

İntestinal graft versus host hastalığının endoskopik bulgularının retrospektif değerlendirilmesi

Retrospective analysis of endoscopic findings in graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract

Mustafa YAKUT¹, Gülnihan KIRBAŞ², Arzu YUSİFOVA¹, Gülseren SEVEN¹, Kubilay ÇINAR¹, Ali ÖZDEN¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Giriş ve Amaç: Akut graft-versus-host-hastalığı allojenik kemik iliği nakli sonrası aktive donör T lenfositlerinin konakçı epitel hücrelerinin harabiyeti sonucunda meydana gelir. Allojenik kemik iliği nakli yapılan hastaların ortalama %35-50'sinde akut graft-versus-host-hastalığı meydana gelir. İntestinal graft-versus-host-hastalığında endoskopik bulgular çeşitlilik gösterir. Hafif mukozal ödem, mukozal eritem, diffüz mukozal ödem, diffüz polipoid lezyonlar, multipl kanayan ülserler izlenebilir. Bu çalışmada graft-versus-host-hastalığı hastalarındaki endoskopik bulguları değerlendirdik. **Gereç ve Yöntem:** Hastanemizde endoskopik inceleme yapılan 18 allojenik kemik iliği nakli yapılmış intestinal graft-versus-host-hastalığında endoskopik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Bu çalışmada ortalama yaşı 33.9 ve %62'sinin erkek olduğu allojenik kemik iliği nakli yapılan toplam 18 hasta değerlendirildi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 6 hastada özofagus, mide ve duodenumda hafif mukozal eritem ve ödemden belirgin ülsere kadar çeşitli lezyonlar gözlemlendi. 12 hastaya kolonoskopi ve kolonoskopik mukozal biyopsi örnekleme yapıldı. Kolonoskopik incelemede hafif mukozal ödemden kanayan ülsere kadar çeşitli lezyonlar izlendi. **Sonuç:** İntestinal graft-versus-host-hastalığı tanısında endoskopik görüntülemenin yeri önemlidir. Tamam için üst ve alt gastrointestinal sistemin mukozal biyopsi örnekleme yapılmalıdır. Graft-versus-host-hastalığının erken tanısı ve tedavisinde endoskopik inceleme önemli rol oynar.

Anahtar kelimeler: Graft-versus-host hastalığı (GVHH), endoskopik bulgular

GİRİŞ

Graft-versus-host hastalığı (GVHH), donörden hastaya kök hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T-lenfositlerinin neden olduğu şiddetli immünolojik reaksiyona bağlı organ fonksiyon bozukluğu ile giden sıklıkla cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistemi tutan bir hastalıktır (1). Transplantasyonu takip eden 2 yıl içinde kronik GVHH gelişme riski %50-60 oranındadır (2). GVHH bağlı gastrointestinal tutulumun endoskopik görüntüleri çeşitlilik göstermektedir (3). Gastrointestinal GVHH tanısı endoskopik inceleme ve endoskopik mukozal biyopsi ile konmaktadır. GVHH hastalarının endoskopik değerlendirilmesinde üst ve alt gastrointestinal sistemde (GIS) hafif mukozal eritem, ödem, belirgin ülserler, litik mukozal lezyonlar gibi çeşitli lezyonlar görülebilir (Resim 1). GVHH hastalarında gastrointestinal sistemin endoskopik incelemesinde lezyonların tutulumu fokal veya diffüz olabilir (4).

Background and Aims: Acute graft-versus-host disease occurs after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and is a reaction of donor immune cells against host tissues. Activated donor T cells damage host epithelial cells. About 35%-50% of hematopoietic stem cell transplant recipients will develop acute graft-versus-host disease. The endoscopic findings varied markedly and included mild mucosal edema with focal erythema, diffuse erythema, and diffuse polypoid indurations with multiple bleeding ulcerations. We investigated endoscopic findings in a graft-versus-host disease patient population. **Materials and Methods:** A retrospective review of endoscopic data was performed in 18 adult allogeneic bone marrow transplant recipients at our institution. **Results:** In this study, 18 allogeneic bone marrow transplant patients (mean age 33.9 years; 62% male) were evaluated. In 6 graft-versus-host disease patients, the endoscopic appearances of the esophagus, stomach and duodenum varied from subtle mucosal erythema and edema to frank ulceration. Colonoscopy was performed with biopsies in 12 graft-versus-host disease patients. The colonoscopic findings varied markedly and ranged from mild mucosal edema with focal erythema to multiple bleeding ulcerations. **Conclusions:** The diagnostic accuracy of endoscopy was high in gastrointestinal graft-versus-host disease. Accurate diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease might be obtained with mucosal biopsies from either the upper or lower gastrointestinal tract. Endoscopy may play a significant role in establishing early diagnosis and treatment for gastrointestinal graft-versus-host disease patients.

