

Çocuklarda eozinofilik özefajit

Eosinophilic esophagitis in children

Erdem TOPAL¹, Arzu BAKIRTAŞ¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Division of Pediatric Allergy and Asthma, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

ÖZ

Eozinofilik özefajit, besin allerjilerinin nadir bir formu olup gastrointestinal sistemde sadece özefagus mukozasının eozinofilik lökositlerle infiltrate olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnsidansının yıllık 1-2.7/10.000 olduğu tahmin edilmekte ve son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır. Etiyolojide besin allerjenleri ve aeroallerjenler suçlanmaktadır. Şikayetler hastanın yaşına göre değişir, ancak çocuklarda gastroözefageal reflüye bağlı yakınmalar en sık olanıdır. Hastalığın kesin tanısı özefagusun histopatolojik incelenmesiyle konulur. Çoğunlukla atopi eşlik ettiği için, olgular allerjik hastalıklar açısından araştırılmalıdır. Günümüzde hastalığın tedavisinde diyet ve topikal kortikosteroidler verilmektedir. Remisyon nadir olup bilinen tek komplikasyonu özefagusta darlık oluşmasıdır. Hastalığın tanı, tedavi ve izleminde allerjist, gastroenterolog ve diyetisyenden oluşan bir ekip çalışması gerekmektedir.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:1-9*)

Anahtar kelimeler: Çocuk, eozinofilik özefajit, gastroözefageal reflü, tedavi

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is a rare form of food allergy and chronic inflammatory disorder characterized by eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa without involving other parts of the gastrointestinal system. Its incidence is thought to be between 1-2.7/10.000 per year and has been recognized increasingly over the last decade. Food and aero-allergens is thought to be responsible for its etiology. The symptoms depend on age, but the most characteristic complaints are those of gastroesophageal reflux in children. The absolute diagnosis of eosinophilic esophagitis is by histopathological examination. Patients should be investigated for atopic disorders due to frequent comorbidities with other allergic disorders. Nowadays, dietary management and topical corticosteroid regimen are the treatment of the disease. Remission is rare and the single complication is esophageal stricture. A team-work consisting of an allergist, gastroenterologist and dietician is required for the diagnosis, treatment and follow-up of disease.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:1-9*)

Key words: Children, eosinophilic esophagitis, gastroesophageal reflux, management

Geliş Tarihi: 17/10/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 08/03/2012

Received: 17/10/2011 • Accepted: 08/03/2012

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Erdem TOPAL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı,

06500 Beşevler-Ankara, Türkiye

e-posta: erdemtopal44@yahoo.com

GİRİŞ

Eozinofilik özefajit, gastrointestinal sistemde sadece özefagus mukozasının eozinofilik lökositlerle infiltre olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İlk olgu yetişkinlerde 1978 yılında, çocuklarda ise 1995 yılında tanımlanmış olup, son yıllarda bu hastalıkla ilgili yayınlar artmıştır^[1,2]. Hastalığın patogenezi ve tedavi algoritması üzerinde halen tartışmalar sürmektedir. Bununla birlikte yayınlanan çalışmalar hastalığın etyolojisinde besin allerjenlerinin rol aldığını ve suçlu bulunan besinden kaçınmanın, tedavinin temelini oluşturduğunu desteklemektedir^[3-5]. Eozinofilik özefajitli hastaların üçte ikisine allerjik rinit, astım ve atopik egzama gibi allerjik hastalıklar eşlik etmektedir^[6]. Bu derlemede, eozinofilik özefajitli hastaların klinik bulguları, tanısı, hastaların allerjik açıdan değerlendirilmesi ve tedavilerinde izlenmesi gereken yol üzerinde durulmuştur.

EPİDEMİYOLOJİ

Eozinofilik özefajitin sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar son yıllarda giderek arttığını göstermektedir. Ancak bu durumun gerçekten hastalığın insidansındaki artış mı, yoksa son yıllarda endoskopi kullanımına paralel olarak hastalığın farkındalığının artmasına mı bağlı olduğu net değildir. Yapılan çalışmalar hastalığın insidansının orta-batı Amerika'da 1/10.000 yıl, İsviçre'de 27/100.000 yıl olduğunu göstermiştir^[7,8]. Ülkemizde bu hastalığa ait epidemiyolojik veri bulunmamakla birlikte çocuklarda ilk olgu serisi 2011 yılında bildirilmiştir^[9]. Eozinofilik özefajit çoğunlukla erken çocukluk döneminde tanı almakta ve erkek çocukları daha çok etkilemektedir. Çalışmalar, eozinofilik özefajitli hastaların %50-80'inde atopik duyarlanmanın olduğunu göstermektedir^[10]. Spergel ve arkadaşlarının eozinofilik özefajit tanısıyla izledikleri 562 olguluk serilerinde, çocukların %68'ine allerjik hastalık (%43'ünde allerjik rinit, %41'inde astım, %14'ünde atopik egzama) eşlik ediyordu^[6].

