

# Lenfositik Özofajit

Hüseyin KÖSEOĞLU, Osman ERSOY

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı Ankara

Özofagus mukozası, lümeninden geçen zarar verici maddelerden korunmak amacıyla çok katlı yassı epitel ile döşeli bir yapıdadır (1). Fungal ve viral enfeksiyonlar, radyasyon, kostik madde maruziyeti, inek sütü alerjisi, kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi özofagusta inflamatuvar değişikliklere neden olabilen durumlardır. Ancak gastroözofageal reflü (GÖR) halen özofagus inflamasyonuna neden olan en sık hastalıktır (1). Düşük asiditeye sahip mide salgısı özofagus lümeni içine kaçtığı anda özofagusta mukozal inflamasyona, ülserleşmeye ve dokunun derinliklerinde fibrotik doku oluşumuna neden olur (2,3). GÖR'ün histolojik bulgusu skuamöz epitelin bazal kısmının mukoza içine doğru proliferasyonu ve papilla boyunun uzamasıdır (4). Bu bulgunun ciddiyetine göre özofajit histolojik olarak sınıflandırılabilir.

**Grade 1** özofajit, bazal hücre hiperplazisi ve normalden daha uzun papilla ile karakterizedir.

**Grade 2** özofajitte epitelde daha sıklıkla nötrofil, nadiren de eozinofil infiltrasyonu vardır.

**Grade 3** ise mukozanın ülserleştiği dönemi tanımlamaktadır (4).

GÖR ciddiyetinin derecelendirilmesinde kullanılan bu sistemde epiteldeki lenfosit varlığı yer almamaktadır.

Özofagusta intraepitelyal lenfosit artışı az oranda bilinen bir histolojik bulgudur. Wang ve arkadaşları reflü özofajit olan olgularda, özofajit olmayan özofagus biyopsilerine kıyasla daha

fazla T- lenfosit olduğunu saptamış, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır (5). Bu nedenle yazarlar T-lenfosit artışını özofajitin bir bulgusu olarak kabul etmemişlerdir. Başka bir çalışmada reflü ve *Candida* özofajitinde mukozal örneklemelerde sitotoksik T hücre sayısının arttığı gösterilmişken (6), irregüler çekirdek kenarı olan intraepitelyal lenfosit artışının reflü özofajiti bulgusu olabileceğini bildiren bir yayın da bulunmaktadır (7). Ancak tüm bu verilere rağmen reflü özofajitinde mukozada lenfosit artışı beklenen bir bulgu olarak kabul görmemektedir. Başka bir çalışmada ise inek sütü alerjisi olan hastalarda bazal ve papiller epitelde eozinofiller ve CD3, CD4 ve CD8 lenfositlerde kontrol grubuna kıyasla artış saptanmıştır (8).

Rubio ve arkadaşları 2006 yılında 20 hastada yeni bir kronik özofajit grubu tanımlamışlar ve bu durumu lenfositik özofajit (LÖ) olarak isimlendirmişlerdir (1). Özofagus biyopsi örneklerinde en fazla lenfosit saptanan alan değerlendirmeye alınmış ve bu alanda artmış intraepitelyal lenfosit varlığı ile beraber intraepitelyal granülositte belirgin artış olmaması LÖ olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmadaki biyopsi örneklerinde peripapiller alanda ortalama 55,1; interpapiller alanda ise ortalama 20,3 intraepitelyal lenfosit izlendi. Çalışmadaki 20 hastanın 11'i 17 yaşından küçük ve hastaların ortalama yaşı 31,3 yıldır. Hastaların semptomları irdelendiğinde 4 hastada GÖR semptomu vardı. Endoskopik inceleme sonunda 8 hastada reflü özofajiti, 6 hastada gastroduodenit, 8 hastada Crohn hastalığı (CH) ve 2 hastada Çölyak hastalığı saptanırken 11

hastanın (%55) özofagusunda endoskopik olarak patolojik bulguya rastlanmadı (1). Bu bulgularla kronik LÖ'nün reflü hastalığı ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür. LÖ olan hastalardan yapılan mide ve duodenum örneklemelerinde yalnız Çölyak hastalığı olan 2 hastanın duodenumunda artmış sayıda lenfosit oranına rastlanmış olması, LÖ'nün lenfositik gastrit ve lenfositik ileitten farklı olarak sistemik tutulumunun olmadığını ve yalnız özofagusu sınırlı bir durum olduğunu göstermektedir (1). Çalışma grubunda yüksek CH oranı LÖ'nün CH'nın bir tutulumu olabileceği fikrini doğrulamakla beraber yeterli kanıt olduğu düşünülmemiştir. Bu çalışmada kontrol grubunu oluşturan hastalarda intraepitelyal lenfosit oranı hem çok daha düşük idi hem de peripapiller alana kıyasla interpapiller alanda daha fazla izlenmekte idi. Başka bir ifadeyle LÖ'de peripapiller lenfosit oranı daha yüksek iken, diğer özofajit tiplerinde interpapiller alanda lenfosit artışı daha belirgindir (1).