Key words: Graft-versus-host disease (GVHD), endoscopic findings

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2004 ile Mart 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesinde kemik iliği nakli sonrası GVHH değerlendirmesi için endoskopi ve endoskopik mukozal biyopsi yapılan 18 GVHH hastasının başvuru semptomları, endoskopik bulguları ve işlem komplikasyonları tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarımız standart videoendoskopi cihazı ile değerlendirildi.

BULGULAR

Hematolojik hastalıklar (KML, ALL, AML, myelodisplastik sendrom, aplastik anemi) nedeni ile kemik iliği nakli yapılan ve kemik iliği nakli sonrası karın ağrısı, bulantı, kusma, dışkılama değişikliği, rektal kanama gibi üst ve alt gastrointestinal sistem semptomları ile başvuran hastalarımızdan 6'sına gastroduodenoskopi ve 12'sine kolonoskopi işlemi yapıldı.

İletişim: Mustafa YAKUT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği Cebeci, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 595 61 10 • Faks: +90 312 363 62 13

E-mail: musyakut@gmail.com

Tablo 1. Alt gastrointestinal inceleme yapılan GVHH hastalarının endoskopik bulguları

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Rektosigmoidoskopi bulgusu	İşlem komplikasyonu
1	35	K	Inen, sigmoid kolon ve rektum proksimali ödemli, hiperemik, granüler ve vasküler yapılar silinmiş	Yok
2	28	E	Rektosigmoid kolon mukozası normal	Yok
3	22	E	40 cm'e kadar mukoza ödemli, hiperemik, yer yer erozyonlar	Yok
4	38	E	Rektum mukozası ödemli	Yok
5	19	E	Rektum ve sigmoid kolonda 3-4 mm'lik erozyonlar	Yok
6	37	E	Rektum hafif ödemli, yer yer hiperemik alanlar	Yok
7	31	K	Rektum mukozası hafif ödemli	Yok
8	40	K	30 cm'ye kadar mukoza ödemli ve yer yer hemorajik alanlar, proksimal kolon normal	Yok
9	29	E	Rektosigmoid bölgede hemorajik yüzeysel ülserler	Yok
10	37	K	Mukoza ödemli, hiperemik ve mukozal peteşiler	Yok
11	38	E	Sigmoid kolonda ülserler	Yok
12	54	E	Rektosigmoid mukoza ödemli, hiperemik	Yok

K: Kadın, E: Erkek

(Tablo 1). Hastalarımızın ortalama yaşı 33.9 idi. Hastalarımızdan 7'si kadın 11'i erkekti. Gastroduodenoskopi işlemi özofagus, korpus, antrum ve duodenum biyopsileri alındı. Kolonoskopi işlemi sırasında tüm hastalarda splenik fleksura kadar ilerlendi ve rektosigmoid bölge mukoza biyopsileri alındı. Endoskopik biyopsi işlemi sırasında trombositopeni nedeni ile hastalar kanama yönünden dikkatle izlendi ancak hiçbir hastada komplikasyon görülmedi. Hastalarımızın endoskopik bulguları çeşitlilik gösteriyordu. Normal mukozadan, ağır mukozal hasara kadar çeşitli lezyonlar izlendi. Üst gastrointestinal inceleme yapılan tüm hastalarda midede mukozal hiperemi ve erozyonlar mevcuttu. Ayrıca gastroduodenoskopi yapılan 6 hastadan 3'ünde özofagus ve 2 hastada da duodenum lezyonları mevcuttu (Tablo 2).