ETYOLOJİ

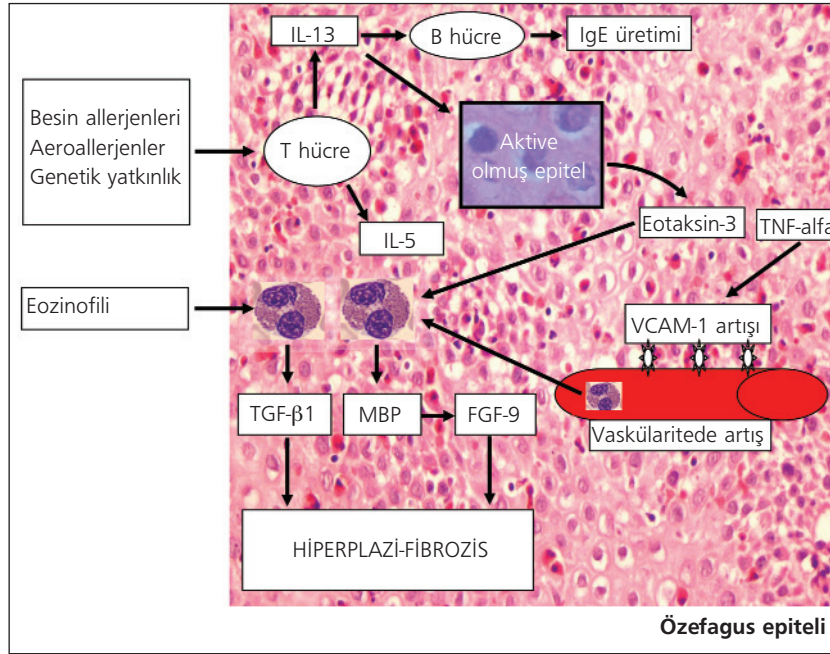
Eozinofilik özefajitin etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Ancak besin allerjenlerine

ve polenlere karşı duyarlanmanın, hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. Bunu ilk kez 1995 yılında Kelly ve arkadaşları, daha sonraki yıllarda Markowitz ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda göstermişlerdir^[2,3]. Kelly ve arkadaşları eozinofilik özefajitli 10 olguya altı hafta boyunca elementer diyet uygulamışlar ve hastalarında klinik ve histolojik tam remisyon elde etmişlerdir^[2]. Bu olgularda normal diyete geçtiklerinde, 9/10'unda hastalığın klinik ve histolojik bulgularının tekrarladığını rapor etmişlerdir. Sonraki yıllarda Markowitz ve arkadaşları 51 eozinofilik özefajitli hastaya bir ay boyunca elementer diyet uygulamışlar ve bu olguların %96'sında tam remisyon elde etmişlerdir^[3]. Bu sonuçlar da, hastalığın etyolojisinde besin allerjenlerinin rol aldığını desteklemiştir.

Mishra ve arkadaşlarının intranazal inhalasyon yoluyla aspergillus antiijenlerine maruz bıraktıkları farelerin özefagusunda, eozinofilik infiltrasyonun geliştiğini göstermeleri, eozinofilik özefajitin etyolojisinde aeroallerjenlerin de rol aldığını göstermektedir^[11]. Daha sonraki yıllarda Spergel ve arkadaşlarının 562 olguluk serilerinde polen duyarlılığı olan 30 olgunun, polen döneminde hem klinik hem de histolojik olarak kötüleştiğini tespit etmeleri, aeroallerjenlerin etyolojideki önemini destekler nitelikte olmuştur^[6].

PATOGENEZ

Eozinofilik özefajitin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte özefageal doku incelendiğinde diğer allerjik hastalıklara benzer bir inflamasyon ve intraepitelyal T lenfosit, mast hücreleri, eozinofil ve bazofillerde artış görülür^[12,13]. Ayrıca, Th2 kaynaklı sitokinler [interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13] ve eotaksin-3 düzeylerinde artış olmaktadır. Eotaksin-3, VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1) ile birlikte eozinofillerin aktivasyonuna ve bir araya toplanmasına neden olur^[14]. Eozinofilik özefajitte inflamasyonla birlikte, özefagus mukozasında remodelling bulgularına da rastlanabilir. "Major basic protein" gibi eozinofilik granül ürünleri, "fibroblast büyüme faktörü



Şekil 1. Eozinofilik özefajitin patogenezi. Besin ya da aeroallerjenler T hücrelerini uyarır. Aktive T hücrelerinden IL-4, IL-5 ve IL-13 salgınır. Bu sitokinler, IgE üretiminde, eozinofil kemotaksisinde ve aktive olmuş epitelde eotaksin-3 salgınmasında rol alır. Eotaksin-3 ise VCAM-1 ile birlikte eozinofillerin bir araya toplanmasını sağlar. TNF-alfa da VCAM-1 üretiminde artışa neden olabilir. Eozinofillerin granüllerinde salgınan MBP, FGF-9 üretimini artırarak epitel hiperplazisine neden olur. Eozinofillerden salgınan TGF-β1 ise subepitelyal fibrozise neden olur (TGF-β1: Transforming growth factor β1, MBP: Major basic protein, FGF-9: Fibroblast growth factor 9). TNF-alfa: "Tumor necrosis factor alpha".