LÖ olan 42 hastayı 34 özofagus biyopsisi olan ve LÖ olmayan hastalar ile kıyaslayan bir çalışmada ise hastaların semptomları ve endoskopik bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Özellikle disfaji oranının ve sıklıkla eozinofilik özofajitte endoskopide görülen halka benzeri yapıların iki grup arasında farklı olmaması dikkat çekici idi. Sadece reflü semptomları kontrol grubunda daha yüksek oranda saptandı (9) ve bu bulgu reflüde lenfosit oranının artabileceğini belirten çalışma ile (5) çelişkili idi. LÖ grubunda 3'ü çocuk yaşta olmak üzere 5 CH mevcuttu, ancak düşük hasta sayısı nedeniyle gruplar arasında CH sıklığı açısından anlamlı düzeyde farka ulaşamadı. Hastalarda Çölyak hastalığına rastlanmadı ve gruplar arasında alerjik hastalık varlığı oranı benzerdi (9). Bu çalışmada yazarlar LÖ'nün spesifik bir hastalık ile birlikte göstermediği ve kontakt dermatite benzer şekilde özofagusta olan bir alerjene karşı gelişmiş bir reaksiyon olabileceği fikrini belirtmektedirler (9).

Bu iki çalışma LÖ araştırmaları için önemli başlangıç noktaları sayılabilir (1,9). Ancak bu çalışmalardaki en önemli zayıf nokta hasta sayısının azlığı ve iki çalışmanın birbiri ile olan çelişkili sonuçları idi. Bu nedenle daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan birinde 11 yıllık veriler retrospektif olarak taranmış ve ortalama yaşı 51 yıl olan 81 LÖ'li erişkin hasta çalışmaya alınmıştır (10). LÖ tanısı konan 81 hastanın 66'sının tanısının son 3 yıl içinde konduğu saptanmış ve zamanla LÖ tanısının arttığı söylenmiştir. Zaman

inde eozinofilik özofajit ile ilgili artan verilerin özofagus biyopsisi oranını artırdığı ve bu nedenle de LÖ tanısının arttığı düşünülmektedir. Bu çalışmada LÖ'ye eşlik eden en sık hastalıklar GÖR hastalığı (n: 40), alerji (n:11), astım (n:12), inflamatuvar barsak hastalığı (n:11), hipotiroidizm (n: 28) ve akalazyza (n: 4) idi. Tanı sırasındaki en önemli semptomlar ise disfaji (n: 54), heartburn (n: 38), karın ağrısı (n: 36), bulantı ve kusma (n: 24) ve odinofaji (n:10) idi. Hastaların %66,7'sinde disfaji varlığı literatürde belirtilen eozinofilik özofajit ile benzer oranlar göstermektedir (yaklaşık %70) (11,12). Ortalama olarak yaklaşık 3 yıl boyunca takip edilen hastaların çoğunun semptomlarının zaman içinde tedavisiz düzeldiği saptandı. Endoskopik bulgular incelendiğinde ise 24 hastanın özofagusu normalken, hastalardan 16'sında halka, 13'ünde özofajit, 7'sinde striktür mevcuttu ve toplam 24 hastaya özofageal dilatasyon uygulanmıştı (10). Endoskopide özofageal halka varlığı ve normal endoskopi oranı yine eozinofilik özofajit ile benzer oranlarda saptanmıştır (10,12). Yazarlar bu çalışmanın sonucunda LÖ'nün ayrı bir klinik antite mi yoksa özofagusta hasara neden olan durumların ortaya çıkardığı bir sonuç mu olduğunu net olarak ortaya konamadığını belirtmektedir (10).

