

Eozinofilik Özofajit

Dr.Pınar Kuyum
Prof Dr. Yeşim Öztürk
2015

Eozinofiller ve İntestinal Mukoza



Normalde eozinofiller;

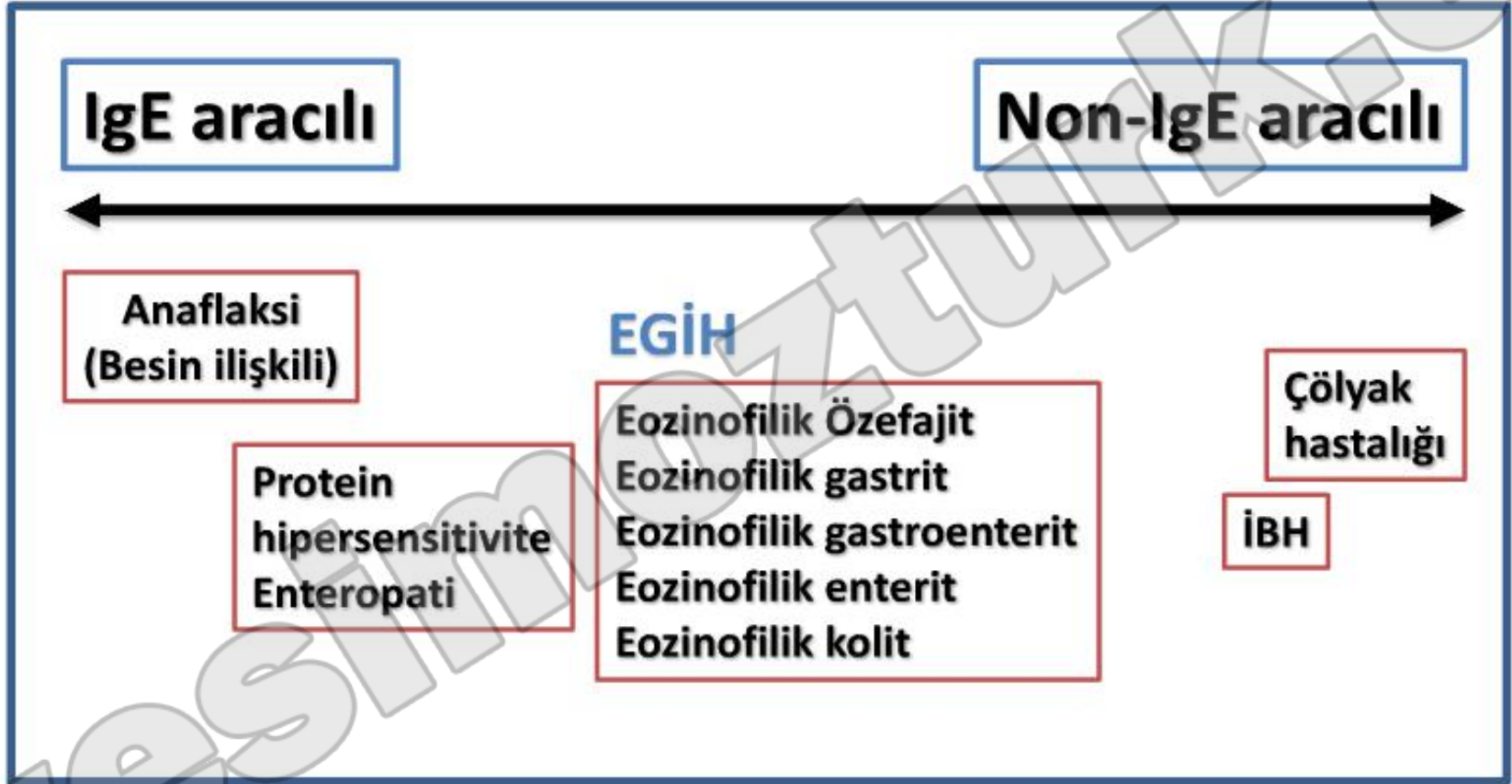
- Özefagus hariç intestinal sistemin tüm parçalarında bulunurlar
- Özefagustan kolona doğru gittikçe sayıları artar ve sağ kolonda en fazla sayıdadırlar
- Lamina propriada yerleşirler
- Doku derinliklerine doğru gittikçe sayıları artar
- İnce bağırsakta kripter arası lamina propriada, villuslar arası lamina propriada daha fazladır
- Mukozal biyopsilerde gruplar yapmaz, agregе olmaz, tek tek yerleşirler.