9'u artırarak epitel de hiperplaziye neden olurken, eozinofillerden salgınan "transforming growth factor β1" gibi pro-fibrotik faktörler ise subepitelyal fibrozise neden olmaktadır (Şekil 1)^[15,16].

T regülasyon hücrelerdeki yetersizlik ile allerji ve eozinofili arasındaki ilişki bilinmektedir^[17,18]. Eozinofilik özefajitli hastalarda T re-

gülasyon hücreleri ve ekspresyon ettikleri FoxP3 geninde sayısal ve fonksiyonel anormallikler olduğu gösterilmiştir^[19,20]. Eozinofilik özefajitin genetik temelleri konusundaki çalışmalar, timik stromal lenfopoetini kodlayan 5q22 bölgesi ve eotaksini kodlayan CCL26 aday genler arasında gösterilmektedir^[21,22].

Tablo 1. Eozinofilik özefajitte yakınmalar*

Bebek	Beslenmeyi reddetme, irritabilite, kusma, büyüme geriliği
Çocuk	Karın ağrısı, kusma, GÖRH benzeri şikayetler, yutma güçlüğü, yiyeceklerden iğrenme, büyüme geriliği
Adölesan	Disfaji, besinlerin özefagusta takılma hissi, bulantı, GÖRH benzeri şikayetler
Erişkin	Disfaji, besinlerin özefagusta takılma hissi

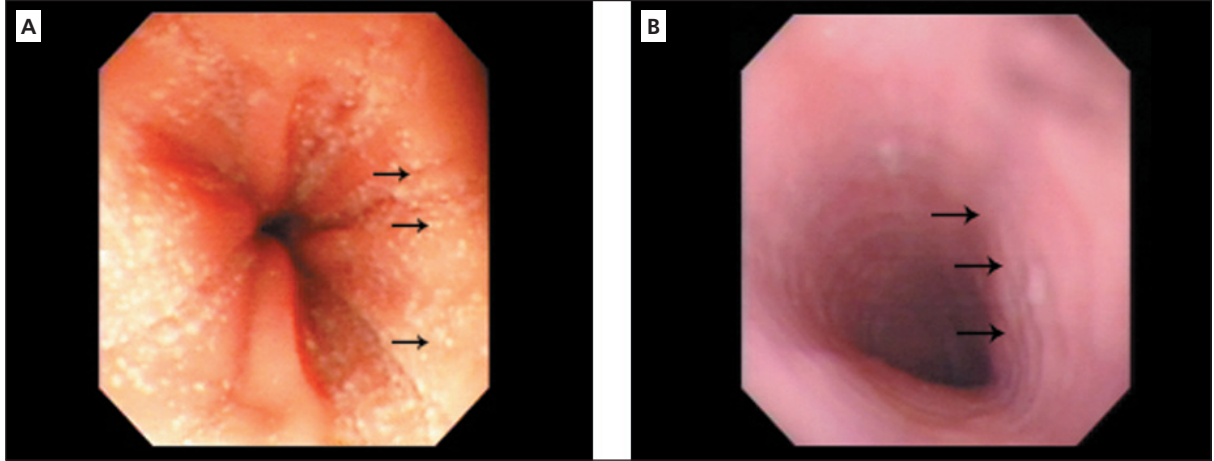
* 14 no'lu kaynaktan alınmıştır.

GÖRH: Gastroözefageal reflü hastalığı.

