



14. ULUSAL ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ,  
HEPATOLOJİ VE BESLENME KONGRESİ

12-15 MAYIS 2022  
LIMAK CYPRUS DELUXE HOTEL  
KKTC

13 MAYIS 2022, CUMA

Bafra, KKTC

“Eozinofilik Gastrointestinal Hastalıklar”

# Eozinofilik Gastrit, Enterit ve Gastroenterit

*Prof. Dr. H. Fulya Gülerman*

*Kırıkkale Üniv. Tıp Fak.*

*Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD*

# Kısaltmalar

- Eozinofilik Gastrointestinal Hastalıklar, **EGİH / EGID**
- Eozinofilik Gastrit, **EG**
- Eozinofilik Enterit, **EE**
- Eozinofilik, **EGE**

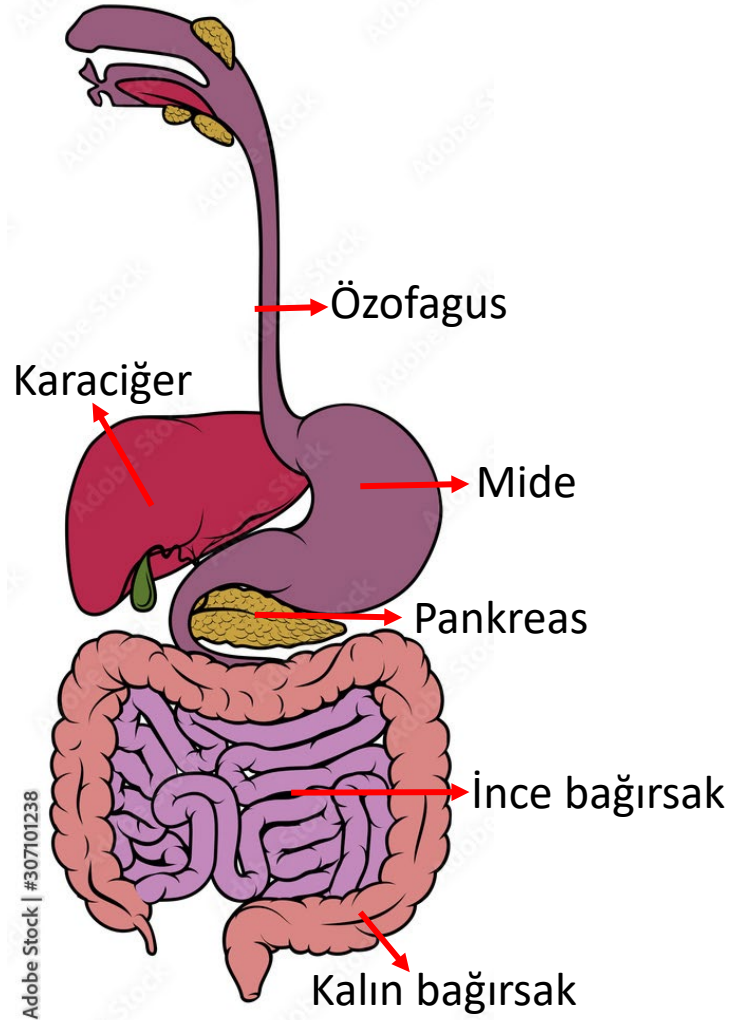
“EGİH hastanın yaşam kalitesini bozar”

## Tanım

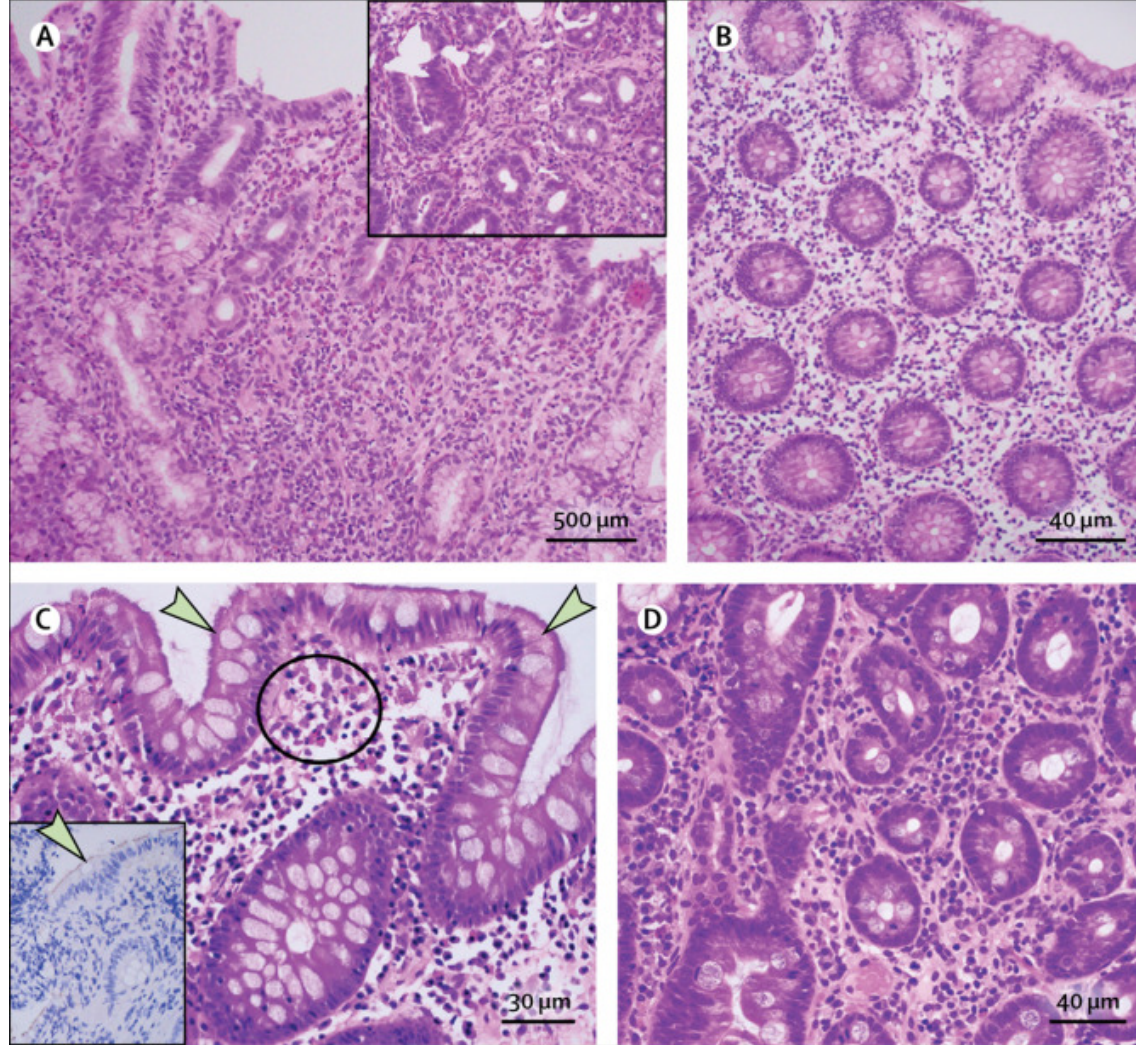
### UzlaşI raporu - 2007

- ✓ Sıklıkla diğler hastalıklarla karışan geniş bir spektrum
- ✓ Histoloji, intestinal (ve diğler GİS) dokuda artmış eozinofillerle karakterize

# Tanım



Organ tutulumu

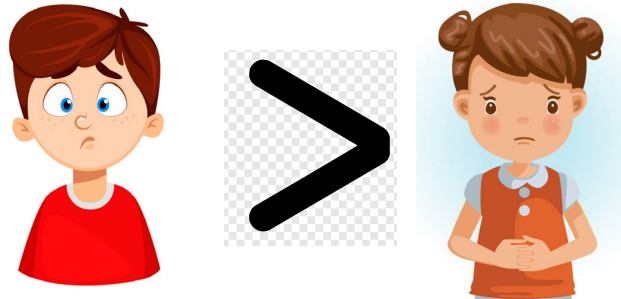


Doku Eo

The Lancet Gastroenterol  
& Hepatol. 2018;3(4).

