşta saptanabilir. Genellikle her iki cinsten eşit oranda bildirilmekle beraber, bazı yayınlarda erkeklerde biraz daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (4).

PATOGENEZ

Hastalık 66 yıldan beri tanınmasına rağmen patogenezi tam olarak açıklık kazanmış değildir. Bir den fazla hastalığın benzer histopatolojik tabloya neden olabileceği düşüncesi akla uygundur. Yeni veriler eozinofillerin gastrointestinal sistemde direkt hasara yol açabileceklerine işaret etmektedir. Eozinofilik gastroenteritin en belirgin özelliği doku eozinofilisidir. Normalde eozinofiller dolaşımdan ayıldıktan sonra öncelikli olarak mide ve ince barsakta toplanırlar. Sağlıklı bireyin bütün barsak sisteminde eozinofiller inflamatuvar hücrelerin bir kısmı-

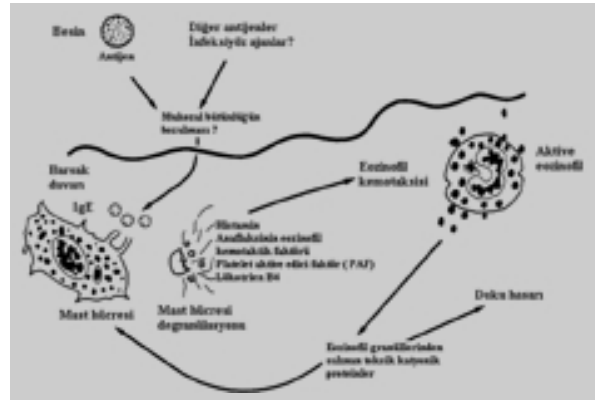
nı oluştururlar ve barsağın üst bölümlerinde erken hipersensitivite reaksiyonlarında rol oynamaları muhtemeldir (6). Eozinofil granülleri major temel protein (MBP; major basic protein), eozinofil kökenli nörotoksin (EDN; eosinophil-derived neurotoxin), eozinofil katyonik protein (ECP; eosinophil cationic proteins) ve eozinofil peroksidaz (eosinophil peroxidase) gibi birçok katyonik protein içerirler (6, 7). Katyonik granüler proteinlerin doğrudan veya lökotrien sentezi üzerinden doku hasarına yol açabileceği üzerinde durulmaktadır (8). Eozinofil katyonik proteine karşı gelişmiş bir monoklonal antikorla yapılmış olan bir çalışmada, eozinofilik gastroenteritli genç yaşta iki ikiz kardeşin ince barsaklarında saptanmış olan aktif degranüle olan eozinofillerin varlığı, histolojik hasar düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (9). Doku hasarıyla sonuçlanan eozinofilik infiltrasyonu ve degranülasyonu neyin tetiklediği bilinmemektedir. Allerjik bir neden üzerinde durulmuştur (4).

İlk yıllarda öne sürülen allerji ve gıda aşırı duyarlılığı patogenezi hala geçerliliğini korumaktadır. Olguların yaklaşık yarısında Tip I allerjik reaksiyonu destekleyen veriler bulunmaktadır. Bunlar:

- Hastaların kendi veya aile anamnezlerinde allerji, allerjik rinit, atopik dermatit, astım, nazal polip gibi hastalıkların bulunması,
- Kan ve doku eozinofilisi,
- Yüksek IgE seviyeleri,
- Gıda antijenlerine karşı pozitif RAST (radyoallerjisorbent) testi
- Etkilenen hastalarda kortikosteroidlere yanıtın gözlenmesi.

Duyarlı kişilerde, IgE mast hücrelerinin Fc-reseptörlerine bağlanır; spesifik besin antijenlerinin bu hücrelerle degranülasyonla sonuçlanan bir reaksiyona girmesi ve salgılanan eozinofil kemotaktik faktör ve trombosit aktive edici faktör gibi mast hücre ürünlerinin eozinofilleri bu bölgelere yönlendirmeleri olasıdır. Eozinofil degranülasyonunun direkt olarak mast hücre degranülasyonunu başlatabileceği yönünde kanıtlar vardır; böylece, nontoksik mekanizmalar yoluyla MBP mast hücrelerinden ve bazofillerden histamin salgılanmasını stimüle eder. Eozinofiller interlökin 3 ve 5 ile granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör içerirler. Eozinofilik gastroenteritte bu sitokinlerin salınımı daha fazla eozinofil toplanmasına ve inflamatuvar aktivite oluşmasına neden oluyor gibi görünmektedir (10, 11). Eozinofillerin granüllerinde bulunan tümör nekroz

faktör- α adlı sitokin de doku inflamasyonunu başlatabileceği gösterilmiştir (12). Bu nedenle, spesifik besin antijenlerinin mast hücre degranülasyonuna neden olmaları ve aktive olmuş eozinofillerin bu bölgeye göçü sadece barsak duvarına zarar vermesi aynı zamanda daha fazla mast hücre degranülasyonu ile sonuçlanan bir kısır döngü oluşturabilir. Eozinofilik gastroenteritin olası mekanizması Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Eozinofilik gastroenteritin hipotetik mekanizması

Eozinofilik gastroenteriti olan birçok hastada besin intoleransı veya allerji ya da aile hikayesinde allerji vardır. Besin allerjisinin eozinofilik gastroenteritin bir nedeni olarak kabul edilebilmesi için bazı kriterler belirlenmiştir.