Normal eozinofil sayıları



Eo sayıları (büyük büyütmede)	
Mide antrum	<10
Duodenum	<20
Kolon	10-20
Özefagus	0

Gastrointestinal eozinofili

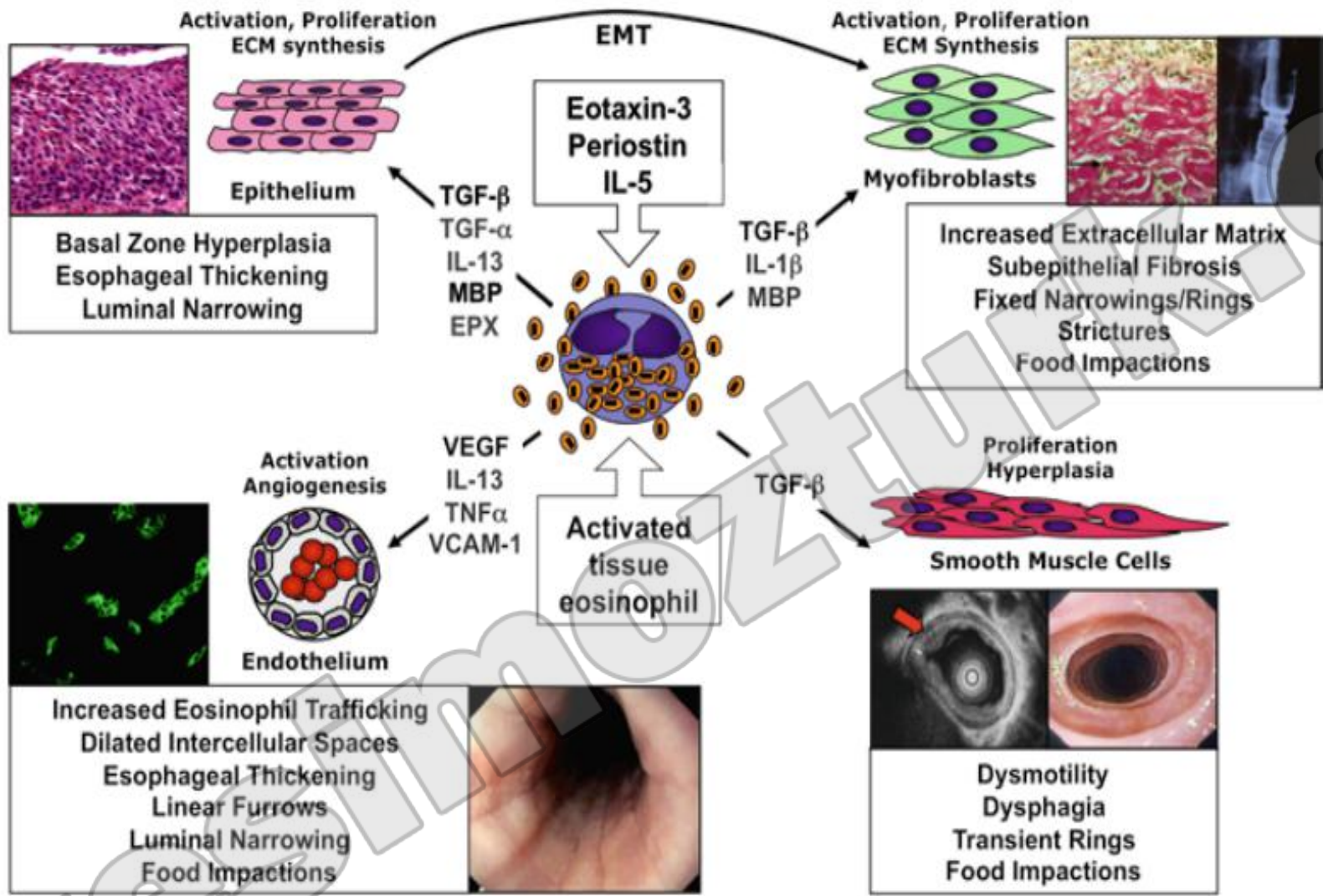


Patogenez

Eozinofillerin rolü

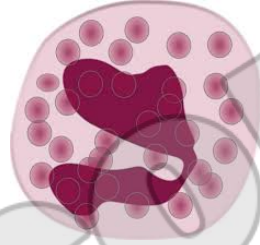
- Alerjene maruziyet
- **IL-5 + Th-2** sitokinler
- K.İ de eozinofil üretimi ve eozinofillerin doku migrasyonu artışı
- Eotaksin-1 gibi eozinofillere özel sitokinlerle GIS de eozinofil akümülayonu
- GIS de eozinofillerden sitokin salınımı (IL-3, **IL-5**, IL-13, GMCSF)
- Eozinofilik granüllerin içerdiği, proteinler, toksinler ve peroksidazların proinflamatuvar ve sitotoksik etkisi
- **İNFLAMASYON**





Özofagusta eozinofili nedenleri

- ▶ PPI–yanıtlı özofagial eozinofili
- ▶ Çölyak hastalığı
- ▶ Crohn hastalığı
- ▶ Enfeksiyon (H.pylori, Enterobiyaz, şistosomiaz, toksakara kanis, ankilostoma duodonale, anisakiaz)
- ▶ Hipereozinofilik sendrom
- ▶ Akalazya
- ▶ İlaç hipersensitivitesi
- ▶ Vaskulit
- ▶ Konnektif doku hastalığı
- ▶ *Graft vs. host hastalığı*