# "4" özellik

- Eozinofilik Gastrointestinal Hastalıklar (EGİH) *hastanın yaşam kalitesini düşürür.*
- *Erişkin ve çocuklar bu kronik hastalıklar ile artan sıklıkta etkilenmektedirler.*
- **Patogenezis** alerjinin rolünü desteklemekte ise de halen *tam açık olmayan noktalar vardır*; tedavide kortikosteroidler ve eliminasyon diyetinden fayda görülür.
- Halen, diğer hastalıklardan izler/benzerlikler taşır.

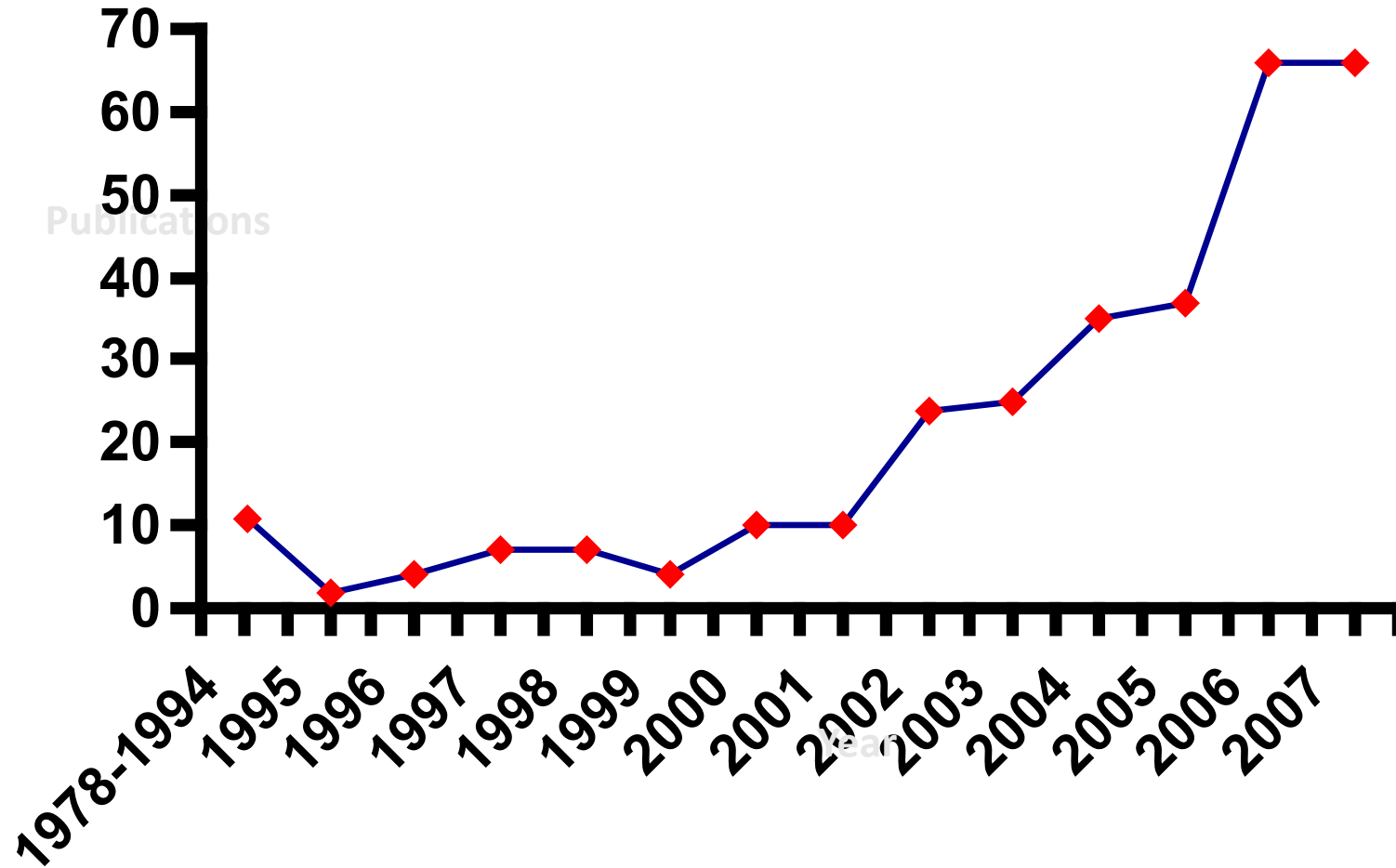


# “ EĞİH hastanın yaşam kalitesini bozar”

- **Özofajit - ?**
  - GÖRH tedavisine yanıtız
  - Beslenme sorunları / büyümede yavaşlama, gerileme
  - Disfaji ve besin takılması
- **Gastritis-?**
  - Karın ağrısı, kanama, kusma
- **Gastroenteritis ve kolitis-?**
  - Yukardaki belirtiler +
  - İshal
  - Karında şişlik, şişkinlik
- ***Okul ve iş devamsızlığı***

# EGİH yayınları (1978-2007)

Furuta GT. ICD-9 Coordination Committee Meeting  
Baltimore, MD. Denver. Sept 28. 2007.



# Epidemiyoloji

ABD'nde

- EG prevalansı **1,5 - 6,4/100.000**
- EGE prevalansı **2,7 - 8,3/100.000**



# Sınıflama

## Birincil alt gruplar (sub tipler)

- **Atopik**
- **Non-atopik**
- **Ailesel**

**Mukoza, müsküler, serozal**

## İkincil alt gruplar

- **Eozinofilik bozukluklar**
  - Hipereozinofilik sendrom
- **Non-eozinofilik bozukluklar**
  - Çölyak hastalığı
  - Baę doku hastalığı (skleroderma)
  - İyatrojenik
  - Enfeksiyöz
  - İnf. bağırsak hast. (İBH)
  - Vaskülit (Churg-Strauss send.)