- Semptomlar değişmez şekilde insanların çoğuna zarar vermeyen bir besin maddesi alımı sırasında ortaya çıkmalı;
- İmmun mekanizmaların varlığı kanıtlanmalı, başka patogenetik mekanizmalar bulunmamalı
- Temas sonrasında lezyon veya fonksiyonel anomaliler gösterilebilmelidir.

Bazı araştırmacılar eozinofilik gastroenteritte sorumlu olduğu düşünülen gıdaların alınmamasının hastalığın tamamen iyileşmesini sağlamadığını, bu nedenle hastalıkta primer bozukluğun barsak duvarı ve periferik kanda eozinofiliye neden olan besin ve besin dışı allerjenlerin geçişine izin veren bir epitel bütünlüğü yetersizliği olduğu görüşünü ileri sürmektedir (1, 10).

Gastrointestinal sistem vücudumuzun en fazla allerjenle temas eden bölümüdür. Ancak gıda, bakteri, parazit, virus ve ilaçlara ait absorpsiyonunu

önlemek için gelişmiş bir bariyer sistemi bulunmaktadır. Mide asidi, intestinal proteolitik aktivite, peristaltik hareketler, müküsün kalınlığı ve yapısı, mikrovillus membranı ve IgA sekresyonu bu bariyerin komponentleri arasındadır (13). Buna rağmen küçük bir grup antijen normal şartlarda epitelyal bariyeri, endositozla veya M hücrelerinin makromolekülleri absorbe etmesi sonucu geçerler. Normal olan kişilerde alınan, solubl antijen, supresör T hücre popülasyonunu aktive eder ve lokal IgA, tolerojenik IgE/IgG yanıtını oluşturur. Buna oral tolerans denir. Farelerde oral toleransın 4. günden itibaren oluşmaya başladığı gösterilmiştir. Patolojik mukozal T hücre yanıtında ise supresör T hücre aktivitesi yeterli olmaz ve artmış sistemik IgE/IgG yanıtı gelişir. İstenmeyen immun yanıt olarak da kabul edilen allerjik reaksiyon nedenleri arasında oral tolerans gelişme bozukluğu, primer genetik defekt, antijenlerin miktarı, yapısı ve doku bütünlüğünün bozulmuş olması sayılabilir (13, 14). Oral tolerans gelişmesinde en önemli faktör anne sütü ile beslenmedir (14, 15).

Bir grup hastada ise Tip I allerjik reaksiyon lehinde bulgular yoktur. Bunlarda diğer allerjik reaksiyonların rol oynadığı düşünülmektedir. Eozinofillerin yüzeylerinde IgE, IgG, IgA ve C3 reseptörleri bulunur ve immunglobulinlerin bunlara bağlanması ile eozinofil degranülasyonu gösterilmiştir. Konunun başında belirtildiği gibi bu görüşe göre eozinofiller gastrointestinal kanalı doğrudan hasara uğratabilirler. Eozinofil granüllerden içerdikleri çok sayıda katyonik proteinler salgılandığında, muhtemelen lökotrien sentezi üzerinden direkt doku hasarına yol açabilir (10, 16, 17). Eozinofilik katyonik protein miktarı histolojik hasarın derecesi ile korelasyon gösterir (9, 17).

KLİNİK

Eozinofilik Gastroenterit (EG)'e gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde rastlanabilir. En sık mide veya ince barsak tutulur. EG kronik, tekrarlayan bir hastalıktır. Tanı güç olabilir ve yıllarca konulamayabilir. Talley'in (4) serisinde bu sürenin 0-9 yıl arasında değiştiği, ortalama tanı süresinin mukozal hastalıkta 5.1, musküler hastalıkta 1.1, serozal hastalıkta da 2.9 yıl olduğu bildirilmektedir.

Semptomlar tutulan tabakaya, bölüme, tutulumun yaygınlığına göre çok farklılık gösterir (Tablo 1). En sık formu mukozal ve submukozanın tutulduğu durumdur. Bu grupta anamnezde hastaların yaklaşık %50'sinde kendisinde veya ailesinde al-

lerji (atopi, astım, nazal polipler, saman nezlesi) bulunur. Diğer %50'sinde ise besin intoleransı veya allerjisi öyküsü mevcuttur (18). Genel olarak kolik tarzında karn ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, diyare, kilo kaybı, halsizlik, amenore, çocuklarda gelişme geriliği, Fe eksikliği anemisi, hipoalbuminemi ve malabsorbsiyon sendromunda görülen diğer semptom ve bulgulara rastlanabilir (1, 4, 9). Duodenumun ampulla Vateri bölgesinin ödemeine sekonder gelişmiş akut pankreatit bildirilmiştir (19).

Tablo 1. Gastrointestinal sistemde eozinofilik infiltrasyonun tutulum yerine göre semptomlar

Eozinofilik gastroenterit	
Mukozal tutulum ön planda	
Ağrı, bulantı, kusma, diyare, kilo kaybı	
Fe eksikliği anemisi	
Malabsorpsiyon	
Protein - losing enteropati	
Kas tutulumu ön planda	
Obstrüksiyon	
Subserozal tutulum	
Eozinofilik asit	

Musküler hastalıkta gıda intoleransı ve allerji anamnezi sık değildir. Tutulum çoğunlukla sınırlıdır. Kramp tarzında karn ağrısı, bulantı, kusma gibi pilorik ve intestinal obstrüksiyona ait semptomlar bulunur (1, 4, 20). Birlikte mukozal ve serozal tutulumu da ender değildir. Çekal obstrüksiyon da bildirilmiştir (21).