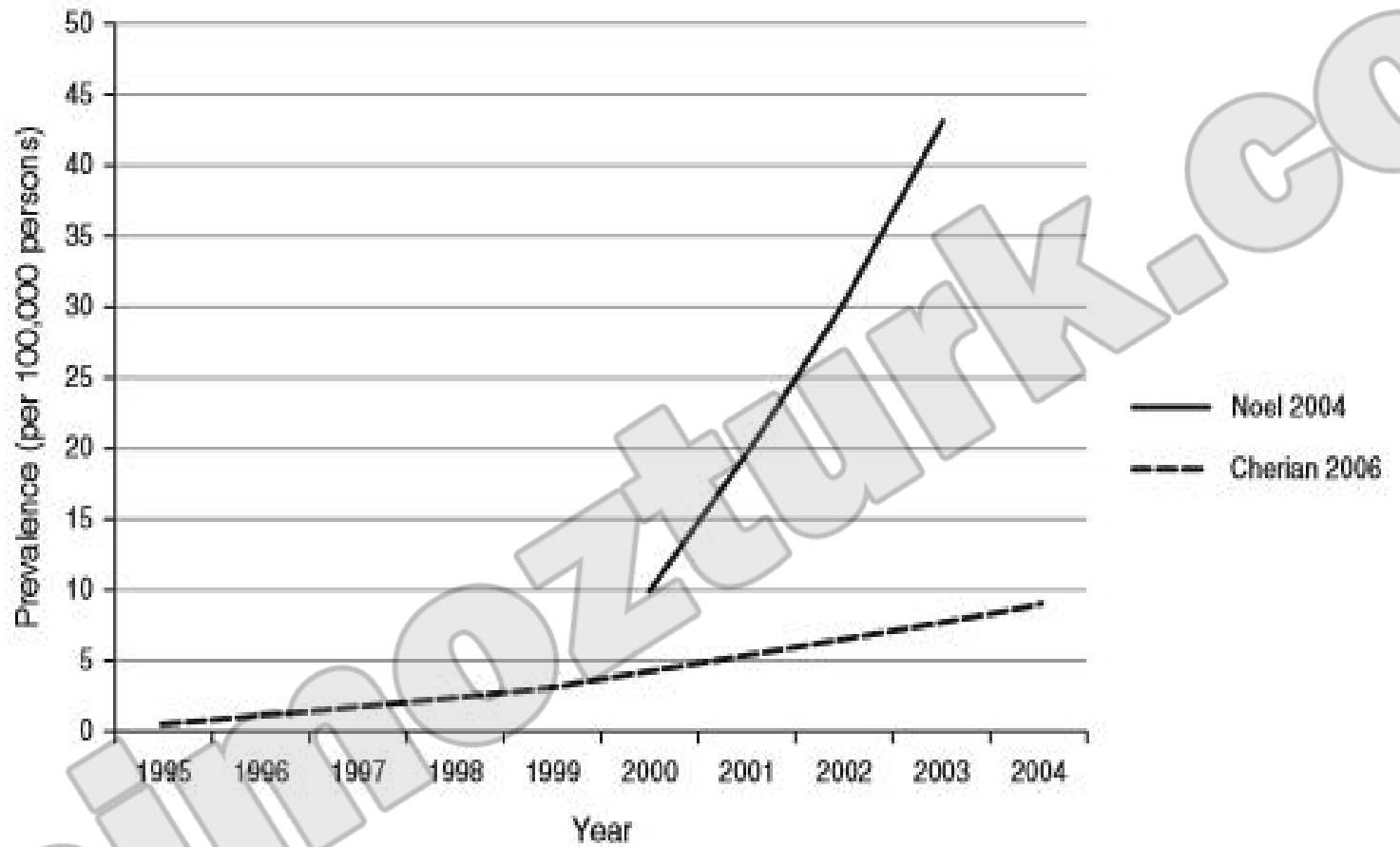
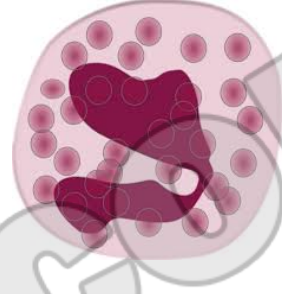


FIGURE 3. Temporal trends of prevalence of eosinophilic esophagitis.

Tanı kriterleri



- 1-Disfaji, gıda takılması,kusma gibi özofagus disfonksiyonu kliniğinin olması
- 2-Büyük büyütmeye 15'ten fazla eozinofil olması
- 3-Yüksek doz proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisine yanıt olmaması veya distal özofagus pH monitörizasyonunun normal olması.

Tanı

- ▶ Yama tarzında tutulum ile seyretmesi nedeniyle hem proksimal hem de distal özofagustan en az toplam 4-6 biyopsi alınmalıdır.

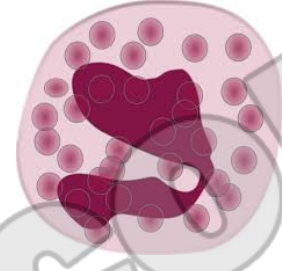


Table 2.4 Publications describing prevalence of atopic disease in populations of children with EoE

	Guajardo et al. [17]	Noel et al. [11]	Assa'ad [15]	Gill et al. [14]	Spergel [16]	Prasad et al. [12]
Cases	39	103	89	44	620	23
% Atopy, seasonal allergy, or rhinoconjunctivitis	64	57.4	NA	32	61	53.8
% Asthma	38	36.8	NA	NA	50	63.6
% Eczema	26	NA	NA	NA	21	
% Food allergic	NA	46	75	NA	NA	57.1

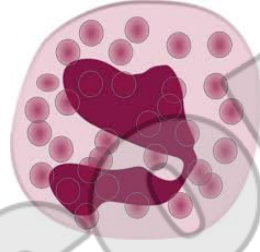
Table 1. Current Literature for Food Testing in EoE