# Etiyoloji - Patogenez

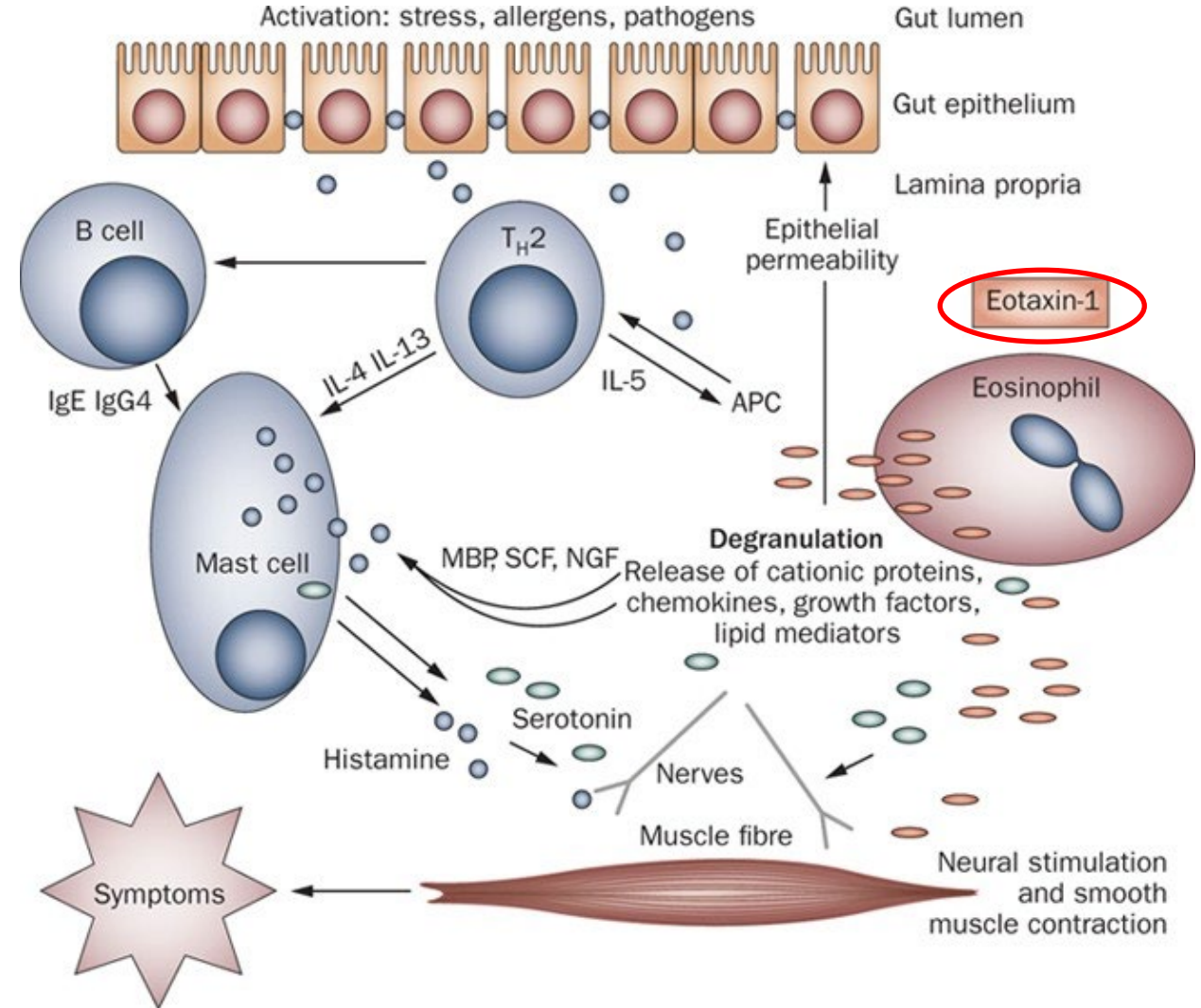
- **IgE-aracılı inflamatuvar yanıtın** etyolojide etkili olması olasılığı **atopik hastalıklar, besin alerjileri ve mevsimsel alerjiler** gibi diğer alerjik bozuklukların **bu tablolar ile birlikte** sıklıkla tanımlanması ile desteklenmektedir. **Besinler** bu gruptaki başlıca alerjen kaynağıdır.
- **IgE-aracısız immün disfonksiyon** gelişimi de etyolojide önemli rol oynayan diğer faktördür. Bu yolda da **lenfositlerin ürettiği sitokinler ve eozinofiller** arasındaki etkileşim ön plana çıkar. Eozinofilik GE'li hastalarda özellikle **interlökin (IL)-3, IL-5 ve granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF)** düzeylerinin belirgin arttığı ve bunların içinde **IL-5'in doku eozinofilisinden başlıca sorumlu kemo-atraktan** olduğu gösterilmiştir.
- Dokuda baskın hale gelen eozinofiller kendi öncül hücreleri yoluyla IL-3 ve IL-5 sitokinleri ve lökotrienlerin üretimini arttırarak karışık tipte bir immün disregülasyona yol açarlar.

# Gastrointestinal eozinofiller: Sağlıkta, hastalıkta ve fonksiyonel bozukluklarda

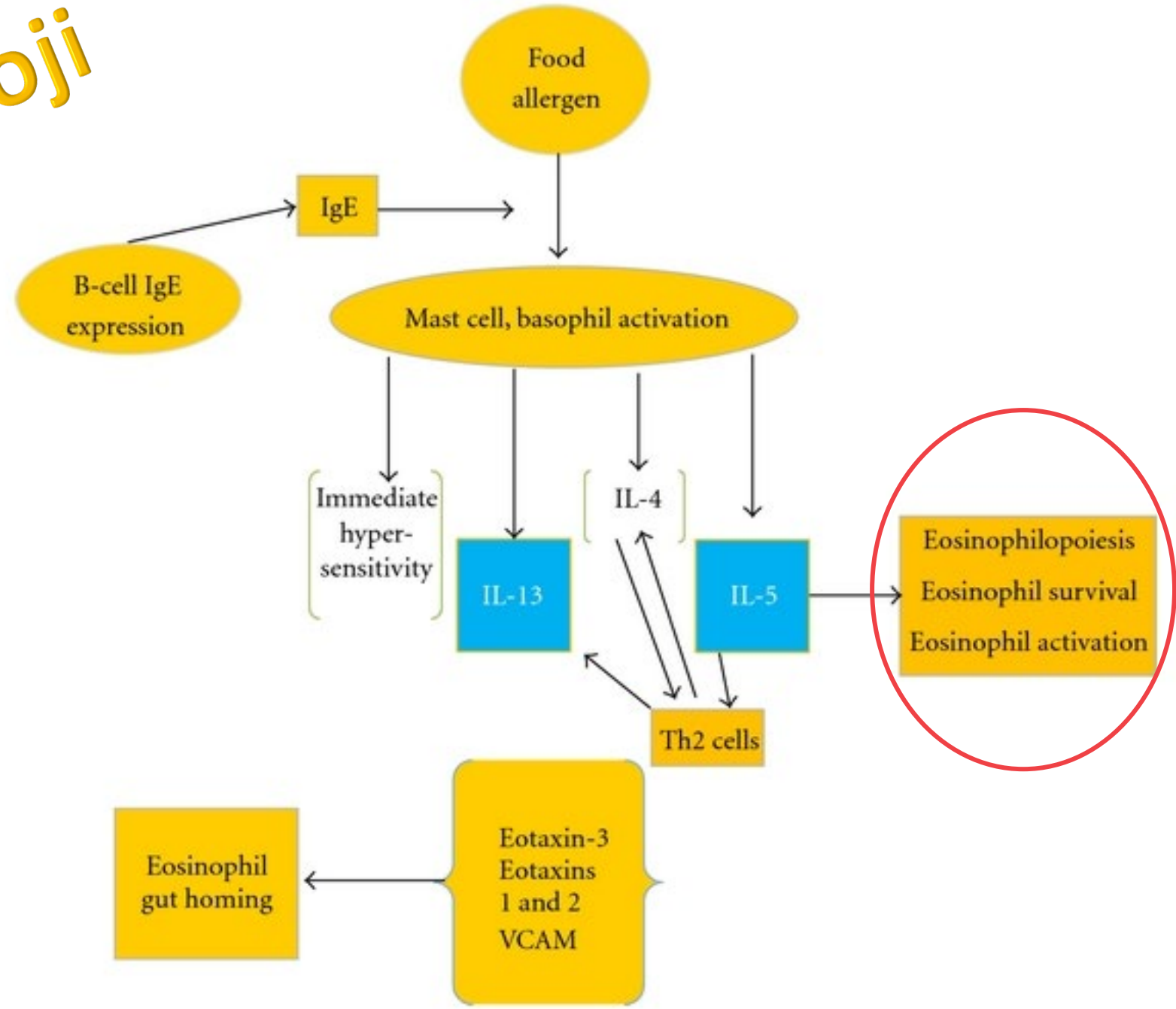
Eozinofiller GIS'de luminal patojenlere karşı konağın savunmasında görev alan, güçlü doğal immün hücrelerdir. İntestinal epitelyal homeostazisin sağlanmasına yardımcı olurlar.