En nadir formu serozal tabakanın tutulmasıdır. Tüm barsak duvanı da etkilenebilir. Serozal tutulumda allerji anamnezi en sık alınır. Serozal eozinofillerle infiltratdır. Bu hastalarda asit mevcuttur (22). Mayo klinik deneyiminde mukozal hastalık %57, musküler tutulum %30, serozal tutulum %13 olarak bildirilmiştir (4). Muhtemelen salgılanan eozinofil granül proteinlerinin hasar yapıcı etkisine sekonder gelişen serozal ve visseral peritoneal inflamasyon, peritoneal karsinomatoziste olduğu gibi sıvı sızıntısına neden olur. Serozal hastalıkta mukozal tutulumunun bulunmamasına nadiren rastlanabilir. Bu grupta allerji anamnezi siktir (1).

Eozinofilik gastroenteritli 220 vakalık seride mide (%43), ileum (%33), jejunum (%31), duodenum (%31), kolon ve rektum (%11), özofagus (%1.3), apendiks (%1.3) olarak tutulmuştur (10). Barsak tutu-

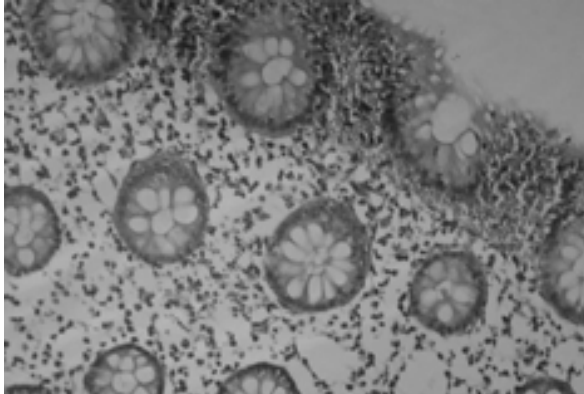
lumu olan vakaların %64'ünde barsakların bir segmenti, %15'inde ise üç veya daha fazla segment etkilenmiştir (10). Eğer mide antrumunda musküler tutulum varsa obstrüksiyon oluşur. Ayrıca dev antral mide ülseri olgular bildirilmiştir. Hastalar ranitidin ve omeprazol tedavisine yanıt vermedikleri için opere edilmiş ve tüm katların infiltrate olduğu saptanmıştır (23, 24). İnce barsağın mukozal tabakası infiltrate ise malabsorbsiyon tablosu ortaya çıkar. İnce barsak ve kolonun tutulmasında klinik tablo Crohn hastalığını taklit eder (20, 25).

Eozinofilik kolit kolonun her bölümünde görülebilir-se de çekum ve çıkan kolon tutulumu daha sıktır. Hiperemik, granüler ve friabl (gevrek) mukoza, ülserasyonlar ile ülseratif kolite veya derin ülserler, kalcium taşı görünümü ile Crohn hastalığına benzer makroskopik görünüm verebilir. Tek derin ülser veya obstrüksiyon yapan çekal kütle şeklinde bildirilen olgular da bulunmaktadır. Makroskopik olarak normal bulunan bir mukozanın histopatolojik incelemesinde eozinofil infiltrasyonu saptanabilir (25). Bir çalışmamızda, nedeni açıklanamayan kronik diyare nedeniyle kolonoskopi yapılan ve terminal ileum dahil normal görülen hastalardan alınan kolon biyopsilerinde eozinofilik kolit oranı %3 olarak saptandı (5). Bu olgularda kalın barsak biyopsisinde lamina propria eozinofilik kolitle uyumlu yoğun eozinofil infiltrasyonu gözlemlendi (Şekil 2).

TANI

LABORATUVAR

Periferik kanda eozinofili hastaların %80'inde bulunur. Normalde mikrolitrede 0-500 olan eozinofil sayısı mukozal, musküler ve serozal tutulumlarda sı-



Şekil 2. Eozinofilik gastroenterit tanısı konulan bir hastamızın kalın barsak biyopsisi

rası ile 2000, 1000, 8000 civarındadır. Değerler dalgalanmalar gösterebilir. Serozaya doğru infiltrasyon arttıkça kanda eozinofili artar. Periferik kanda eozinofil sayısı ender olarak normal bulunmasına rağmen, seroza tutulumu olan hastalarda belirgin eozinofili her zaman bulunur (21). Gastrointestinal semptomlarla birlikte bulunan periferik kandaki eozinofili, ilaçlar (aspirin, sülfonamidler, penisilin, sefalosporinler), parazitler, vaskülit, lenfoma ve Addison hastalığı gibi ayıncı tanılar da düşünmeyi gerektirir. Astım ve allerjik rinit sıklıkla periferik eozinofiliye neden olurlar ve yaygın hastalıklardır. Bu hastalıklar eozinofilik gastroenterit düşünülen bir hastada tabloyu karmaşık hale getirebilirler (1, 4, 10).

Sedimentasyon hızı normal veya orta derecede artmış olabilir. Mukozal tutulumda muhtemelen kan kayıplarına bağlı olarak demir eksikliği anemisi gelişebilir. Hastaların %20-30'unda hipoalbuminemi saptanabilir. Bu durum Cr51 ile işaretli albümin veya α -1 antitripsin klirensi ile gösterilebilir (26). Ciddi protein kaybı olan olgularda immunglobülin seviyeleri düşebilir. Serum IgE seviyeleri özellikle çocuklarda yükselebilir (27). ALT ve AST değerleri nadiren hafif yüksektir.