Type of test	Mechanism	Utility in EoE	References
SPT	Presence and function of specific IgE	Can be helpful to assess triggering foods in pediatric EoE when used in combination with APT Of importance when assessing potential for immediate hypersensitivity after food elimination Not of use as an isolated test for food triggers in EoE May not be of significant utility in adult EoE	Spergel et al, ²¹ 2012 Henderson et al, ¹⁸ 2012 Boyce et al, ²⁶ 2010 Liacouras et al, ¹ 2011 Spergel et al, ²¹ 2012 Gonsalves et al, ¹⁸ 2012
Food-specific serum IgE	Presence and level of specific IgE	Often detectable but not currently recommended for identifying food triggers in pediatric or adult EoE Of importance when assessing potential for immediate hypersensitivity after food elimination	Multiple showing detectable levels, summarized in Liacouras et al, ¹ 2011 Liacouras et al, ¹ 2011
APT	Delayed hypersensitivity ^a	Can be helpful to assess triggering foods in pediatric EoE when used in combination with SPT Unclear utility in adult EoE	Spergel et al, ²¹ 2012 Henderson et al, ¹⁸ 2012 Molina-Infante et al, ⁴⁴ 2012

^aNo current data showing that there is a cutaneous immunologic infiltrate at the site of the patch test in EoE subjects.

► Clinical Gastroenterology and Hepatology
2014;12:1216–1223

Eozinofilik Özofajitte görülebilecek endoskopik görünümeler



- ▶ Sabit özofajial halkalar (trakealizasyon veya oluklu halkalar)
- ▶ Geçici özofajial halkalar (kedi halkaları, *felinization*)
- ▶ Beyazımsı eksuda
- ▶ Longitudinal oluklanma veya vertikal çizgiler
- ▶ Ödem
- ▶ Diffüz özofajial daralma
- ▶ Dar kalibreli özofagus
- ▶ Mukozal fragilite, özofajial laserasyonlar, krepe kâğıdı görünümü
- ▶ Proksimal veya distal striktürler
- ▶ Özofajial polipler