Atopisi ve alerjisi olan hastaların gastrointestinal semptomları eozinofillerle ilişkili olabilir.

Eozinofil–mast-hücre eksenini fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda önemli rol oynayabilir.



# Patofizyoloji



# Eozinofilik Gastrit

- Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve kilo kaybı
- Bebeklerde jeneralize ödem (hipoalbuminemiye sekonder) ve küçük çocuklarda belirgin protein-kaybettiren enteropati, sıklıkla minimal GI semptomlar
- Nadiren bebeklerde **gastrik çıkış obstrüksiyonu** ile olan **pilor stenozu** ve buna bağlı **postprandial projektil kusmalar**
- İmmünpatogenez net değil ! Hücresel aracılı ? **Th2 sitokinleri IL-4 , IL-5 ↑↑**
- Tanı; düşündürülen öykü, belirgin Eo infiltrasyonu gösteren biyopsi ve >%50 periferik eozinofili ile konur.
- Sıklıkla **antrumda**, bazen mide korpus ve antrumda yerleşimlidir.

# Eozinofilik Gastrit

- Besin proteini →→ Antijen stimölasyonu
- Alerji deri testi (yardımcı olabilir)
- Gastrik eozinofilik infiltrasyon yapan diğer durumlar; parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlar (*Helicobacter pylori* vd), İBH, HES, myeloproliferatif bozukluklar, poliarteritis nodoza, alerjik vaskölitis, skleroderma, ilaç hasarı ve ilaç hipersensitivitesi
- Besin alerjisi olup olmadığını belirlemek için **6-10 hafta** süreli elemental diyet (tedaviden tanıya) / **aminoasit bazlı formöl mama**
- Herhangi bir sensitizasyon bulunmazsa **glukokortikoidler** denenebilir.
- Tedaviye devam edilmezse hastalık tekrarlar.
- PKE olan bir olgu serisinde besin duyarlılığına bağımlılık 2,5-5,5 yıl arasında saptanmıştır.

# Eozinofilik Enterit

- **Eo duodenit / Eo ileit / Eo jejunoileit**
- “Besin proteinine bağlı” oluşan bir enteropati , IgE aracılı olmayan’ inflamatuvar yanıt
- “ İdyopatik veya alerjik gastroenteropati”
- İnek sütü, yumurta, soya, pirinç, tavuk, balık veya kabuklu deniz ürünleri gibi besinler tetikleyici olabilirler
- **Prot. kaybettiren enteropati** ile gidebilir
- İnce bağırsak hasarı sonucunda **malabsorbsiyon** ve buna bağlı olarak **tekrarlayan kusmalar, ishal** ve **büyüme geriliği** gelişir
- Hafif çölyak hastalığına veya akut gastroenterit atağına benzer bulgular

# Eozinofilik Gastroenterit

- 1937 → Kaijser, ilk eozinofilik gastroenterit'li hastayı tanımlamış
- Eozinofilik gastroenteritis çocuklarda gastrointestinal semptomlar ve peripheral eozinofili (%10-80) ile akla gelir.
- Semptomlar karın ağrısı, bulantı, kusma ve kilo kaybı ile diyare
- Tanı biyopsi ile konur, diğer eozinofili yapabilecek hastalıklar\* dışlandıktan sonra konur.
  - \*) intestinal parazitik infestasyonlar, gastrointestinal malignansiler, poliarteritis nodoza, hipereozinofilik sendrom, kronik granülomatöz durumlar, Crohn hst gibi immunolojik durumlar
- PKE varsa → Steatore
- Tedavi diğer intestinal inflamatuvar bozukluklardaki gibidir.



# Genel Klinik

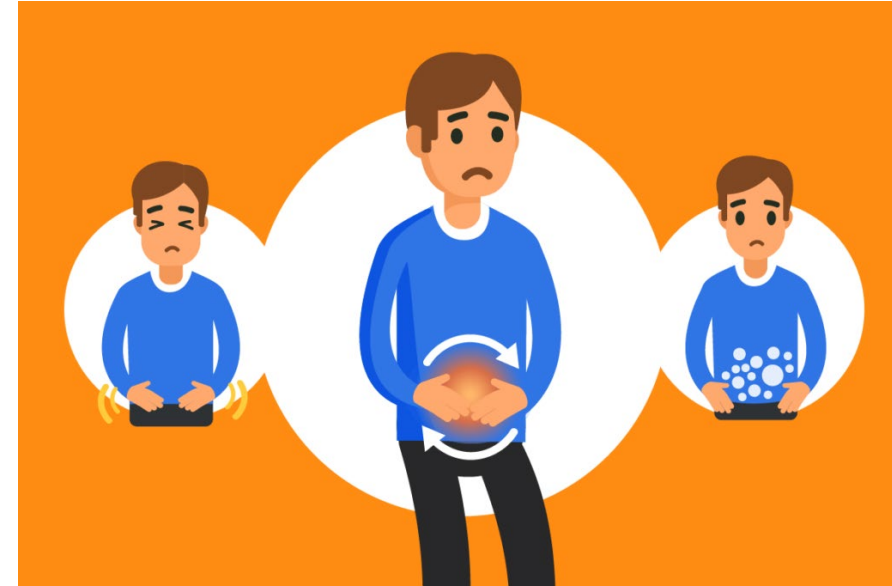
## Çocuklarda:

- Karın ağrısı - kusma
- İştahsızlık
- Büyüme geriliği
- Gecikmiş puberte veya amenore