Haque ve Genta LÖ tanımını daha iyi yapabilmek ve bu tanıma uygun LÖ hastaların özelliklerini saptamak amacı ile 2 basamaklı bir çalışma protokolü geliştirdiler (13). Bu çalışmada ilk basamakta çalışmanın dizayn edildiği zamana kadar özofagus biyopsisinde artmış lenfosit olduğu bildirilen 42 vaka retrospektif olarak incelenmiş ve LÖ tanısı için 3 kriter geliştirilmiş. Buna göre belirlenen kriterler: (1) yoğun peripapiller lenfosit infiltrasyonu, (2) epitelyum alt 2/3 kısmını özellikle etkileyen peripapiller bölgede sünger benzeri görünüm ve (3) belirgin nötrofil ve eozinofil infiltrasyonu olmaması olarak tespit edildi. Bu 3 kriterin varlığı LÖ olarak tanımlanmış ve bu tanıma göre çalışmanın ikinci basamağı gerçekleştirilmiş. Lenfosit miktarından daha çok lenfositlerin peripapiller bölgede toplanması ve sünger benzeri bir görünüm kazanması LÖ tanısı için daha önemli olarak değerlendirilmiş.

Çalışmanın ikinci basamağında toplam 129.252 özofagus biyopsi örneği retrospektif olarak tekrar incelenmiş, 40.665 hastanın patolojisi normal, 3.745 hastada eozinofilik özofajit saptanırken; her 3 kriteri sağlayan ve LÖ kabul edilen hasta sayısı 119 olarak belirlenmişti (13). Bu çalışma 1.000 özofagus biyopsisinde 1 LÖ oranını vererek hastalığın ne kadar na-

dir bir durum olduğunu ortaya koyması açısından önemlidir. Eozinofilik özofajit araştırmak amacı ile tasarlanan başka bir çalışmada da 1000 gönüllüden alınan özofagus biyopsisinin hiçbirinde LÖ saptanmaması da bu hastalığın ne kadar nadir bir durum olduğunu ortaya koymaktadır (14).

LÖ olan 119 hasta normal biyopsi saptanan hastalar ile karşılaştırıldığında hastalar daha yaşlı idi ve hafif bir kadın cinsiyet ağırlığı mevcuttu. LÖ olan hastalarda biyopsisi normal olan hastalara kıyasla daha yüksek oranda disfaji (%52,9, %33,0) ve daha düşük oranda reflü semptomları (%18,2, %37,4) saptandı. Endoskopi işlemi sırasında eozinofilik özofajit düşündürür bulgular (halkasal tarzda çizgiler) LÖ olan hastaların 1/3'ünde saptandı, eozinofilik özofajit (EÖ) olanlarda ise hastaların yarısında endoskopi sırasında EÖ düşündürür bulgular vardı (13). Endoskopik bulgular kıyaslandığında *H. pylori* oranı ve gastrit oranı LÖ ile normal grup arasında benzerdi. Duodenum biyopsisi olan 39 hastanın ikisine Çölyak hastalığı tanısı kondu (%7,7) ve bu oran normal biyopsisi olanlara kıyasla daha yüksek idi, ancak Çölyak hastalığı oranının arttığını söylemek için Çölyak hastalığı olan hasta sayısı yeterli değildi. Hastaların 13'ünün eş zamanlı kolonoskopisi mevcuttu ve bu hastalardan hiçbirinin inflamatuvar barsak hastalığı yoktu.

Daha önce bahsettiğimiz bazı çalışmalarda GÖR ile LÖ arasında ilişki olmadığı söylene de (1,13) GÖR semptomu olup endoskopik olarak özofajit olmayan hastaları reflü semptomları olmayan hastalar ile kıyaslayan başka bir çalışmada reflü semptomu olanlarda daha fazla intraepitelyal lenfosit, daha geniş intraselüler alanlar ve daha fazla kapiller konjesyon olması nedeniyle yazarlar özofagusta lenfosit infiltrasyonunun gerçekten ayrı bir hastalık olmayabileceğini, reflü hastalığı spektrumu içinde değerlendirilmesi gereken bir durum olduğunu belirtmektedirler (15).

CH'nın erişkinlerde %0,3-2, çocuklarda ise %6,5 oranında özofagusta tutulum yapabileceği bildirilmektedir (16). LÖ olan hastalarda yüksek CH bildirilse de (1,9) en geniş seride CH saptanmadığı yazımızda belirtilmişti (13). Çocuklarda CH'da LÖ sıklığını araştıran Ebach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 CH, 30 ülseratif kolit (ÜK) ve 38 normal hastaya endoskopi yapılmış ve multiple özofagus biyopsi örneği alınmış (17). Çalışmada intraepitelyal lenfosit >50/hpf ve lenfosit/granülosit oranı 50:1 üzerinde olan hastalar LÖ kabul edilmiş. CH olan 60 hastanın 17'sinde (%28), ÜK olan 30 hastanın