Endoskopik görüntüler

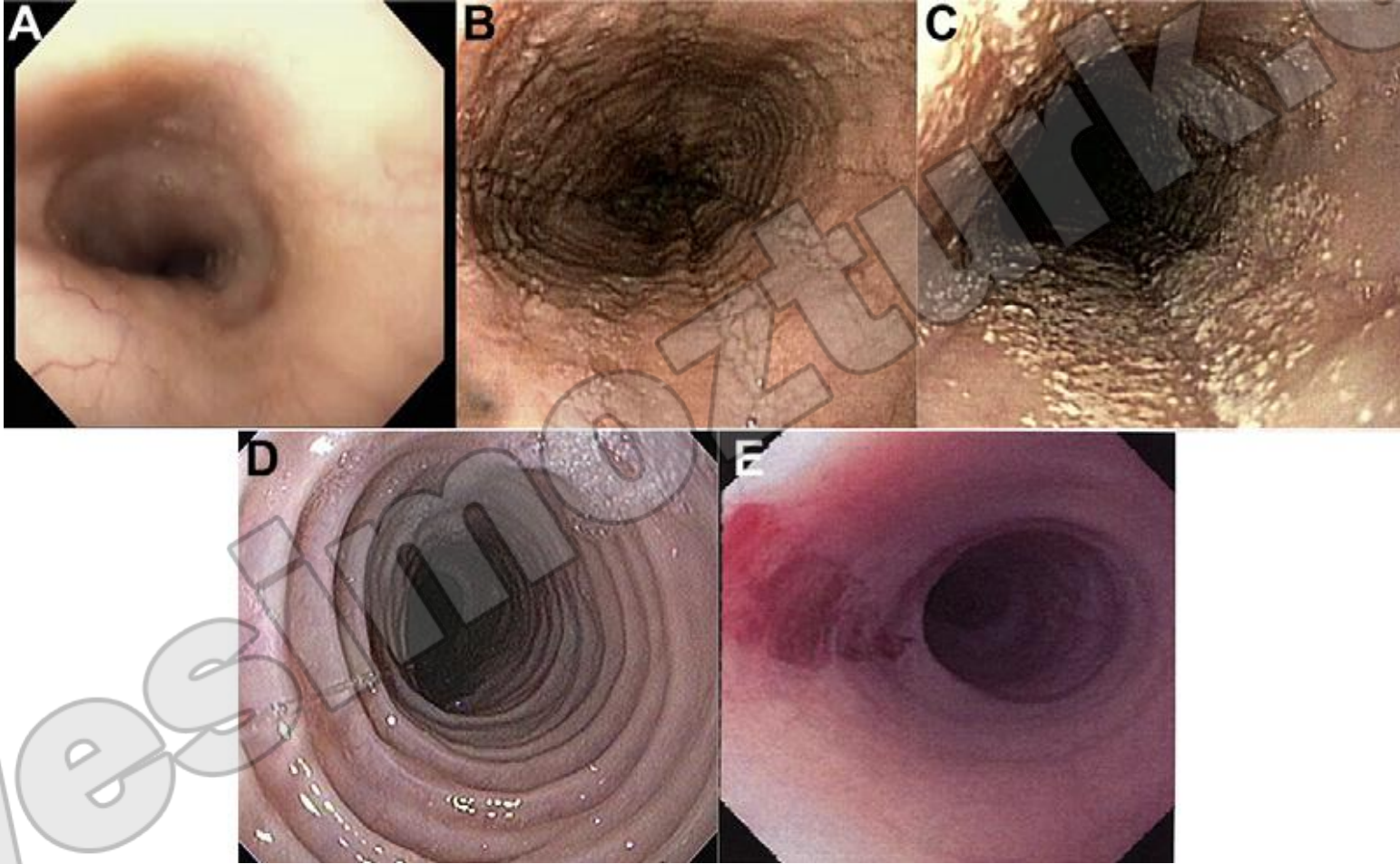
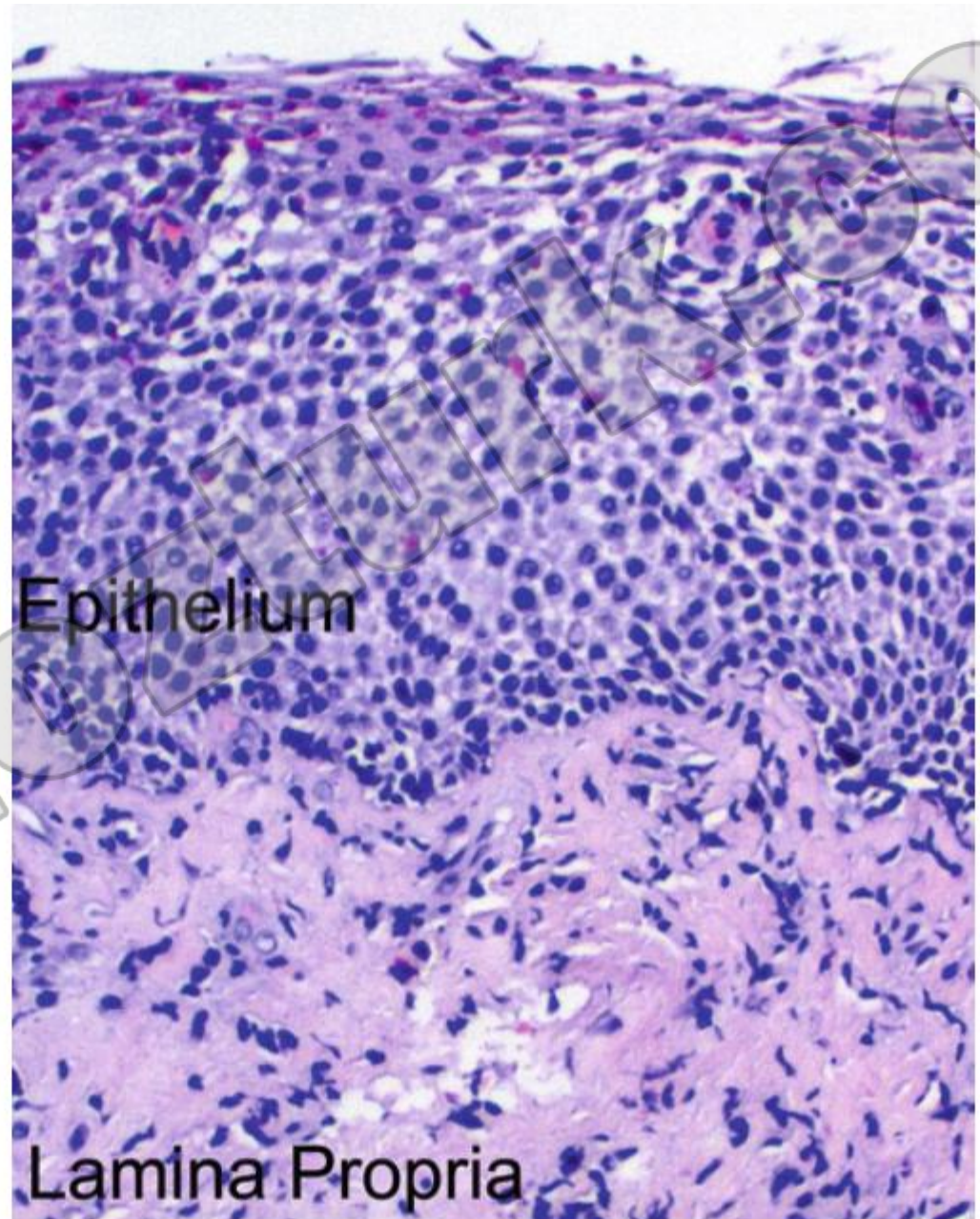




Fig. 6.1 Esophageal pathology in eosinophilic esophagitis. A representative image of a biopsy from an EoE patient demonstrates basal zone hyperplasia and epithelial eosinophil accumulation. The lamina propria demonstrates significant fibrosis with increased collagen density



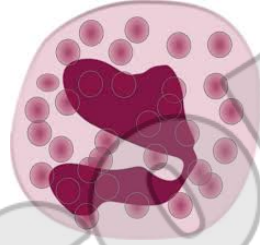
Tedavi

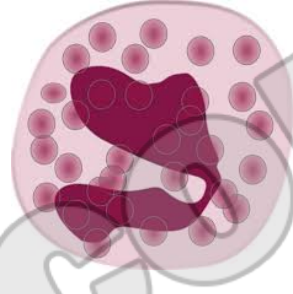
- SEMPTOMATİK (hafif olgular)
- DİYET
- KORTİKOSTEROİDLER



Tedavi

- ▶ Öncelikle sistemik ya da topikal steroid tedavisi tercih edilmelidir.
- ▶ Yan etkileri nedeniyle sistemik kortikosteroidler sadece akut dönemde tedavide yer alırken, eozinofilik özofajit hastalarının uzun dönemdeki tedavisinde genellikle topikal kortikosteroidler kullanılır. Topikal kortikosteroid tedavisi, ölçülü doz inhaler cihazı kullanılarak yapılır.