## Erişkinlerde:

- Karın ağrısı
- İshal
- Disfaji



# Klinik

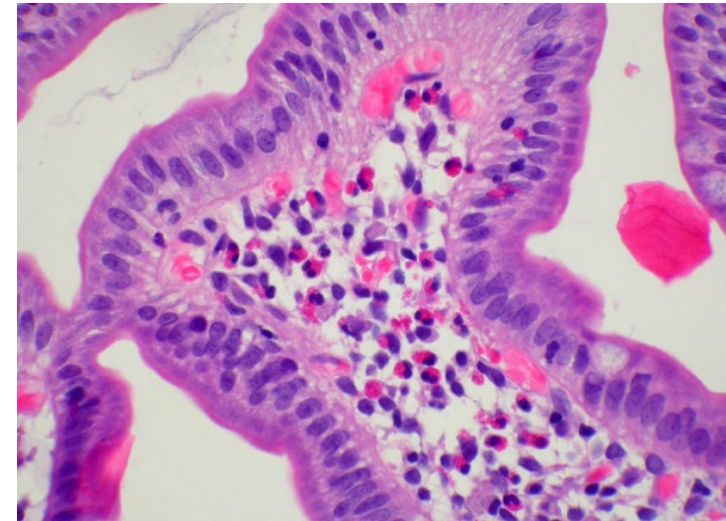
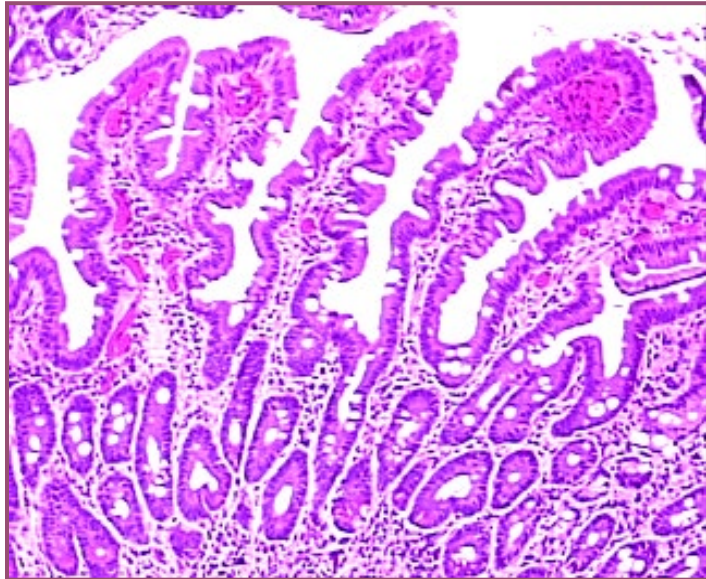
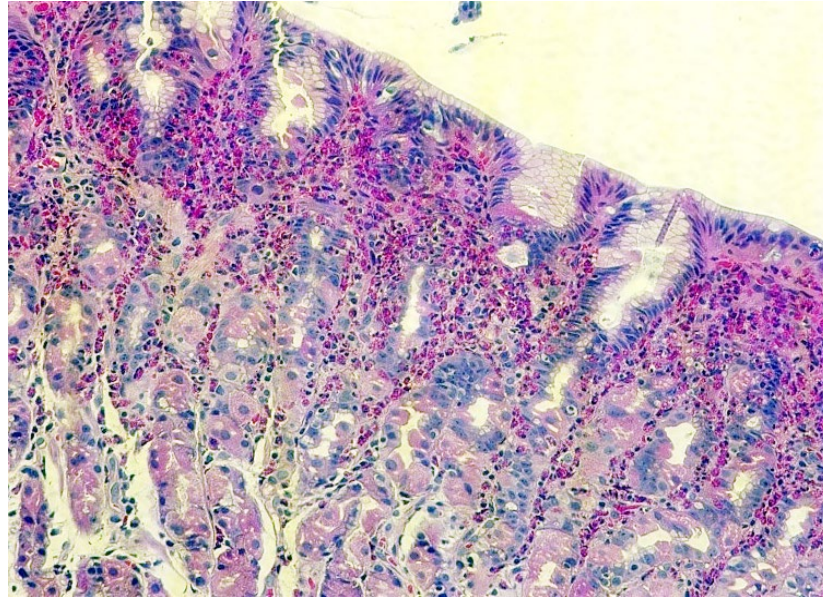
- Çoğunlukla (%80) semptomlar **yıllarca** devam eder.
- Bazen **akut karın** veya **bağırsak obstrüksiyonu** tabloları ile kendini aniden gösterir.

Ingle SB, Hinge Ingle CR. WJG 2013; 19(31): 5061-6.

- Semptomlar dokudaki Eo yoğunluğuna ve
- Tutulumun GI kanalın hangi tabakasında\* olduğuna göre değişir.

\*) Mukoza,  
Kas tabakası  
Seroza tabakası

## Eosinophilic Gastritis "535.41"



## Eosinophilic Gastroenteritis / Enteritis "558.41"

# Mukoza hastalık

- Kusma
- Karın ağrısı
- İshal
- Dışkıda kan
- Demir eksikliği anemisi
- Malabsorbsiyon
- Protein kaybettiren enteropati
- Gelişme geriliği

# Kas tabakası hastalığı

- Bağırsak duvar kalınlaşması ile oluşan bağırsak tıkanıklığı
- Kramp tarzında ağrı ile bulantı-kusma birlikteliği

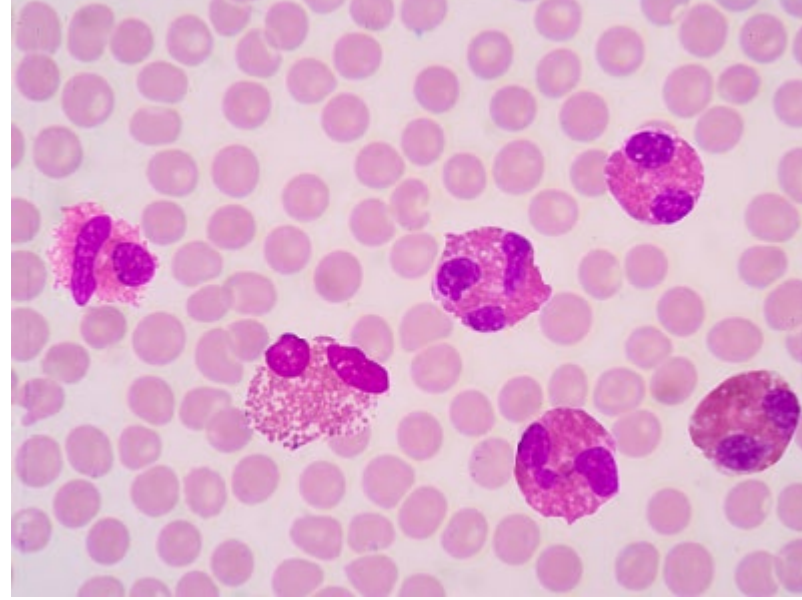


Akut karın



# Subserozal hastalık

- Artmış periferik eozinofili



- Eozinofilik eksudalı asit
- Serozal ve visseral peritoneal inflamasyon (sıvı sızıntısına yol açan)

Ingle SB, Hinge (Ingle) CR. Eosinophilic gastroenteritis: An unusual type of gastroenteritis. World J Gastroenterol 2013;19(31): 5061-5066.