2'sinde (%7) ve kontrol grubunda 1 hastada (%3) LÖ saptandı. Bu bulgularla LÖ saptanan pediatrik olgularda CH araştırılması gerektiği düşünülmüştür. CH olan hastaların ortalama lenfosit sayısı da CH olmayan hastalara göre daha yüksek idi (17). Benzer bir çalışmada erişkin yaş grubundaki 30 CH ve 15 ÜK olan 45 hastanın 4'ünde belirgin peripapiller lenfositoz (>50/hpf) saptanırken bu 4 hastanın 3'ünde granülosit sayısında artış da mevcuttu. Başka bir ifade ile yalnız bir hastada (%2) LÖ tanısı konulabildi (18). LÖ tanısı konan hasta; 20 yaşında, CH olan bir hasta idi. Belirgin peripapiller lenfositoz olan hastalar diğer hastalar ile kıyaslandığında düşük hasta sayısına rağmen hastaların inflamatuvar bağırsak hastalığının daha aktif olduğu saptandı (18). İki çalışma arasındaki bu çelişkili sonuç genç yaş grubu CH'da daha fazla özofagus tutulumu olduğu yönündeki veriler ile açıklanabilir (16).

LÖ ile ilgili yapılan çalışmalarda %23-%55 (1,9,13) oranında endoskopide özofagus normal izlenmesi nedeniyle Narrow Band Imaging (NBI) ve magnifiye endoskopinin (ME) klasik endoskopiye eklenmesinin tanıda yardımcı olabileceği düşüncesi ile yakın zamanda Tanaka ve arkadaşları tarafınca bir çalışma gerçekleştirildi (19). Bu çalışmada özofagus biyopsisinde eozinofilik özofajit tanısı konan 10 hasta ve LÖ saptanan 11 olguya klasik endoskopiye ek olarak NBI ve ME uygulanmış ve endoskopi görüntüleri kayıt altına alınmış. Deneyimli 3 endoskopist tarafından hem klasik endoskopik görüntüler hem de NBI+ME görüntüleri incelenerek endoskopiler yorumlanmış. Her 3 endoskopistin onaylaması halinde bulgular pozitif kabul edilmiş. LÖ olan hastalardaki disfaji oranı ayrıca verilmemekle beraber çalışmaya dahil edilen toplam 21 hastadan 19'unda disfaji veya gıda takılması şikayeti mevcut idi. Klasik endoskopik görüntüler incelendiğinde LÖ olan hastaların sekizinde (%73) özofagusta patolojik bulguya rastlanmıştır (mukozal halkalar, mukozal izler, beyaz eksudalar, daralma ve stenoz). NBI ve ME sonucunda 3 patolojik görünüm saptanmış: 1) mukozanın bej renginde görülmesi (normal mukoza açık yeşil renge yakın renk vermektedir), 2) artmış benekli tarzda intrapapiller kapiller düğümler ve 3) submukozal damar ağının görülmemesi. Her 3 bulgu LÖ olan hastalardan 9'unda (%82) mevcutken, en az birisinin pozitif olması 10 hastada vardı (%91). Kontrol grubu olarak alınan reflü özofajit olan 10 hastanın 3'ünde benekli intrapapiller kapiller düğümlerde artış saptanırken diğer iki bulgu hiçbir hastada saptanmadı. Aradaki bu fark istatistiksel olarak an-

lamlı düzeyde idi (19). Bu bulgulara dayanılarak NBI-ME'nin LÖ tanısının konmasında kullanılabileceği bildirilmiştir.

Tüm bu bilgiler bir araya getirildiğinde LÖ oldukça nadir görülen (13), halen etiyojisi tam olarak ortaya konamayan (10,13) ve halen araştırılan bir hastalıktır. Neden olduğu semptomlara bakıldığında reflüsü olan hastalarda daha az görüldüğünü (9,13) belirten çalışmalar olduğu gibi, reflünün bir sonucu olabileceğini belirten yazılar (5,15) da vardır. En önemli semptom olarak disfaji görülmektedir ve EÖ'e benzer veya yakın oranda disfaji görülebileceği belirtilmektedir (10,13,19). Bir olgu sunumunda LÖ'ye sekonder spontan özofagus rüptürü bildirilmekle beraber (20) rüptür LÖ'de beklenen bir bulgu değildir. LÖ varlığında endoskopide saptanabilecek bulgular içinde de EÖ benzer şekilde dairesel halkalar varlığı ve darlıklar izlenebilmektedir (10,13,19), daha etkin tanı konması amacı ile NBI-ME yöntemi klasik