TARTIŞMA

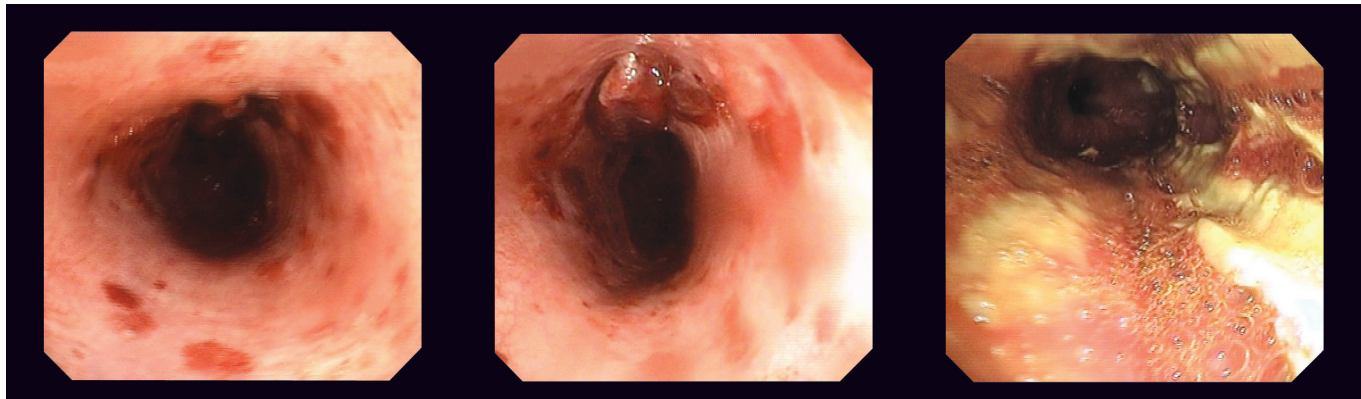
GVHH, donörden hastaya kök hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T-lenfositlerin neden olduğu şiddetli immünolojik reaksiyona bağlı organ fonksiyon bozukluğu ile giden bir klinik sendrom olup allojenik kök hücre naklinden sonra başlıca mortalite ve morbidite sebebidir. Kronik GVHH ortalama 3

aydan sonra ortaya çıkar ve kemik iliği naklinin uzun dönem sonuçlarını ve yaşam kalitesini belirler (5). Transplantasyonu takip eden 2 yıl içinde kronik GVHH gelişme riski %50-60 olup en büyük risk faktörü hikayede daha önce akut GVHH'nin olmasıdır (2).

GVHH patogenezinde alıcı cilt, mukozalar, karaciğer ve barsak hücrelerindeki allojenik MHC Class II moleküllerine karşı donör CD4+T hücre aktivasyonu ve sonrasında IL-2, IL-4 ve IL-10 salınımı başlıca rol oynar. Akut GVHH patogenezinde donör CD8+T hücreleri, kronik GVHH patogenezinde donör CD4+T hücreleri rol oynar (6).

Kronik GVHH tanısı, klinik ve laboratuvar parametrelere göre konur. Kronik GVHH tanısı ortalama 100. günden sonra konur (7). GVHH sıklıkla cilt, karaciğer ve gastrointestinal trakt tutulumu ile seyrederek (1). Kronik GVHH'de genellikle başlangıçta cilt lezyonları görülür.

GVHH'nin alt gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı sekreter diyare, abdominal ağrı ve rektal hemoraji görülebilir. GVHH'nin üst gastrointestinal tutulumuna bağlı anoreksi, dispepsi, yiyecek intoleransı, bulantı ve kusma görülebilir.



Resim 1. Olgulardan görüntüler.