# Klinik

**EGE hepatobiliyer ağacı da tutabilir.**

- Pankreatit
- Kolanjit

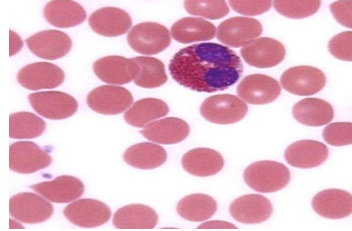


# Tanı

Gİ kanalın eozinofiller tarafından kronik – tekrarlayıcı doku infiltrasyonu sonucunda ortaya çıkan üç ölçüt temelinde tanı konur:

- 1) Genel (nonspesifik) Gİ semptomlar (bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı gibi)
- 2) Gİ kanalın bir veya daha fazla alanında eozinofil infiltrasyonlarının olması
- 3) İntestinal eozinofili yapabilen diğer nedenlerin dışlanması

- **PY (eozinofili ?)**
- **Serum İmmünglobulin E (IgE) yüksekliği ?**
- **Demir eksikliği anemisi**
- Hipoalbuminemi
- Gaytada  $\alpha$ 1-antitripsin yüksekliği
- Orta-ağır steatore
- Besin alerjisi değerlendirmesi (poz. deri delme testi)
- **Endoskopi ve histopatolojik değerlendirme**



Licari, A. Eo GI Dis in Child. Curr Ped Rev. 2020

**GI dokulardaki  
normal Eo sayısında  
uzlaşma olmaması !**



## Normal Gastrointestinal Mukozal Eozinofil Sayısı

Özofagus : 0

Gastrik antrum : < 10

Duodenum : > 20

Kolon : 10-20

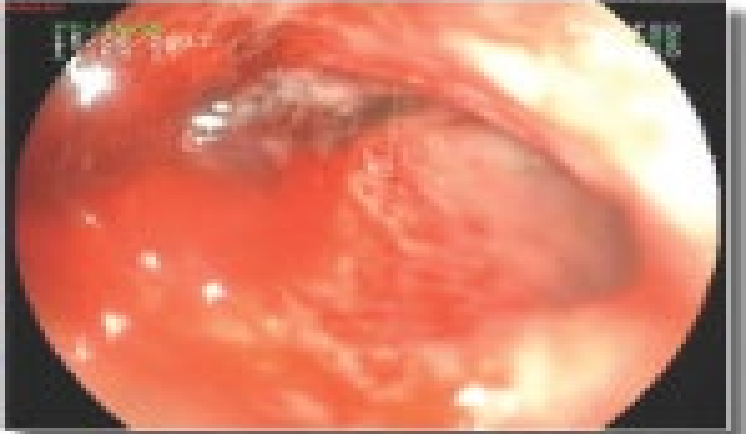
bebeklerde < 10

Allergic & Eosinophilic Gastrointestinal Dis.  
Wylie. 2016

- > 30 eozinofil/hpf , gastrik mukozada en az 5 ayrı hpf alanında (EG),
- > 20/hpf → duodenum, jejunum, ve ileum mukozasında (EE)

# ENDOSKOPI-KOLONOSKOPI

8 aylık kız  
bebek; İS  
başlandıktan  
sonra kanlı  
dışkılama.



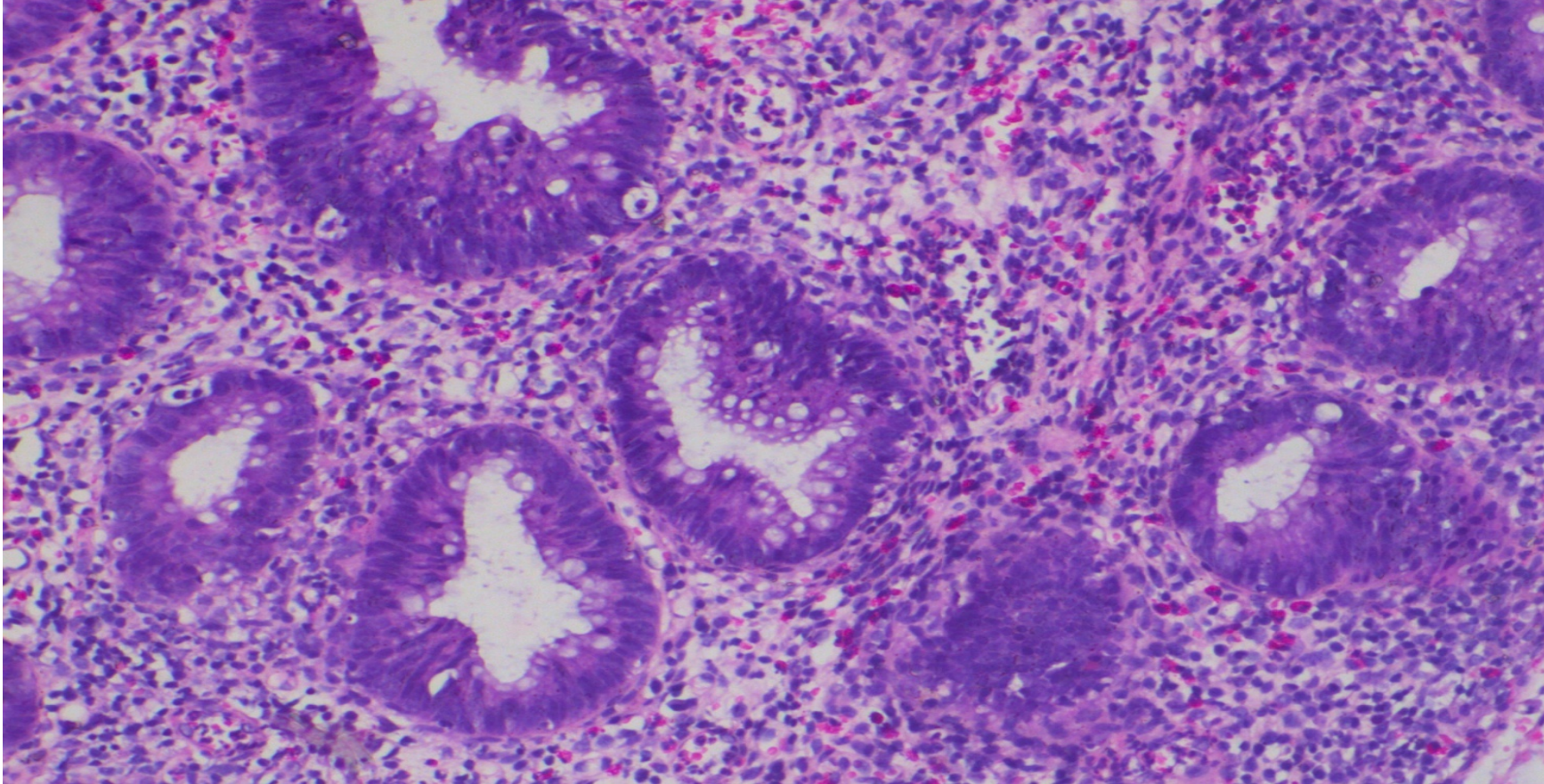
**Özefagus:** Distal 2/3 kısımdan itibaren yer yer hiperemik.