- ▶ Çocuklarda günde iki ya da dört kez 440–880 μg , erişkin hastalarda 880–1760 μg dozlarında altı– sekiz hafta.
- ▶ İnhalasyon kortikosteroidler ağız içine uygulandıktan sonra, ağız su ile çalkalanarak suyun yutulması şeklinde uygulanır.
- ▶ Ayrıca, bu uygulamadan sonra 30 dakika kadar herhangi bir katı ya da sıvı alınmamalı

Table 4. Topical steroid initial dosing for treatment of EoE

Medication	Age group	Dosing
Fluticasone ^a	Children ^b	88–440 mcg/day in a divided dose
	Adults	880–1760 mcg/day in a divided dose
Budesonide ^c	Children ^b	1 mg/day
	Adults	2 mg day, typically in a divided dose

EoE, eosinophilic esophagitis.

^aUse a multi-dose inhaler preparation. The patient should be instructed to puff the medication into their mouth during a breath hold, and then swallow it, to minimize pulmonary deposition.

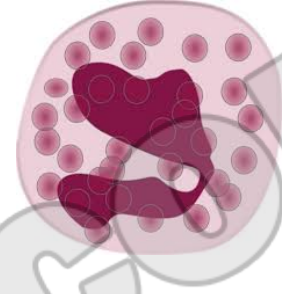
^bSpecific doses in children will be determined by age, height, or weight.

^cUse the aqueous solution in a ratio of 1 mg/2 ml budesonide mixed with 5 gm of sucralose for the oral viscous budesonide preparation.

- ▶ ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis 2013(EoE)

Diyet tedavisi

- 1–Total eliminasyon diyeti;sadece elemental yada aminoasid bazlı mama ile beslenme
- 2–Deri testi veya yama testi ile hedef alerjen besini çıkararak
- 3–En sık görülen alerjen 6 besinin çıkarılması(soya, yumurta, süt, bugday, yer fıstığı ve deniz ürünleri)



Diyet tedavisi

- En az 6 hafta süre ile;
- Altı besinin çıkarılması
- (soya, tahıl, yumurta, süt, kuruyemiş, deniz ürünleri)
- Elemental diyet
- Sorumlu alerjen tespit edilmişse önlemler
- Besin alerji testlerin hiçbirisi etkin bir tespit yöntemi değil



Diyet tedavisine yanıt

- Semptomların azalması
- Periferik eozinofili varsa sayının %50 azalması
- Endoskopik biyopsilerde eozinofilinin azalması
- Eozinofilik özefajitin eşlik ettiği olgularda, gastrit yanıt verirken, özefajitin yanıt verme oranı daha düşük
- Klinik ve histopatolojik yanıt her zaman korele değil
- Klinik yanıt %80'e varan oranlarda

Tedavi

• DİĞER TEDAVİLER

• Diğer immünsüpresifler

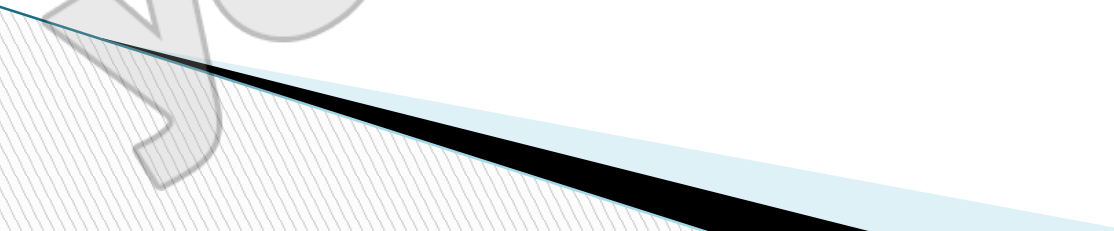
• Antihistaminik ve mast hücre stabilizatörleri

• Cromolyn: Histamin, PAF, lökotrienler gibi mediatörlerin salınımını inhibe eder

• Doz;800 mg/gün 4'e bölerek

• Ketotifen: H1 antihistaminik ve mast hücre stabilizatörü

• Doz:gece 1 mg ,le başlanır, 2-4 mg/gün, 1-4 ay süre ile kullanılabilir

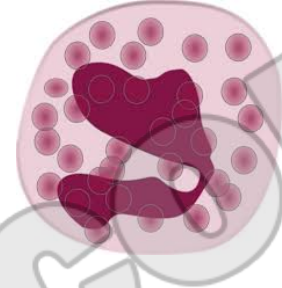




- Lökotrien antagonisti (Montelukast-Singulair)
- Suplatast tosilate: IL4 ve 5 gibi sitokinlerin inhibisyonu
- Anti IL-5 antikoru
- Anti IgE monoklonal ab (Omalizumab)