Tablo 2. Üst gastrointestinal inceleme yapılan GVHH hastalarının endoskopik bulguları

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Gastroduodenoskopi bulgusu	İşlem komplikasyonu
1	30	E	Özofagusta lineer erozyonlar ve ülserler, mide ödemli hiperemik	Yok
2	37	K	Antrumda üzeri ülserle lineer erozyonlar, duodenum ödemli lineer erozyonlar	Yok
3	40	K	Tüm mide mukozası ödemli, hiperemik, prepilorik bölgede milimetrik boyutta ülserler	Yok
4	46	K	Tüm mide mukozası eritemli	Yok
5	29	E	Özofagusta 5-6 mm'lik ülserler, duodenumda erozyonlar	Yok
6	22	E	Özofagusta lizis görünümü ve yüzeyel ülserler, tüm mide mukozası hiperemik ve ödemli	Yok

K: Kadın, E: Erkek

GVHH hastalarının gastrointestinal semptomları tedaviye oldukça duyarlıdır (8). GVHH hastalığına bağlı gastrointestinal tutulumun endoskopik görüntüleri çeşitlilik göstermektedir (3). Endoskopik değerlendirmede hafif mukozal eritem, ödem, belirgin ülserler, litik mukozal lezyonlar gibi değişik lezyonlar görülebilir (Resim 2). GVHH hastalarında gastrointestinal sistemin endoskopik incelemesinde lezyonların tutulumu fokal veya diffuz olabilir (4). GVHH'nin gastrointestinal tutulumunda tipik endoskopik bulgu olmamakla birlikte gastrointestinal mukozal düzensizlik ve kanama yaygın bulgular arasındadır (2). Bir çalışmada GVHH'nin endoskopik değerlendirmesinde hastaların tümünde mukozal düzensizlik ve mukozal eritem, %85'inde mukozal erozyonlar, hastaların, %71'inde mukozada kolay kanama ve hastaların %71'inde duodenal tutulum olduğu gösterilmiştir (9). Başka bir çalışmada endoskopik incelemede hafif mukozal ödem, fokal eritem, diffüz eritem, diffuz polipoid görünüm ve multipl kanayan ülserler şeklinde lezyonlar olabileceği tanımlanmıştır (10).

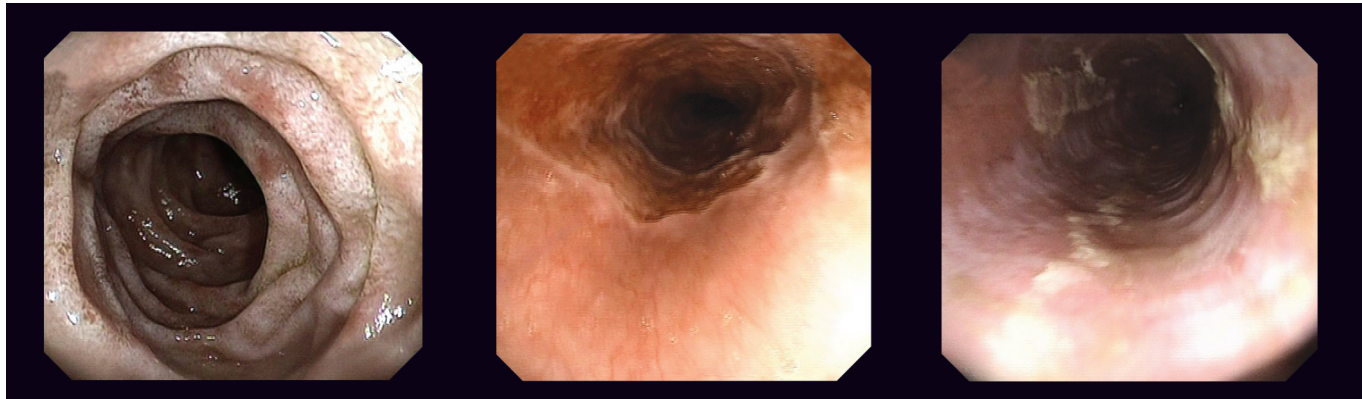
GVHH hastalarında özofagus tutulumunda deskuomatif lezyonlar, ülserler ve vezikülobülöz lezyonlar görülebilir (11). Kronik dönemde GVHH'ye bağlı özofagus tutulumunda veb ve halka şeklinde veya gittikçe daralan şekilde özofagus daralması görülebilir (12).