**Kardia-korpus:** Çok sayıda aftöz, kenarları hemorajik, zimba şeklinde 3x4 mm boyutunda ülserler.

**Antrum:** Mukozası belirgin soluk. Prepiloric bölgede çoklu hemorajik, aftöz ülserler.

**Kolonoskopi:** Tüm kolon mukozası ödemli ve yer yer kanamalı olup çok sayıda aftöz, hemorajik, fragil lezyonlar.

# PATOLOJİ



- Midede 16 eozinofil/hpf
- Duodenumda 20 eozinofil/hpf
- Asendan kolon 58 eozinofil/hpf
- Desendan kolon ve rektumda lamina propriada ödem, konjesyon, eozinofillerin eşlik ettiği kronik iltihabi hücre infiltrasyonu

# Radyolojik görüntüleme

- Bağırsak duvarında kalınlaşma
- Dolma defekti
- Striktür
- Ülserasyon
- Hastaların 2/3' ü normal

Non-spesifik; tanıda yardımcı değil!

# Ayırıcı tanı

IgE-aracılı

IgE-aracılı olmayan



**Besin  
Anafilaksisi**

**EGİH**

**Çölyak Hastalığı**

**Protein-  
Hipersensitivitesi  
Enteropati**

**Eo Özofajit  
Eo Gastrit  
Eo Gastroenterit  
Eo Enterit  
Eo Kolit**

**İBH**

**Parazitoz**

# Ayırıcı tanı

- Hipereozinofilik sendrom
- Protein kaybettiren enteropati
- İnek sütü alerjisi
- İnfantil formüla protein intoleransı
- Çölyak hastalığı
- İBH
- Ve diğerleri...



# Tedavi

- Eozinofilik gastroenteritis tedavisi olgu bildirimleri ve küçük vaka serileri ile şekillenmiştir;
- Dolayısıyla birinci basamak tedavi ampirik **besin eliminasyonu, PPI** ve tek seferlik **steroid kürü** uygulamalarını içerir;
- Ancak hastalık tekrarladığında veya tedaviye direnç gösterdiği, steroidin etkisiz kaldığı durumlarda (**relaps** veya **refrakter** hastalık) «steroid-dışı» immünosupresif ajanlar ve biyolojik ajanlar kullanılabilir.

“Patogenez alerjinin rolünü düşündürür; Tedavi öncelikle kortikosteroidler ve eliminasyon diyeti üzerine kuruludur.”

- **IgE vs. Non IgE aracılı**
- **Uzun dönem eozinofilik inflamasyon sonucu **fibrozis****
- **Besin eliminasyonu  $\pm$  PPI\* ve / veya kortikosteroidler ile  
-birçok hastada- düzelme**

\*) PPI; proton pompa inhibitörleri



# Tedavi

- **Diyet tedavisi**

- Soya, buğday, yumurta, süt, kakao, fındık/fıstık, deniz ürünleri eliminasyonu
- Aminoasit bazlı formüla / hipoalerjenik mamalar (özellikle PKE varsa)

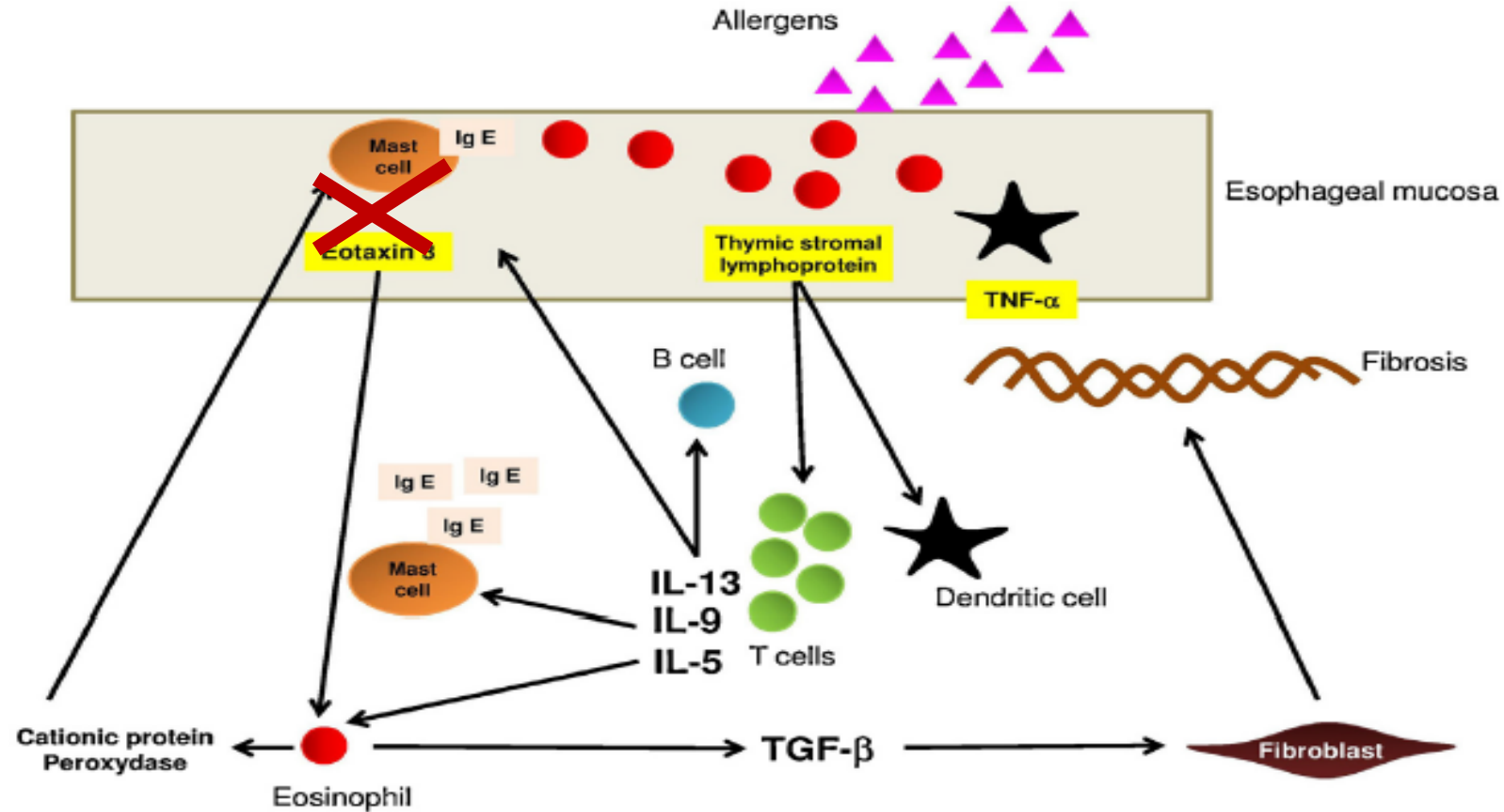
- **İlaç tedavisi**

- **Prednizon**

- 0,5-1 mg/kg/gün, 7-10 gün 'tam doz' kullanılır.
- **Dört haftada** azaltılarak kesilir.
- İn hale (**oral topikal**) steroid (budesonide, fluticasone)
- Steroide dirençli vakalar
  - **Azotiopürin, 6-merkaptopürin**