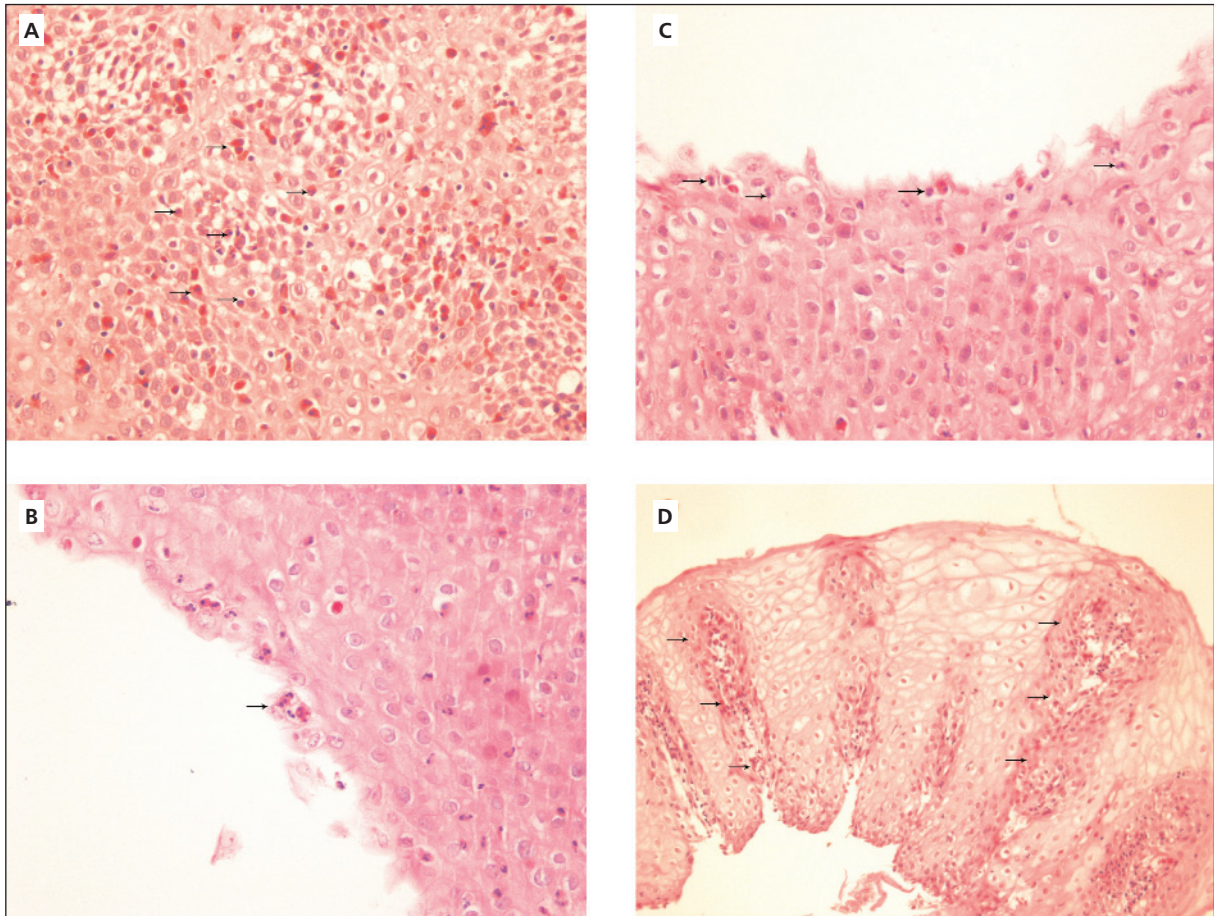
Tablo 2. Özefagusta eozinofilik infiltrasyon ile giden hastalıklar*

Gastroözefageal reflü hastalığı
Eozinofilik özefajit
Eozinofilik gastroenteritis
Crohn hastalığı
Kollajen doku hastalıkları
Hipereozinofilik sendrom
İnfeksiyonlar (kandida)
İlaç hipersensitiviteleri

* 10 no'lu kaynaktan alınmıştır.



Resim 1. A. Beyaz eksüda; B. Halkalaşmış özefagus.



Resim 2. A. İntraepitelyal eozinofil artışı; B. Eozinofilik mikroapse; C. Eozinofillerin epitel tabakasının yüzeyinde birikimi; D. Lamina propriadaki papillaların uzaması.

KLİNİK BULGULAR

Eozinofilik özefajitli hastaların şikayetleri hastanın yaşına göre değişmektedir (Tablo 1)^[14]. Bebeklerde beslenmeyi reddetme, irritabilite, kusma ve büyüme geriliği ön plandayken, yaş arttıkça gastroözefageal reflü benzeri yakınmalar ortaya çıkar. Adölesan döneminde ise yetişkinlerdekine benzer şekilde intermitant disfaji en sık şikayet olarak bildirilmektedir. Özellikle anti-reflü tedavisine rağmen gastroözefageal reflü yakınmalarında düzelme olmayan olgularda eozinofilik özefajit düşünülmelidir. Ayrıca, bu tip yakınmaları olan olgularda atopik hastalık (allerjik rinit, astım, egzama gibi) bulunması tanı açısından daha da uyarıcı olmalıdır.