Gaita tetkikleri: Tüm olgularda parazit infestasyonunu ekarte edebilmek için gaita tetkikleri yapılmalıdır. Tanı olasılığını artırmak amacıyla 2-3 günde bir 3 ayın örnek alınması önerilir (1).

Eozinofillerin plazma membranından salınan lizofosfolipaz enzimini serbestleştirmesi sonucu dışkıda, jejunal sıvıda Charcot-Leyden kristalleri görülebilir. Bu kristaller ağır mukozal hastalığı olanlarda sık görülebildiği için tanı değeri tam bilinmemektedir (6).

İnce barsak tutulumunda steatore bulunabilir. Olguların yaklaşık %30'unda hafif-orta şiddette steatore bulunur (1, 4, 10). Dışkı parazit incelemelerine duodenal tübaj (Giardia ve Strongyloides için) ve Oxyuris için yumurta aranması eklenmelidir.

RADYOLOJİ

Radyolojik olarak saptanan bulgular nonspesifik olup pozitif bulgu ancak olguların %60'ında saptanabilir (25, 28). Mide ve ince barsak tutulumunda anormallikler özellikle belirgindir. Gastrik pilillerde nodüler dolun defekti ile beraber veya olmaksızın kabalaşma görülebilir. Ayrıca tanıda granülomatöz gastrit, Menetrier hastalığı, hipersekretuar gastrit, lenfoma ve karsinoma düşünülmelidir. Hastalık antrum ve pilorun kas tabakasını tutarsa distal

antrumda daralma ve bazen gastrik retansiyon dikkati çeker. İnce barsakta da darlık, dilatasyon, kaba pililer, nodüler veya polipoid dolma defekleri, kalcium taşı görünümü, kolonda kaba pili ve ülserasyonlar bulunabilir. Ayrıca tanıda lenfoma, Whipple hastalığı, amiloidoz, giardiasis, paraproteinemi ve intestinal lenfanjektazi akla gelmelidir (29). Bilgisayarlı tomografi ile kalınlaşmış barsak duvarları, mezenterik lenfadenopati, serozal tabaka tutulumu ve asit sıvısını gösterebilir (30).

ENDOSKOPI VE HİSTOLOJİ

Endoskopik olarak hiperemi, ülserasyon, darlık, nodüler yapı, polipoid oluşumlar, ülser, friabilite bildirilen patolojilerdir. Endoskopik incelemede normal görünüm bulunabilir (1, 5, 9, 25).

Tanı için mümkün olduğunca çok sayıda biyopsi alınması gerekir, en az 6-8 adet biyopsi alınması önerilmektedir (1, 10). Hastaların bir bölümünde ikinci endoskopik incelemeye gerek olur. Özellikle kas tabakasına sınırlı eozinofilik gastroenteriti olan hastalarda bazen mukozal biyopsiler sonuçsuz kalır. Bu hastalarda laparoskopik olarak alınan, tüm katmanları içeren biyopsi örnekleriyle sonuca gidilebilir. Fakat klinik, laboratuvar ve radyolojik, endoskopik incelemeler sonucunda eozinofilik gastroenterit tanısı çok yüksek olasılıkla düşünülüyorsa ve kanser, tekrarlayan pilor veya ince barsak obstrüksiyonu yoksa cerrahi girişimden kaçınılmalıdır (1).

Eozinofilik gastroenterit tanısında şart olan doku eozinofilisi için kabul edilmiş bir değer yoktur. Bu güne kadar bir büyük büyültmede 10-50 arasında eozinofil bulunması tanı için yeterli görülmüştür. Talley ve ark. (1) histopatolojik olarak hemen hepsi eozinofillerden oluşan iltihabi hücre infiltrasyonunun gerekliliği üzerinde durmaktadır. Çünkü eozinofiller her inflamasyona eşlik edebilir ve bu nedenle diğer inflamasyon hücreleri fazla ise tanı şüpheli olacaktır. Bu yazarlara göre her büyük büyültmede 25'in üzerinde eozinofil bulunması tanı için yeterlidir. Eğer sağlam eozinofiller söz konusu değilse immunfloresan tekniği ile MBP'nin (major basic protein'in) boyanmasının eozinofil degranülasyonunu göstermesi açısından tanıda yararlı olduğu bildirilmiştir (31). Eozinofil kümelerinin submukoza, musküler tabaka ve serozada bulunması veya kripterin içine göç etmesi tanıyı destekleyen bulgulardır (4, 31).