# Proton Pompa İnhibitörleri (PPI)

*S. Roman et al. / Digestive and Liver Disease 45 (2013) 871–878*



Adapted from Straumann et al, Allergy 2012

**Fig. 1.** Immunopathogenesis of eosinophilic oesophagitis (EoE). Eosinophilic oesophagitis is triggered by aero- and food allergens. The epithelial cells are activated by interleukin (IL)-13. They contribute to the inflammatory process by secreting tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , thymic stromal lymphoprotein and eotaxin-3. Thymic stromal lymphoprotein promotes dendritic cells. Eotaxin-3 attracts eosinophils. Interleukin 13 helps B cells to produce immunoglobulin (Ig) E. Interleukin 9 activates mast cells which bind immunoglobulin E. Interleukin 5 activates eosinophils. Finally, eosinophils generate tumour growth factor (TGF)- $\beta$  which stimulates fibroblasts to produce extracellular matrix proteins. They also secrete granulations (such as cationic protein and eosinophil peroxidase) which damage epithelial cells.

Adapted from Straumann et al. [6].

# Diğer Tedaviler

- Mast hücreleri stabilizatörleri (**sodyum kromolin, nedokromil**)
- Antihistaminikler (**ketotifen**)
- ...
- **Biyolojikler**
  - IL-5 monoklonal antikor (**mepolizumab, reslizumab**)
- **Lökotrien antagonisti (montelukast)**

# Steroid dışı YENİ tedaviler

## Yeni biyolojik ajanlar

- **Anti-IL5** tedavisi (**mepolizumab\*** → Perif. ve doku Eo ↓ > %70)
- **Anti-IgE** tedavisi (**omalizumab\*\*** → Perif. Eo ↓ -- Eo > 700 kIU/L)
- **Anti-TNF** tedavisi (**etanercept** → İBH, romatoid ve psöriyatik artrit, ankilozan spondilit ve plaklı psöriyazis ted. / IFX → EGİH'de düşük etki !)
- **Montelukast** → Eozinofillerdeki **sisteinil lökotrienlerin D4 reseptörlerini selektif olarak bloke eder**. Bütün sisteinil lökotrienler astımda önemli rol oynayan **araşidonik asit-türevi inflamatuvar mediyatörlerdir**

\*) Mepolizumab; insan kaynaklı anti-IL-5 monoklonal antikor. Astımda kullanılır.

\*\*\*) Omalizumab; insan kaynaklı IgE bağlayan monoklonal antikor. Astımda kullanılır.

# MONTELUKAST

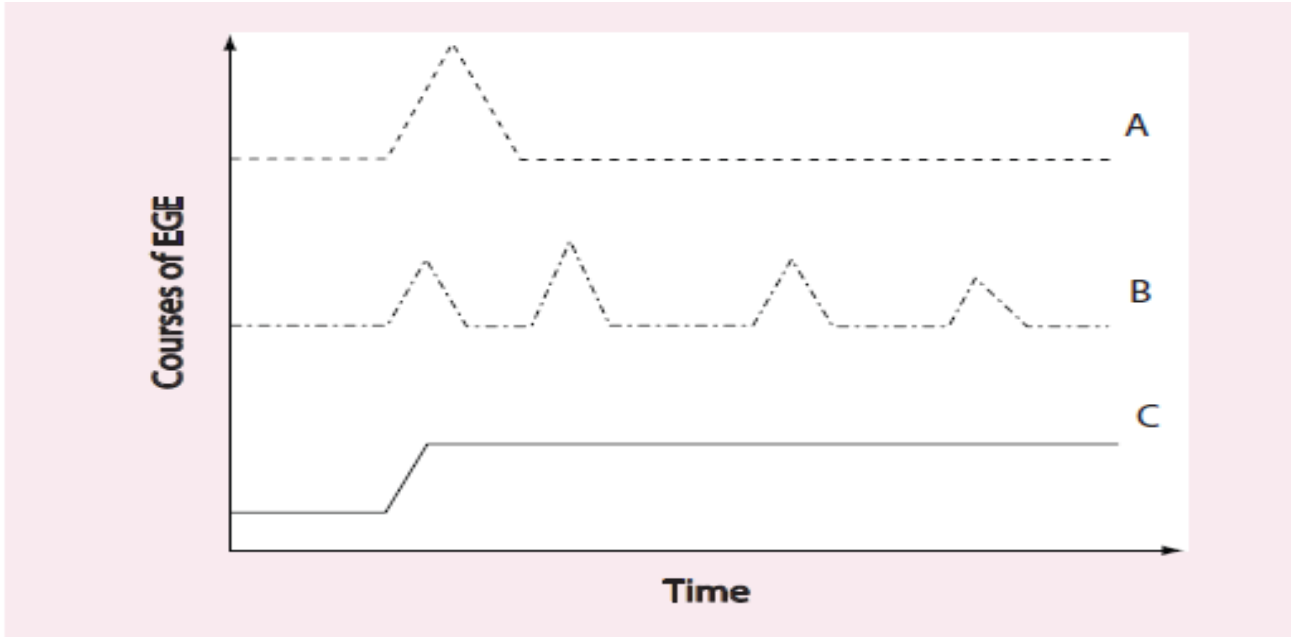
- Selektif kompetitif lökotrien antagonisti (**LTD4**)
- **Lökotrienler**
  - Eozinofil ve mast hücrelerinden salınır.
  - Vasküler permealiteyi arttırır, düz kasların kasılmasını sağlar, inflamatuvar hücreleri çeker (özellikle eozinofil), mukus hipersekresyonuna yol açar.
- Yan etkileri az
- Friesen ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre başarı oranı %68

# Cerrahi tedavi

## Endikasyonu:

- **Persiste pylorik obstrüksiyon ve ince barsak obstrüksiyonu**
- **Rekürrens riski vardır.**

# Prognoz



**Figure 1. Types of evolution of eosinophilic gastroenteritis.** After a mean follow-up period of 13 years, de Chambrun *et al.* identified different types of evolution of EGE [13]. **(A)** Patients with a single outbreak of disease without recurrence (42% of cases). **(B)** Patients with a recurrent course characterized by multiple outbreaks and periods of complete remission lasting from 2 months to several years (37% of cases) and **(C)** patients with a continuous course (21% of cases). EGE: Eosinophilic gastroenteritis. Reproduced with permission from [13].

- ✓ Yüksek eozinofil sayısı
  - ✓ Mukozal tutulum
  - ✓ Proksimal ince barsak tutulumu
  - ✓ Yaygın tutulum
- Relaps riskini arttırır.

# Son Söz

EGİH yönetiminde **multidisipliner takım çalışması** esastır.

- Birinci basamak doktoru, gastroenterolog-endoskopist, nutrisyonist, alerjist-immünolojist
- Yeni tedavi seçeneklerinde diyet ve anti inflamatuvar tedavinin daha geliştirilmesinde **eozinofilik mediyatörlerin rolünü** daha iyi gösteren daha fazla ileri çalışmalara gerek vardır.
- ....



# Dikkatiniz için Teşekkürler