TANI

Hastalığın yakınmalarının bebeklikten itibaren gastroözefageal reflüye benzer olması çoğu zaman tanının atlanması veya gecikmesine neden olmaktadır. Anti-reflü tedaviye rağmen düzelmeyen olgularda endoskopik girişimlerin artmasıyla son yıllarda hastalık tanınmaya başladı. Klinik, baryumlu özefagogram ve üst gastrointestinal endoskopi bulguları eozinofilik özefajit tanısını desteklese de, kesin tanı özefageal mukozanın histopatolojik incelenmesiyle konulur. Özefageal disfonksiyon belirtileri (göğüs ağrısı, regürjitasyon, beslenmeyi reddetme, büyüme geriliği ve disfaji) olan ve altı haftalık anti-reflü tedavisine yanıt alınamayan olguların histopatolojik incelemelerinde, mide ve duodenum mukozasının normal olması, özefagus mukozasında bir büyük büyütme alanında (hematoksilin-eozin, x400) 15'ten fazla eozinofil görülmesi tanıyı koydurur^[10]. Eozinofilik özefajit özefagusu yamasal tarzda tuttuğu için özefagusun proksimal, orta ve distalinden olmak üzere en az beş biyopsi örneği alınmalıdır. Tek biyopsi örneği ile tanı koyma başarısı %55 iken, beş biyopsi örneği ile bu oran %100'e çıkmaktadır^[23]. Ayrıca, eozinofilik özefajitin özefagusta eozinofilik infiltrasyon ile giden hastalıklarla da ayırıcı tanısı yapılmalıdır (Tablo 2)^[10].

Baryumlu Özefagogram

Eozinofilik özefajit için tanısız değildir, ancak hastalığa bağlı özefagusta darlık gelişen olgularda, darlığın şiddeti ve uzunluğu hakkında fikir verir. Ayrıca, kusma yakınması ön planda olan küçük çocuklarda muhtemel anatomik anomalileri dışlamak için de yararlıdır.

Endoskopik İnceleme

Eozinofilik özefajitli hastalarda tanı koydurucu endoskopik bulgular olmamasına rağmen, şüphelenilen olgularda ilk tanısız basamak üst gastrointestinal sistem endoskopisidir. Longitudinal çizgilenme, beyaz eksüda/plak (Resim 1A), nodül, frajil mukoza (krepon kağıdı görünümü), trakealizasyon, küçük çaplı özefagus, halkalaşmış özefagus (Resim 1B), schatzki halkası ve strüktür sık görülen endoskopik bulgular^[24-27]. Longitudinal çizgilenme ve krepon kağıdı görünümü dışındaki bulgular özefagusun diğer hastalıklarında da görülebilmektedir.

Histopatolojik İnceleme

Eozinofilik özefajitli hastaların histopatolojik incelenmesinde özefagus mukozasındaki patolojik bulgular majör ve minör olarak iki gruba ayrılmaktadır. Majör bulgular; intraepitelyal eozinofil sayısında artış (> 15 eozinofil/BBA) (Resim 2A), eozinofilik mikro apse (> 4 eozinofilin intraepitelyal bir arada bulunup kümeleşmesi) (Resim 2B), eozinofillerin epitelyum tabakasının yüzeyinde birikmesi (Resim 2C) ve eozinofillerin degranülasyonudur. Minör bulgular ise; bazal hücrelerin hiperplazisi, lamina propriadaki papillaların uzaması (Resim 2D), intraepitelyal lenfosit ve mast hücrelerinde artış, interstüel ödem ve lamina propriada fibrozis gelişmesidir^[28,29].

Periferik Eozinofil Sayısı

Eozinofilik özefajitli hastaların yarısından fazlasında periferik eozinofili görülmektedir. Ancak eozinofil sayısında hafif bir artış olmakta ve genelde normalin iki katı kadar yükselmektedir. Yapılan bir çalışmada yükselmiş periferik eozinofil sayısı ile hastalığın şiddeti arasında paralellik olduğu gösterilmiştir^[30]. Ayrıca, verilen te-

davi ile eozinofil sayısındaki düşmenin, tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalı olabileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır^[31].

Total IgE Düzeyi

Eozinofilik özefajitli çocuk hastaların 3/4'ünde serum total IgE düzeyi yüksek tespit edilmektedir^[10]. Eozinofilik özefajitli hastaların çoğuna diğer allerjik hastalıklar eşlik ettiği için IgE'deki bu yükselme eozinofilik özefajite spesifik olmayabilir. Şu ana kadar total IgE düzeyi ile hastalığın ilerlemesi veya iyileşmesi arasında ilişki kurulamamıştır. Bu nedenle hastalığın tanı ve izleminde IgE ölçümleri gerekli değildir.