PARASENTEZ VE LAPAROSKOPI

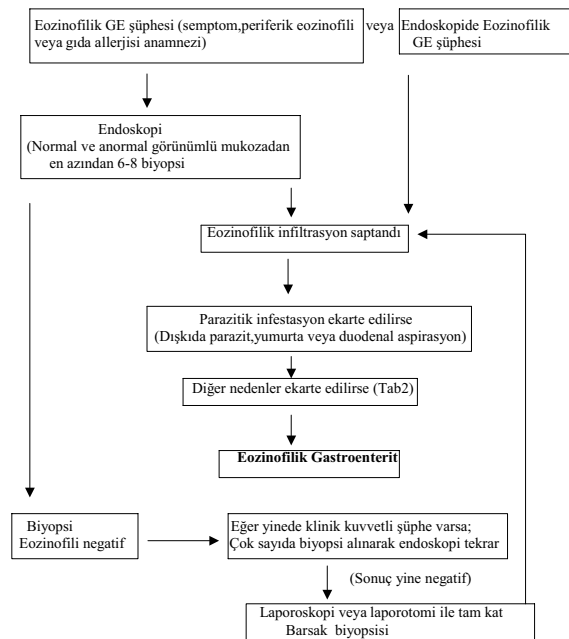
Serozal tutulumda gelişen asit eksuda özelliğindedir. Asit eozinofilden zengindir ve oranlar %12-99 arasında değişmektedir (21, 32). Eozinofilik asitin ayırıcı tanısı vaskülit, kronik periton diyalizi, Toxocara canis veya strongyloides stercoralis enfeksiyonu, rüptüre hidatik kist, sirozlu hastadaki spontan bakteriyel peritonit ve hipereozinofilik sendrom ile yapılır. Laparoskopik olarak asit, fibrinöz eksuda ile birlikte sadece hiperemiden peritoneal karsinomatozaya benzeyen görünüme kadar değişen makroskopik bulgular bildirilmektedir (21). Biyopsi örneği alınabileceğinden tanının şüpheli durumlarda laparoskopik yararlıdır.

Eozinofilik gastroenteritin tanısı için basit bir algoritim Şekil 3'de verilmiştir.

AYIRICI TANI

Periferik kanda eozinofili saptandığında veya hastada eozinofilik gastroenterit düşünüldüğünde öncelikle parazit enfeksiyonları ile olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (Tablo 2).

Parazit infestasyonlarının bazıları periferik eozinofili ve/veya doku eozinofilisi bulunabilir. Doku eozinofilisine neden olanların başında Avustralya'da epidemik eozinofilik enterokolit (ileum+ko-



Şekil 3. Eozinofilik gastroenterit tanısı için algoritim

Tablo 2. Gastrointestinal sistemde eozinofilik infiltrasyon yapan hastalıklar

Eozinofilik gastroenterit
Parazitik infestasyonlar (Helmintler, Giardia Lambliia, Strongyloides, Toxicara, Schistosomiasis, eustoma rotundatum)
İlaçlar (Altın tuzu, azatiopirin, gemfibrozil, ko-trimaksazol, karbamazepin, klofazim)
Konnektif doku hastalıkları veya vaskülit (Skleroderma, Dermatomiyozit, Polimiyozit, Poliarteritis nodosa, Churg-strauss sendromu)
Sistemik mastositoz
Crohn
Celiac sprue
Kanser veya lenfoma
Hipereozinofilik sendrom
İnek sütü duyarlılığı

lon) yapan *Ancylostoma caninum* gelmektedir (33). Bu parazit rutin incelemelerde saptanamazsa serolojik tanıma olasılığı vardır. *Enterobius vermicularis* kolonda, *Giardia Lambliia* jejunumda periferik eozinofili olmaksızın dokularda eozinofilik infiltrasyona neden olan parazitlerdir (33, 34). *Toxicara canis* ve *Strongyloides stercoralis* eozinofilik aside neden olurlar (35). Helmintlerin doku migrasyonu sırasında periferik eozinofili gelişir. *Trichinella spiralis*, *Schistosoma*, *Ascaris*, *Trichuris* periferik eozinofili ve karn ağrısı yapar (33-35).

Konnektif doku hastalıklarından skleroderma, dermatomiyozitis (geçici eozinofili) ve polimiyozitiste, vaskülitlerde, allerjik anjitis ve granülamatozide (Churg-Strauss sendromu), poliarteritis nodozada gastrointestinal kanalın eozinofilik infiltrasyonu görülebilir. Ayıncı tanı hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositoz ile de yapılmalıdır. Zaman zaman multi sistem hastalıkları barsak tutulumuna yol açabilir ve eozinofilik gastroenteritle karışabilir. Tanım gereği, abdomen dışında multipl organların eozinofilik infiltrasyonu, eozinofilik gastroenterit tanısını ekarte eder. EG, bir paraneoplastik manifestasyon (özellikle akciğer kanseri) olarak da karşımıza çıkabilir (1, 4, 10). Lenfoma ile karışabilir. Crohn hastalığında ve gluten enteropatisinde de dokuda eozinofiller artmıştır (36-39). Özellikle terminal ileumun Crohn hastalığı eozinofilik gastroenteritle karışabilir, çünkü radyografik görünümüleri benzerdir ve iki hastalıkta glukokortikoidlere yanıt verir. Histolojik

inceleme ile iki hastalık birbirinden ayrılabilir. İnflamatuvar fibroid polipler selim, lokalize lezyonlardır ve submukozadan köken alırlar. Bu lezyonlar eozinofilik gastroenteritle karışılmamalıdır (1).

İlaç allerjileri barsakta eozinofilik infiltrasyona neden olabilir. Azatioprin veya gemfibrozile bağlı intestinal eozinofili, co-trimaxazole ile ilişkili eozinofilik asit ve karbamazepin veya klofazimine bağlı eozinofilik kolit bildirilmiştir (40-43).