Montelukast

- ▶ Selektif lökotrien reseptör antagonistidir.
- ▶ Özofagusun astımı olarak kabul edilen EÖ in tedavisinde montelukast kullanımı araştırılmıştır.
- ▶ Attwood ve ark. çalışmalarında montelukast la (10mg/gün başlanıp tolere eden hastalarda 100mg/gün e kadar doz artırılarak) ortalama 14 ay süre ile tedavi edilen 8 hastanın 7 sinde (%88) tam semptomatik düzelme sağlandığını bildirilmiştir. Semptomatik düzelme sağlandıktan sonra ilacın dozu 20-40mg/gün e indirilerek tedavi sonlandırıldıktan sonra 6 hastada 3 hafta içinde semptomların tekrarladığı görülmüştür.
- ▶ İlaç mukozadaki eozinofil yoğunluğunu azaltmamaktadır. Myalji, baş ağrısı ve bulantı en sık görülebilecek yan etkilerdir. EÖ de montelukast kullanımı ile ilgili çalışmalar yetersiz olduğundan doz ve tedavi süresi ile ilgili kesin tavsiyelerde bulunmak için yeterli veri yoktur



Eozinofilik özefajitte tedavi seçenekleri ve tedavinin başarısı

Table 2 Reported treatment modalities for EoE

Treatment modality	Population studied	Remission ^a rate
Diet		
Amino acid-based formula	Children	96–100% [9,10]
Empiric elimination diet (6-food elimination diet)	Children, adults	50–74% [11,12]
Directed elimination diet (SPT and APT-based)	Children	69% [13]
Corticosteroids		
Systemic	Children	93–95% [40,41]
Topical (fluticasone, budesonide)	Children, adults	50–95% [39,41–43]
Others (limited data)		
Montelukast	Adults	No histological remission but 75% clinical response [44]
Cromolyn sodium	Children	No remission [45]
6-mercaptopurine	Adults	Some clinical response [46]
Mepolizumab (anti-IL-5)	Adults	Significant histological response but no significant clinical response [47,48]
Infliximab (anti-TNF- α)	Adults	No remission [49]

APT, atopy patch test; EoE, eosinophilic esophagitis; SPT, skin prick test.

^a Clinical and histological remission (significant symptom improvement and decrease in esophageal eosinophilia to <10–15/HPF).