Cilt Testleri ve Spesifik IgE Ölçümü

Eozinofilik özefajitin patogenezinde hem IgE aracılı hem de non-IgE aracılı mekanizmalar rol almaktadır. IgE aracılı reaksiyonların rol aldığı allerjilerde etyolojik ajanın tespiti için epidermal cilt testi veya serum spesifik IgE yöntemi kullanılırken, non-IgE aracılı reaksiyonlarda atopi yama testi kullanılmaktadır. Spergel ve arkadaşları eozinofilik özefajit tanısıyla izledikleri çocuk olguların diyetinden epidermal cilt testi ve atopi yama testiyle duyarlı oldukları besinleri çıkartmışlardır^[4]. Bu olguların 3/4'ünde remisyon sağladıklarını rapor etmişlerdir. Bu sonuç hastalığın etyolojisinde ve tedavisinde cilt testlerinin önemi işaret etmektedir.

TEDAVİ

Çocuklarda eozinofilik özefajit tedavisine yönelik plasebo kontrollü randomize çalışmalar az ve kısa sürelidir^[32-34]. Bu nedenle sayılı tedavi stratejileri önerilmiştir. Günümüzde uygulanan tedavi seçenekleri; diyet tedavisini, farmakolojik tedaviyi ve endoskopik dilatasyonu içermektedir.

Diyet Tedavisi

Özellikle çocuklarda eozinofilik özefajitin patogenezinde besin allerjenleri suçlandığı için hastalara uygulanan diyet tedavisiyle hem klinik hem de histolojik düzelme sağlanmıştır. Diyet tedavisi üç şekilde yapılabilmektedir.

1. Elementer diyet: Hastalar besin antijenlerinden arındırılmış (aminoasit bazlı mama) formula ile beslenirler. Diyet tedavisinin bu şek-

liyle başarı oranı %90'dan fazladır^[2,3]. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda da bu tedavi şekli altı haftadan daha uzun süre verilmemiştir^[2,3]. Elementer diyetin mama formunda olması ve gerçek hayatta başka gıda verilmeksizin uygulanması, bu tedaviye uyumu zorlaştırmakta ve bebeklik dönemi dışında verilmesi olası görünmemektedir.

2. Spesifik eliminasyon diyeti: Epidermal cilt testi ve/veya atopi yama testiyle belirlenen besinlerin diyetten çıkarılmasıyla uygulanan tedavi şeklidir. Bu tedavinin başarısı %77 olarak rapor edilmiştir^[4]. Etiyolojide tespit edilen besinin diyetten çıkarılması tedaviye uyumu artırdığı gibi, hastada nütrisyonel eksikliğe de neden olmamaktadır. Spergel ve arkadaşları daha önce yaptıkları çalışmada, 146 hastaya uyguladıkları spesifik eliminasyon diyetiyle 112 hastada tedavi süresince iyileşme sağlamışlardır. Spesifik eliminasyon diyeti uyguladıkları hastalarda en sık süt ve yumurta allerjenlerini tespit etmişlerdi. Spergel ve arkadaşları yaptıkları diğer bir çalışmada, 14 yıl boyunca izledikleri eozinofilik özefajitli olguların sadece 11 (%2)'inde tam remisyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastaların hepsinde süt ve/veya yumurta duyarlılığı mevcuttur. Yazarlar, spesifik eliminasyon diyeti ile tam remisyonun sağlanmasını, süt ve yumurtaya karşı toleransın diğer besinlere göre daha erken gelişmesiyle ilişkilendirmişlerdir^[6].

3. Ampirik altılı diyet: Eozinofilik özefajitin etyopatogenezinde rol alma ihtimali yüksek olan besinlerin diyetten çıkarıldığı tedavi şeklidir. Genellikle süt, yumurta, buğday, fıstık, deniz ürünleri ve soyadan oluşan altı besinin diyetten çıkarılmasıyla uygulanır. Çalışmalarda bu tedavinin başarısı %74 bulunmuştur^[5]. Ancak diyetten altı besinin çıkarılması hastaların uyumunu azaltmakta ve uzun süreli uygulanmasını kısıtlamaktadır.

Farmakolojik Tedavi

Diyet tedavisinin uygulanmadığı ya da başarısız olduğu durumlarda farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Günümüzde en sık kullanılan ve başarısı en yüksek olan farmakolojik ajan topikal ve sistemik steroidlerdir.