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yaptığımız 6 hastanın tümünde mukozal hiperemi ve midede erozyonlar mevcuttu. Üç hastamızda özofagusta ülserler mevcuttu. Bir hastada özofagusta yaygın mukozal litik lezyonlar mevcuttu. İki hasta-

mızda da duodenum tutulumu vardı.

GVHH masif hemoraji ile birlikte ince barsak ve kolonda yaygın ülserler ile seyredebilir (13). Endoskopik incelemede jejunum, terminal ileum ve kolonda hemorajik ülserler görülebilir (13). Bazı çalışmalarda intestinal GVHH'nin sıklıkla ince barsak tutulumuna neden olduğu bildirilmiştir (14). GVHH tanısı endoskopik biyopsi ile konulur. Bir çalışmada endoskopik tanının duyarlılığını değerlendirmek için 112 hastada mide, duodenum ve sigmoid kolondan alınan biyopsi örnekleri değerlendirilmiş ve retosigmoid bölge biyopsi örnekleme sinin daha sensitif olduğu bulunmuş. Bu çalışma sonucunda rektosigmoid bölgeden tek biyopsi örneğinin tam için yeterli olduğu bildirilmiş (15). Kolonoskopi incelemesi yaptığımız 12 hastamızda da sadece splenik fleksuraya kadar değerlendirme yapıldı. 18 hastamızdan 12'sine rektosigmoid inceleme ile sigmoid kolon mukozasından biyopsi örnekleme yapıldı. Bir hastada rektosigmoid mukoza normal görünümdeydi. Üç hastada rektosigmoid mukozada ülserler, dört hastada da rektosigmoid mukozada hiperemi ve dört hastada rektosigmoid mukozada erozyonlar vardı. Trombositopeni nedeni ile GVHH hastalarında endoskopik mukozal biyopsiye bağlı gastrointestinal sistem kanaması görülebileceği bildirilmiştir (1). Endoskopik biyopsi yaptığımız hiçbir hastada gastrointestinal kanama komplikasyonu izlenmedi.

GVHH hastalığının intestinal tutulumunda endoskopik görünüm histolojik özellikler ile korelidir. Bir çalışmada; kemik iliği nakli yapılan 44 hastaya 96 endoskopik inceleme ve 162



Resim 2. Olgulardan görüntüler

endoskopik biyopsi yapılmış ve bu çalışmada endoskopik görünüm ile mikroskopik özelliklerin uyumlu olduğu gösterilmiştir (16). 101 kemik iliği nakli hastasının incelendiği başka bir çalışmada; GVHH hastalarında endoskopik bulguların histolojik bulgularla yüksek derecede korele olduğu bulunmuştur (17). GVHH tanısı için en iyi endoskopik işlemin hangisi olduğu tartışmalıdır. 24 GVHH hastasında mide, duodenum, ileum, sağ kolon ve rektosigmoid kolon biyopsileri alınmış. Bazı çalışmalarda üst ve alt gastrointestinal sistemden alınan biyopsi örneklerinin GVHH tanısı açısından eşit sensitiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Diyare şikayeti olan hastalardalar rektosigmoid bölgeden alınan biyopsilerin nisbeten daha sensitif olduğu bildirilmiştir (18).

GVHH hastalarında histopatolojik değişiklikler posttransplant ilk 100 gün içinde oluşur. Gastrointestinal mukoza hücrelerinde nekroz ve rejenerasyon görülür. İleri dönemde kript torsiyonu ve mukozanın ciddi harabiyeti olur. Kronik dönemde mukoza ve submukoza fibrozisi görülür (19). Endoskopik biyopside apoptozisin gösterilmesi tanıyı oldukça destekleyicidir (1). Kronik dönemde ileri evrede görülen subserozal fibrozise bağlı mukozal biyopsiler tanı koydurucu olmayabilir (20).