endoskopiye eklenebilir (19). Eşlik eden hastalıklar arasında en çok suçlanan hastalık CH iken (1,9,17), erişkin hasta grubunda az saptanması (18) ve en yüksek hasta sayısına ulaşabilen çalışmada hiç CH olmaması (13) ilginçtir. Alerjik hastalıklarda daha fazla görülebileceği (10) veya değişmediği (9) bildirilmiştir. Çölyak hastalığı ile birlikteliği de net olarak ortaya konamamıştır (1,13). LÖ tanısı konduktan sonra hangi hastaların tedavi edilmesi gerektiği, tedavi olanaklarının ne olduğu, hastaların takibinde nelere dikkat edilmesi gerektiği ve hastalığın zamanla yapabileceği komplikasyonlar ile ilgili literatürde veri bulunamamıştır.

Sonuç olarak LÖ halen pek çok açıdan araştırılmakta olan, klinik önemi tam olarak ortaya konamamış, giderek bilgilerin artması ile daha sık olarak tanı konan bir hastalıktır; veya farklı durumların ortaya çıkarabileceği sadece patolojik bir bulgudur.

## KAYNAKLAR

1. Rubio CA, Sjö Dahl K, Lagergren J. Lymphocytic esophagitis: a histologic subset of chronic esophagitis. *Am J Clin Pathol* 2006;125:432-7.
2. McColl KE. When saliva meets acid: chemical warfare at the oesophago-gastric junction. *Gut*. 2005;54:1-3.
3. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, ve ark. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:1040-5.
4. Ismail-Beigi F, Pope CE II. Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man. *Gastroenterology*. 1974;66:1109-13.
5. Wang HH, Mangano MM, Antonioli DA. Evaluation of T-lymphocytes in esophageal mucosal biopsies. *Mod Pathol*. 1994;7:55-8.
6. Resnick MB, Finkelstein Y, Weissler A, ve ark. Assessment and diagnostic utility of the cytotoxic T-lymphocyte phenotype using the specific markers granzyme-B and TIA-1 in esophageal mucosal biopsies. *Hum Pathol*. 1999;30:397-402.
7. Esposito S, Valente G, Zavallone A, ve ark. Histological score for cells with irregular nuclear contours for the diagnosis of reflux esophagitis in children. *Hum Pathol*. 2004;35:96-101.
8. Butt AM, Murch SH, Ng CL, ve ark. Upregulated eotaxin expression and T cell infiltration in the basal and papillary epithelium in cows' milk associated reflux oesophagitis. *Arch Dis Child*. 2002;87:124-130.
9. Purdy JK, Appelman HD, Golembeski CP, ve ark. Lymphocytic esophagitis: a chronic or recurring pattern of esophagitis resembling allergic contact dermatitis. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:508-13.
10. Cohen S, Saxena A, Waljee AK, ve ark. Lymphocytic Esophagitis A Diagnosis of Increasing Frequency. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:828-32
11. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, ve ark. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*. 2003;125:1660-9.
12. Muller S, Puhl S, Vieth M, ve ark. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2007;39:339-44.
13. Haque S, Genta RM. Lymphocytic oesophagitis: clinicopathological aspects of an emerging condition. *Gut* 2012;61:1108-14.
14. Walker MM, Ahmmed ZB, Talley N, et al. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Histopathology in an Adult Population Study (Kalixanda) Dilated Intercellular Spaces, Capillary Congestion and Infiltration of Lymphocytes but Not Lymphocytic Esophagitis May Identify GERD (Abstract). *Gastroenterology* 2010;138:S-75e6
15. Ronkainen J, Walker MM, Aro P, ve ark. Lymphocytic oesophagitis, a condition in search of a disease? *Gut*. 2012;61:1776.
16. Feagans J, Victor D, Joshi V. Crohn disease of the esophagus: a review of the literature. *South Med J*. 2008;101:927-30.
17. Ebach DR, Vanderheyden AD, Ellison JM, Jensen CS. Lymphocytic Esophagitis: A Possible Manifestation of Pediatric Upper Gastrointestinal Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:45-9.
18. Basseri B, Vasiliauskas EA, Chan O, ve ark. Evaluation of peripapillary lymphocytosis and lymphocytic esophagitis in adult inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013;9:505-11.
19. Tanaka K, Rubio CA, Dlugosz A, ve ark. Narrow-band imaging magnifying endoscopy in adult patients with eosinophilic esophagitis/esophageal eosinophilia and lymphocytic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:659-64.
20. Hendy PJ, Wong DS, Florin TH. Spontaneous oesophageal perforation: an unreported complication of lymphocytic oesophagitis. *Gut*. 2013;62:1668-9.