1. Topikal steroidler: Eozinofilik özefajitte, allerjik inflamasyonun özefagus mukozasına sınırlı kalması nedeniyle, topikal kortikosteroidlerle tedavi düşünülmüştür. Schaefer ve arkadaşları yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarında eozinofilik özefajitli çocuklarda 880-1760 µg/gün inhaler flutikazonun, 2 mg/kg/gün oral prednizona benzer klinik etki gösterdiğini rapor etmişlerdir^[33]. Topikal steroidler iki şekilde verilebilmektedir. Bunlardan birincisi flutikazon propionatın ölçülü doz inhaler şeklinin aracı tüp kullanmadan ağıza sıkılması ve ardından yutulması, diğeri ise visköz budesonidin 5 g sükröz ile karıştırılıp içilmesi şeklindedir. İlaçları aldıktan sonra 30 dakika boyunca besin ve içecek alınmamalıdır. Çalışmalarda, her iki topikal steroid formunun da çocuk olgularda, hastalığın klinik ve histolojik bulgularında %50-95 oranında iyileşme sağladığı gösterilmiştir^[32,33,35]. Çocuklar için önerilen başlangıç dozu flutikazon propionat için günde iki veya dört kez, doz başına 88-440 µg; oral visköz budesonid için ise 10 yaşından küçük çocuklarda 1 mg/gün, daha büyük çocuklarda 2 mg/gündür^[36]. İdame dozu ve tedavi süresi hastalığın şiddetine, hastanın yaşam şekline ve tedavi uyumuna göre düzenlenmelidir. Eozinofilik özefajit uzun süreli tedavi gerektirdiği için, topikal steroid tedavisi alan hastalar lokal (oral kandidiyaz, ses kısıklığı gibi) ve sistemik (büyüme geriliği, hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz gibi) yan etkiler açısından takip edilmelidir.

2. Sistemik steroidler: Topikal steroid tedavisine yanıt vermeyen ya da disfajiye bağlı gelişen dehidratasyon gibi acil durumlarda kullanılabilir. Ancak sistemik steroidlerin yan etkileri nedeniyle uzun süreli verilememesi, kullanımlarını kısıtlamaktadır.

3. Proton pompa inhibitörler: Mide asidinin özefageal hücrelere hasar verdiği ve hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda bozulmaya neden olduğu bilinmektedir. Bunun sonucu olarak besin ve aeroallerjenler mukozal bariyeri geçer ve allerjik reaksiyonların gelişmesini kolaylaştırır. Eozinofilik özefajitli hastalara sadece proton pompa inhibitörleri (PPI)'nin kullanımı,

klinik ve histolojik iyileşme sağlamadığı için, her zaman primer tedaviye ek olarak verilmesi önerilmektedir^[36].

4. Diğer tedaviler: Mast hücre stabilizatörleri (kromolin sodyum) ve yüksek doz lökotrien reseptör antagonistleri (20-40 mg/gün montelukast), az sayıda eozinofilik özefajitli olguda semptomatik yarar sağlasa da histolojik düzelmeye etkileri olmadığı için kullanımları önerilmemektedir^[37,38].

Ayrıca, günümüzde eozinofilik özefajit tedavisinde kullanımı düşünülen anti-IL-5 ve anti-IgE gibi biyolojik ajanlar henüz deney aşamasındadır^[39-41].

Dilatasyon Tedavisi

Özefageal dilatasyon, strüktür geliştiğinde uygulanır. Ancak bu tedavi ile şikayetlerde geçici olarak rahatlama sağlanmaktadır. Dilatasyon işlemi, skopi altında balon ve bujiler kullanılarak yapılmaktadır. Bu tedavi şekli, özefageal derin yırtıklar ve perforasyon gibi ciddi riskleri nedeniyle deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

SEYİR

Eozinofilik özefajitli hastaların uzun süreli izlemleriyle ilgili bilgiler kısıtlı olmakla birlikte, elde edilen veriler kronik bir hastalık olduğunu, tedavinin kesilmesiyle tekrarladığını ve tam remisyonun çok nadir olduğunu göstermektedir. Özefageal darlık (lokalize veya tüm özefagus boyunca) bugüne kadar bildirilen tek komplikasyondur. Bu daralmanın, kronik eozinofilik inflamasyonla beraber kollajen birikimi sonucu gelişen fibrozise bağlı olduğu düşünülmektedir. Fibrozisin gelişmesi yıllar süreceği için çocuk yaş grubunda bu komplikasyon nadiren görülür. Özefageal darlık dışında erişkinlerde yapılan çalışmalarda eozinofilik özefajitli hastaların bir kısmına özefageal dismotilitenin eşlik ettiği gösterilmiştir^[42,43]. Şu zamana kadar eozinofilik özefajitli olgularla en uzun süreli izlem, Spergel ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir^[6]. Bu çalışmada yazarlar, 14 yıl boyunca izledikleri eozinofilik özefajitli olgularda başlangıçtaki yakınmalara ek olarak disfajinin ortalama 11 yaş civarında ortaya çıktığını, beslenme

sonrası özefagusta takılma hissinin ve özefageal strüktürün ise daha ileri yaşlarda geliştiğini rapor etmişlerdir. Bu olguların sadece %2'sinde tam iyileşme görmüşlerdir.