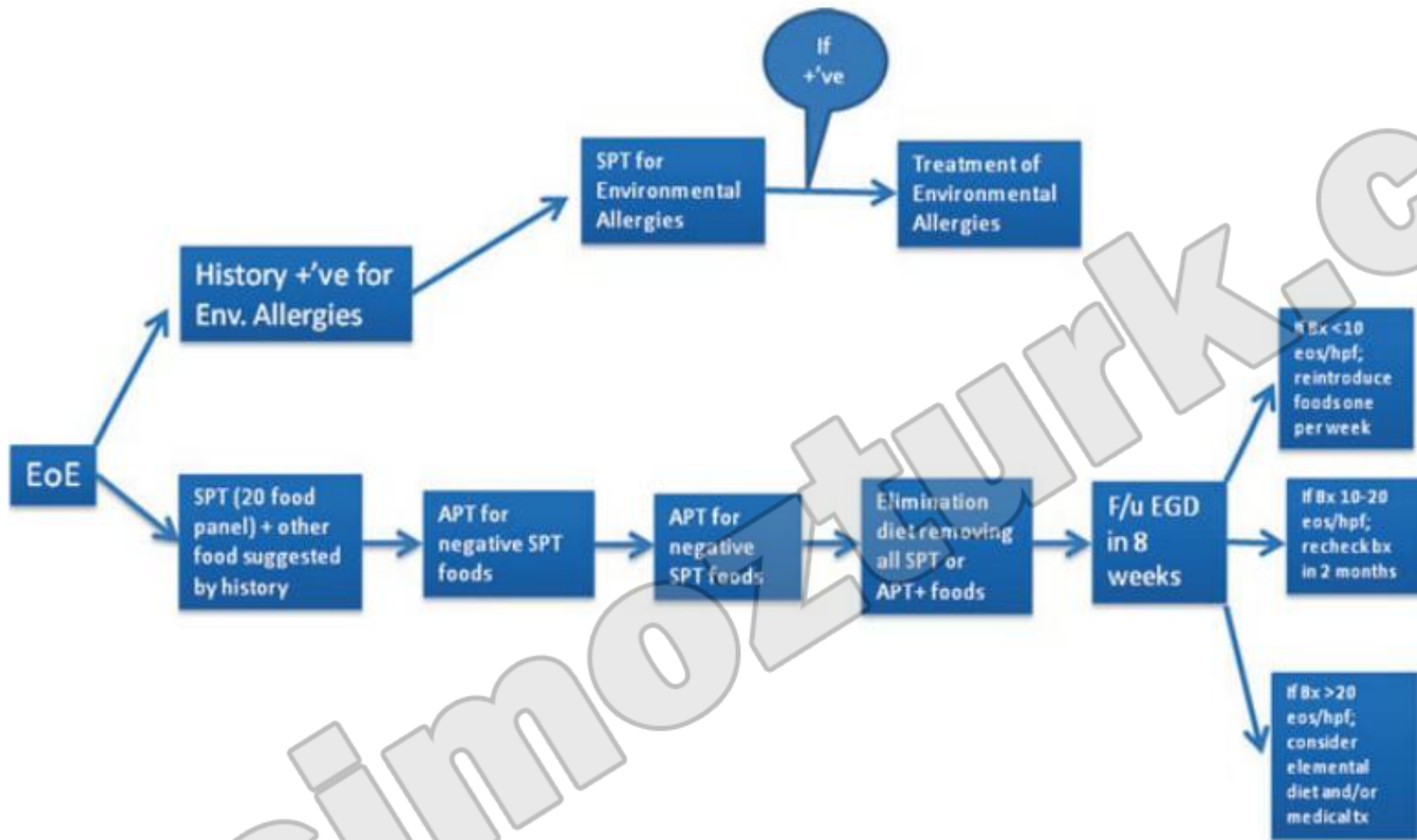
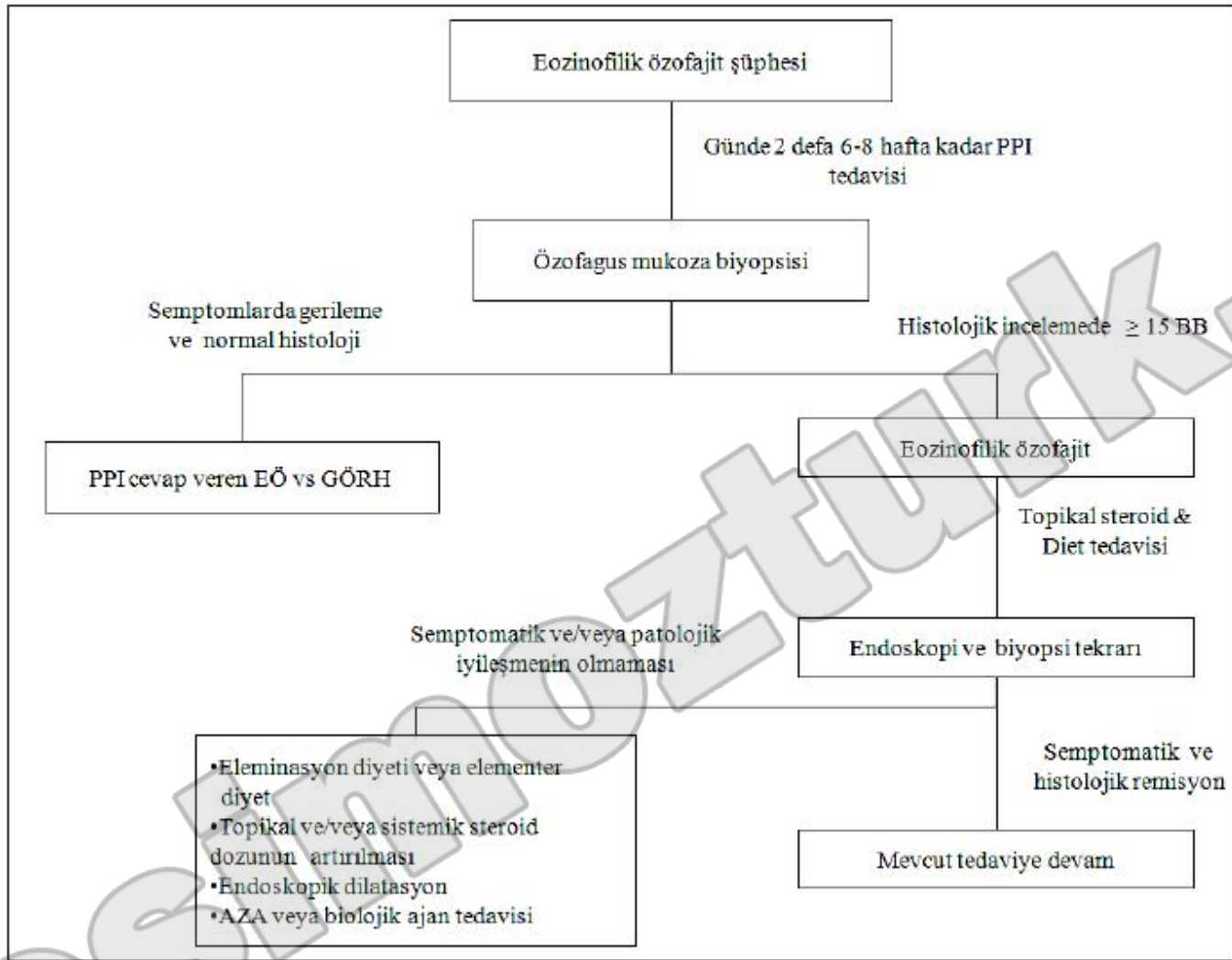


Fig. 19.1 Flow chart of EoE allergic evaluation and treatment decisions



Şekil-2: Eozinofilik özofajit (EÖ) tanı ve tedavi algoritması (BB: büyük büyütme, GÖRH:Gastroözofajial reflü hastalığı, PPI:Proton pompası inhibitörü, AZA:Azothiopurine) ³⁶