TEDAVİ

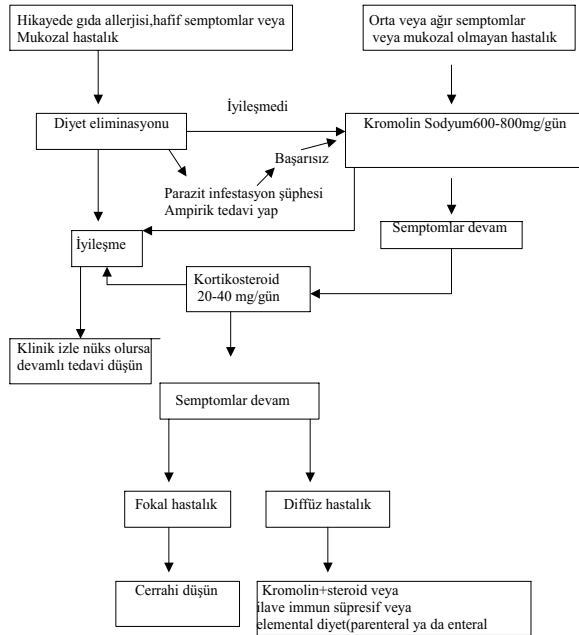
Tüm hastalarda semptom ve gıda ilişkisi sorgulanmalı, şüpheli gıdalar diyetten çıkarılmalıdır (1, 44). EG hastalarının %50'sinin hikayesinde gıda allerjisi vardır. Allerjiye neden olan gıdanın diyetten uzaklaştırılması her zaman yeterli olmayabilir. Hastaların 2/3'ünde problemler tekrarlar. Bu durumun istisnası çocukların allerjik proktitidir. Bu çocuklarda soya ve süt proteini alımı kesilirse şikayetler geçer (1). Allerjenlerin saptanması için uygulanan deri ve RAST (radyoallergosorbent) testleri ile yapılan spesifik antijenlere karşı oluşan serum IgE'nin saptanmasına yönelik incelemeler yanlış pozitiflikler de veren pratik uygulamada yarar olmayan testlerdir (45). Gıda allerjisi öyküsü olmayan hastalara bile beslenmelerinde süt, soya, yumurta, kırmızı et ve gluten almamaları önerilmelidir (1).

Tedavinin başlangıcında eliminasyon diyeti uygulanabilir (44, 46). Bu diyetle koyun eti, pirinç, havuç, kabak, elma ve armut bulunmaktadır. Daha sonra yeni gıdalar eklenerek oluşan semptomlara göre zararlı gıdanın bulunması mümkün görülse de hasta uyumu çok zor olduğu için önerilmemektedir. Saptanamamış bir parazit infestasyonu olasılığına karşı ampirik olarak mebendazole (2x100 mg) 3 gün verilmelidir (1, 10, 44).

Diyet kısıtlaması, antihelmintik ilaçlar ve sodyum kromoglikat tedavisine yanıt vermeyen veya obstürktif semptomları ya da eozinofilik asiti olan hastalarda kortikosteroid tedavisi 20-40 mg/gün olarak başlanabilir (1, 10, 47). Bu doz 7-14 gün verdikten sonra doz azaltılarak tedavi 4-6 haftada kesilir. Mukozal hastalarda başlangıç oranı %75-90'dır. İlaç kesildikten sonra %50 olguda nüks eder. Bu hastaların semptomsuz kalabilmeleri için 10-20 mg/gün idame prednisone tedavisi gerekebilir (1, 47). Remisyonu devam ettirebilmek için yüksek doz glukokortikoidlerin kullanılmasının gerekli olduğu hallerde, steroid dozunu azaltabilmek amacıyla azathioprin tedavisi eklenebilir, fakat etkinliği bilinmemektedir (1). Ağır hastalık halinde te-

daviye ek olarak siklofosfamid, siklosporin gibi immünsüpresif ilaçlar düşünülebilir, fakat bu ilaçlarla ilgili deneyim yoktur. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi, yan etkileri açısından tercih edilmez. Bu nedenle allerjik hastalıklarda kullanılan mast hücre membran stabilizatörü olan sodyum kromoglikat ve ketotifen adlı iki ilaç kullanılmaya başlanmıştır (47-51). Günümüzde bu ilaçlardan özellikle sodyum kromoglikat mukozal tutulumlu diyet eliminasyonunun başarısız olduğu hastalarda kortikosteroid tedaviden önceki basamakta tercih edilmektedir (Şekil 4).

Sodyum kromoglikatın'ın oral formları ile gıda intoleransı ve eozinofilik gastroenteritte başarılı tedavi sonuçları bildirilmiştir. Önerilen doz günde 4x200 mg'dır. Etkisi steroidden azdır ve 2/3 hastada yanıt alınmaz. Bu ilaç mast hücrelerinden histamin, trombosit aktive edici faktör (PAF), lökotrienlerin salınımını ve antijenlerin barsaklardan emilimini engeller. Oral olarak alınan ilacın %1'inden azı barsakta emilir. Kullanılacak Sodyum kromoglikat dozu tam olarak belirlenmemiştir. Günde 4 kez 300 mg'a kadar ulaşan dozlar kullanılabilmesine karşın; sürekli yarar sağlayan ve iyi tolere edilebilen doz günde 3 veya 4 kez 200 miligramdır (48-50). Başarılı tedavi sonrası nüks görülen hastalarda idame tedavisi düşünülmelidir. Ketotifen de uzun yıllardan beri gıda intoleransı olanlarda uygulanan bir ilaçtır. Etkili kan seviyesi 12 saatte bir verilirse sağlanır. Mast hücre yanında eozinofil degranülasyonunu da azaltan etkisi saptanmıştır. EG tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Önerilen dozlar günlük 2x1mg veya 2x2 mg'dır. Halsizlik ve uyku hali en belirgin yan etkileridir fakat 1. haftadan sonra giderek azalır. Bulunması ve kullanımı kolaydır, ayrıca fiyat avantajı vardır (51).