DeBrosse ve arkadaşları yaklaşık 15 yıl önce, özefageal biyopsi materyallerinde histolojik olarak eozinofilik özefajit tanısı konulan çocukları telefonla arayarak yakınmalarının devam edip etmediğini sorgulamışlar ve kontrol grubu olarak kronik özefajitli olgularla karşılaştırmışlardır^[44]. Eozinofilik olguların, kronik özefajitli olgulara göre hayat kalitelerinin daha düşük ve disfaji yakınmalarının daha fazla devam ettiğini bulmuşlardır. Tanı anında, biyopsi materyalinde eozinofil sayısı fazla olan, çocukluk döneminde besin allerjisi veya atopi geliştiren hastaların genç erişkin dönemine geldiklerinde disfaji yakınmalarının daha sık olduğunu rapor etmişlerdir.

SONUÇ

Eozinofilik özefajit, özefagusun kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Çocuklarda semptomlar yaş grubuna göre değişmekle birlikte, gastroözefageal reflü tedavisine yanıtızsız olgularda mutlaka düşünülmelidir. Kesin tanı histopatolojik incelemeyle konulur. Bu nedenle şüphelenilen olgularda endoskopik inceleme yapılmalı ve yeterli sayıda biyopsi alınmalıdır. Diğer allerjik hastalıklarla birlikteliği sıktır. Diyet ve topikal steroidler en sık kullanılan tedavilerdir. Remisyon nadir olup bilinen tek komplikasyonu özefagusta darlık oluşumudur. Hastalığın tanısı, tedavi ve izleminde allerjist, gastroenterolog ve diyetisyenden oluşan bir ekip çalışması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298-301.
2. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
3. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic

esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-82.

4. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336-43.
5. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-102.
6. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:30-6.
7. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1.
8. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418-9.
9. Arga M, Eğritaş Ö, Topal E, Sarı S, Poyraz A, Dalgıç B, et al. The first series of eosinophilic esophagitis in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:1-7.
10. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
11. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *J Immunol* 2002;168:2464-9.
12. Chehade M. Translational research on the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2008;18:145-56.
13. Chehade M, Yershov O, Shreffler W, Chen W, Wanich N, Sampson HA. Basophils are present in the esophagus of children with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S105.
14. Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:231-7.
15. Mulder DJ, Pacheco I, Hurlbut DJ, Mak N, Furuta GT, MacLeod RJ, et al. FGF9-induced proliferative response to eosinophilic inflammation in esophagitis. *Gut* 2009;58:166-73.
16. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:206-12.
17. Hawrylowicz C. Regulatory T cell and IL-10 in allergic inflammation. *J Exp Med* 2005;202:1459-63.
18. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome

- me (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001;27:20-1.
19. Fuentebella J, Patel A, Nguyen T, Sanjanwala B, Berquist W, Kerner JA, et al. Increased number of regulatory T cells in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:283-9.
 20. Stuck MC, Straumann A, Simon HU. Relative lack of T regulatory cells in adult eosinophilic esophagitis-no normalization after corticosteroid therapy. *Allergy* 2011;66:705-7.
 21. Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, Annaiah K, Martin LJ, Cianferoni A, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet* 2010;42:289-91.
 22. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkeron PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536-47.
 23. 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.
 24. Ahmed A, Matsui S, Soetikno R. A novel endoscopic appearance of idiopathic eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2000;32:S33.
 25. Vasilopoulos S, Murphy P, Auerbach A, Massey BT, Shaker R, Stewart E, et al. The small-caliber esophagus: an unappreciated cause of dysphagia for solids in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:99-106.
 26. Straumann A, Rossi L, Simon HU, Heer P, Spichtin HP, Beglinger C. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc* 2003;57:407-12.
 27. Sundaram S, Sunku B, Nelson SP, Sentongo T, Melin-Aldana H, Kumar R, et al. Adherent white plaques: an endoscopic finding in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:208-12.
 28. Antonioli D, Furuta G. Allergic eosinophilic esophagitis: a primer for pathologists. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:266-72.
 29. Collins M. Histopathic features of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2008;18:59-71.
 30. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, Buckmeier BK, Cohen MB, Heubi JE, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1328-36.
 31. Esposito S, Marinello D, Paracchini R, Guidali P, Oderda G. Long-term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:452-6.
 32. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381-91.
 33. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, 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.
 34. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010;139:418-29.
 35. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2271-9.
 36. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.
 37. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.
 38. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181-5.
 39. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312-9.
 40. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, et al. An Antibody Against IL-5 Reduces Numbers of Esophageal Intraepithelial Eosinophils in Children With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2011;141:1593-604.
 41. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011;170:1471-4.
 42. Bassett J, Maydonovitch C, Perry J, Sobin L, Osgard E, Wong R. Prevalence of esophageal dysmotility in a cohort of patients with esophageal biopsies consistent with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2009;22:543-8.
 43. Moawad FJ, Maydonovitch CL, Veerappan GR, Bassett JT, Lake JM, Wong RK. Esophageal motor disorders in adults with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1427-31.
 44. DeBrosse CW, Franciosi JP, King EC, Butz BK, Greenberg AB, Collins MH, et al. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:132-8.