Şekil 4. Eozinofilik gastroenteritte tedavi yaklaşımı

KAYNAKLAR

1. Talley NJ. Eosinophilic Gastroenteritis. In Gastrointestinal and Liver disease. (Ed) Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. WB Saunders Company, Philadelphia 2002; 1972-82.
2. Higgins GA, Lamm ER, Yutz CV. Eosinophilic gastroenteritis. Arch Surg 1966; 92: 476-83.
3. Klein NC, Hargrove SL, Sleisenger MH. Eosinophilic gastroenteritis. Medicine 1970; 49: 299-319.

min, trombosit aktive edici faktör (PAF), lökotrienlerin salınımını ve antijenlerin barsaklardan emilimini engeller. Oral olarak alınan ilacın %1'inden azı barsakta emilir. Kullanılacak Sodyum kromoglikat dozu tam olarak belirlenmemiştir. Günde 4 kez 300 mg'a kadar ulaşan dozlar kullanılabilmesine karşın; sürekli yarar sağlayan ve iyi tolere edilebilen doz günde 3 veya 4 kez 200 miligramdır (48-50). Başarılı tedavi sonrası nüks görülen hastalarda idame tedavisi düşünülmelidir. Ketotifen de uzun yıllardan beri gıda intoleransı olanlarda uygulanan bir ilaçtır. Etkili kan seviyesi 12 saatte bir verilirse sağlanır. Mast hücre yanında eozinofil degranülasyonunu da azaltan etkisi saptanmıştır. EG tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Önerilen dozlar günlük 2x1mg veya 2x2 mg'dır. Halsizlik ve uyku hali en belirgin yan etkileridir fakat 1. haftadan sonra giderek azalır. Bulunması ve kullanımı kolaydır, ayrıca fiyat avantajı vardır (51).

Cerrahiden mümkün oldukça kaçınmak gerekir. Ciddi kanama ve perforasyon nadirdir. Ancak bu komplikasyonlar oluştuğunda hastaya cerrahi girişim yapılır (1, 44). Barsak obstrüksiyonu olan hastalar genellikle konservatif önlemlere ve glukokortikoidlere yanıt verirler. Musküler tutulumda bazen cerrahi tedavi gerekebilir. Lokalize kas tabakası hastalığı olan bireylerde bile cerrahi eksizyon sonrasında nüks görülür (1).

PROGNOZ

Multisistem hastalığı (hipereozinofilik sendrom), vaskülit ve kanser hastalığı bulunan olgular hariç tutulmak üzere eozinofilik gastroenteritin prognozu iyidir. Otuz yıldan uzun yaşayan olgular bildirilmektedir ve kanser riski yoktur. İntestinal obstrüksiyon en sık akut komplikasyondur. Kronik malnütrisyon bulunabilir.

4. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer and subserosal tissues. Gut 1990; 31: 54-8.
5. Erdem L, Yıldırım S, Yılmaz B, ve ark. Nedeni açıklanamayan kronik diyare nedeni ile kolonoskopi yapılan ve normal bulunan hastalarda biyopsi almanın değeri nedir? Turk J Gastroenterol 2000; 11/Suppl 1: 79.

6. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324: 1110-8.
7. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leucocyte: Structure and function. *Adv Immunol* 1986; 39: 177-253.
8. Shaw RJ, Walsh GM, Cromwell O, et al. Activated human eosinophils generate SRS-A leukotrienes following IgG-dependent stimulation. *Nature* 1985; 316: 150-2.
9. Keshavarzian A, Saverymuttu SH, Tai PC, et al. Activated eosinophils in familial eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol* 1985; 88: 1041-9.
10. Brandwein SL, Fridman LS: Eosinophilic Gastroenteritis. In *Clinical practice of Gastroenterology*. (Ed) Brandt LJ. Current Medicine Inc, Philadelphia 1999; 552-8.
11. Desreumaux P, Bloget F, Seguy D, et al: Interleukin 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology* 1996; 110: 768-74.
12. Levy AM, Kita K: The eosinophil in gut inflammation: effector or director? *Gastroenterology* 1996; 110: 952-4.
13. Beil WJ, Weller PF, Tzizik DM, et al. Ultrastructural immunogold localization of tumour necrosis factor-alpha to the matrix compartment of eosinophil secondary granules in patients with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 1611-5.
14. Wershil BK, Walker A. The mucosal barrier, IgE-mediated gastrointestinal events, and Eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 387-404.
15. Sampson HA. Food allergies. In *gastrointestinal and Liver disease*. (Ed) Feldman M, Scharschidt B, Sleisenger MH. WB Saunders Company, Philadelphia 1998; 1688-96.
16. Gleich GJ, Glitz DG, Abu-Ghazaleh RI. Eosinophil granule proteins: structure and function. In: Gleich G, Kay A eds. *Eosinophils in allergy and inflammation*. New York. Marcel Dekker, 1994: 1-20.
17. Gleich GJ, Kita K, Adolphson CR. Eosinophils. In: Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER, eds. *Samter's immunologic diseases*. Boston: Little, Brown, 1995 : 205-45.
18. Pfaffenbach G, Adamek RJ, Bethke B, et al. Eosinophilic gastroenteritis in food allergy. *Z Gastroenterol* 1996; 34: 490-3.
19. Maeshima A, Murakami H, Sadakata H, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting with acute pancreatitis. *J Med* 1997; 28: 265-72.
20. Lee M, Hodges WG, Huggins TL, et al: Eosinophilic gastroenteritis. *South Med J* 1996 ; 89: 189-94.
21. Shweiki E, West JC, Klena JW, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting as an obstructing cecal mass- a case report and review of the literature *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3644 -5.
22. Fortman LM, Johanson JF, Baskin WN, et al. Eosinophilic ascites without eosinophilia: a unique presentation of serosal eosinophilic gastroenteritis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1280-1.
23. Kristopitis I, Neghme C, Yong SL, et al. Giant antral ulcer: a rare presentation of eosinophilic gastroenteritis case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1205-8.
24. Scolapino JS, DeVault K, Wolfe JT. Eosinophilic gastroenteritis presenting as a giant gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 804-5.
25. Schoonbroodt D, Horsmans Y, Laka A, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting with colitis and cholangitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 308-14.
26. Perrault J, Markowitz H. Protein-losing gastroenteropathy and the intestinal clearance of serum alpha-1-antitrypsin. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 278-9.
27. Dhawan A, Seemayer TA, Pinsinski C, et al. Post transplant eosinophilic gastroenteritis in children. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 591-3.
28. Stallmeyer MJ, Chew FS. Eosinophilic gastroenteritis. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 296-7.
29. Vitellas KM, Bennett WF, Boya JG, et al: Radiographic manifestations of eosinophilic gastroenteritis. *Abdom Imaging* 1995; 20: 406-13.
30. Van Hoe L, Vanghillewe K, Baert AL, et al. CT findings in nonmucosal eosinophilic gastroenteritis. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 818-20.
31. Levy AM, Yamazaki K, Keulen VP, et al. Increased Eosinophil infiltration and degranulation in colonic tissue from patients with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1522-28.
32. Harmon WA, Helman CA. Eosinophilic gastroenteritis and ascites. *J Clin gastroenterol* 1981; 3: 371-3.
33. Khoshoo V, Schantz P, Craver R, et al. Dog hookworm: a cause of eosinophilic enterocolitis in humans. *J Pediatr Gastroenterol* 1994; 19: 448-52.
34. Liu LX, Chi J, Upton MP, et al. Eosinophilic colitis associated with pinworm *Enterobius vermicularis*. *Lancet* 1994; 2: 410-2.
35. Lambroza A, Dannenberg AJ. Eosinophilic ascites due to hyperinfection with *Strongyloides stercoralis*. *Am J Gastroenterol* 1991; 82: 89-91.
36. Walsh Re, Gaginella TS. The eosinophil in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1217-24.
37. Colombel JF, Torpier G, Janin A, et al. Activated eosinophils in adult coeliac disease. Evidence for a local release of major basic protein. *Gut* 1992; 33: 1190-4.
38. Dubucquoi S, Janin A, Klein O, et al. Activation of eosinophils and interleukin 5 expression in early recurrence of Crohn's disease. *Gut* 1995; 37: 242-6.
39. Carpanter HA, Talley NJ. The importance of clinicopathological correlation in the diagnosis of inflammatory conditions of the colon. Histological patterns with clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 878-96.

-
40. Antilla VJ, Valtonen M. Carbamazepine-induced eosinophilic colitis. *Epilepsia* 1992; 33: 119-21.
 41. Ravi S, Holubka J, Veneri R, et al. Clofazimine-induced eosinophilic gastroenteritis in AIDS (Letter). *Am J Gastroenterol* 1993; 88:612-3.
 42. Lee JY, Medellin MV, Tumpkin C. Allergic reaction to gemfibrozil manifesting as eosinophilic gastroenteritis. *South Med J* 2000; 93: 807-8.
 43. Wienand B, Sanner B, Liersch M. Eosiniphile gastroenteritis als allergische realoction auf ein sulfonamid-preparat. *Deutsch Med Wochenschr* 1991; 116: 371-4.
 44. Uzunismail H: Eozinofilik gastroenterit. *Endoskopi* 2000; 11: 34-8.
 45. Nakajima H, Loegering DA, Kita H, et al. Reactivity of monoclonal antiboides EG1 and EG2 with eosinophils and their granule proteins. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 447-54.
 46. Justinich C, Katz A, Gurbindo C, et al. Elemental diet improves steroid-dependet eosinophilic gastroenteritis and reverses growth failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 81-5.
 47. Bilir M, Tabak F, Mert A, ve ark: İki olgu nedeniyle eozinofilik gastroenterit. *Endoskopi* 1999; 10: 33-6.
 48. Perez Millan A, Martin-Lorente JL, Lopez-Morante A, et al: Subserosal Eosinophilic gastroenteritis treated efficaciously with sodium cromoglycolate. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 342-4.
 49. Van Dellen RG, Lewis JC: Oral administration of cromolyn in a patient with protein-losing enteropathy, food allergy, and eosinophilic gastroenteritis. *Mayo Clin Proc* 1994, 69: 441-4.
 50. Di Giocchino M, Pizzicannella G, Fini N, et al: Sodium cromoglycate in the treatment of eosinophilic gastroenteritis. *Allergy* 1990; 45: 161-6.
 51. Melamed I, Feanny SJ, Sherman PM, et al: Benefit of ketotifen in patients with eosinophilic gastroenteritis. *Am J Med* 1991; 90: 310-4.