GVHH'de GIS tutulumu ciddi ve hastaya rahatsızlık veren bir komplikasyondur. Donör T hücrelerinin azalması GVHH ris-

kini azaltır ancak primer hasatalığın nüks riski artar. GVHH'ye bağlı gastrointestinal tutulumda endotoksinlerin barsaktan translokasyonu olur, bu da enfeksiyonlara neden olur. Lipopolisakkarid endotoksinlerin translokasyonunu önlemek için sistemik antibakteriyel profilaksi uygulanmalıdır (21). GVHH hastalığı için risk altında bulunan hastaların da CMV enfeksiyonu yönünden yakından izlenmesi gerekir. Kolestazi olan sarılıklı hastalarda ursodeoksikolik asit %30 oranında iyileşme sağlamaktadır. Yeterli kalori alamayan hastalar damardan total beslenme ya da enteral beslenme tüpleriyle beslenme ihtiyacı duyabilirler. Uzun süre steroid alan hastalarda osteopeni riski nedeni ile kalsiyum desteği düşünülmalıdır (22). GVHH'e bağlı üst gastrointestinal sistem şikayetleri tedaviye oldukça duyarlıdır (23). GVHH tedavisinde kortikosterooid tedavisi faydalıdır. GVHH tedavisinde 2 mg/kg/gün kortikosteroid tedavisi ile %70 oranında remisyon, %62 oranında da 3 yıllık remisyon sağlandığı bildirilmiştir. Günümüzde GVHH'nin tedavisinde siklosporin ve kısa dönem metotreksat sık kullanılır (2). Takrolimusun siklosporine ilave faydası gösterilememiştir. Steroid refrakter olgularda budesonid veya infliksimab tedavisi faydalı olabilir (1). İntestinal GVHH hastalığının patogenezinin ülseratif kolitle benzerliği nedeni ile sulfasalazin, betametazon enema ve eicosapentaenoic acid (EPA) kullanımı faydalıdır (21).

KAYNAKLAR

- Ross WA, Couriel D. Colonic graft-versus-host disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:64-9.
- Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:35.
- Iqbal N, Salzman D, Lazenby AJ, Wilcox CM. Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3034-8.
- Ponec RJ, Hackman RC, McDonald GB. Endoscopic and histologic diagnosis of intestinal graft-versus-host disease after marrow transplantation. *Gastrointest Endosc* 1999;49:612-21.
- Williams M. Gastrointestinal manifestations of graft-versus-host disease: diagnosis and management. *AACN Clin Issues* 1999;10:500-6.
- Doutrelepon JM, Moser M, Leo O, et al. Hyper IgE in stimulatory graft-versus-host disease: role of interleukin-4. *Clin Exp Immunol* 1991;83:133-6.
- Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment related mortality and relapse. *Blood* 2002; 100:406-14.
- Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, et al. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* 1990;76:624-9.
- Funakoshi K, Kato T, Ohta T. GVHD gastro-duodenitis. *Nippon Rinsho* 2004;62:541-5.
- Yeh SP, Liao YM, Hsu CH, et al. Gastric bleeding due to graft-vs-host disease: discrepancy between endoscopic and histologic assessment. *Am J Clin Pathol* 2004;122:919-25.
- Nakshabendi IM, Maldonado ME, Coppola D, Mamel JJ. Esophageal cast: a manifestation of graft-versus-host disease. *Dig Dis* 2000;18:103-5.
- McDonald GB, Sullivan KM, Plumley TF. Radiographic features of esophageal involvement in chronic graft-vs.-host disease. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:501-6.
- Saito H, Oshimi K, Nagasako K, et al. Endoscopic appearance of the colon and small intestine of a patient with hemorrhagic enteric graft-vs.-host disease. *Dis Colon Rectum* 1990;33:695-7.
- Neumann S, Schoppmeyer K, Lange T, et al. Wireless capsule endoscopy for diagnosis of acute intestinal graft-versus-host disease. *Gastrointest Endosc* 2007;65:403-9.
- Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, et al. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol* 2008;103:982-9. Epub 2007 Nov 19.
- Cruz-Correa M, Poonawala A, Abraham SC, et al. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Endoscopy* 2002;34:808-13.
- Cheung DY, Kim JI, Kim SS, et al. Endoscopic evaluation in gastrointestinal graft-versus-host disease: comparisons with histological findings. *Dig Dis Sci* 2008;53:2947-54. Epub 2008 Apr 10.
- Thompson B, Salzman D, Steinhauer J, et al. Prospective endoscopic evaluation for gastrointestinal graft-versus-host disease: determination of the best diagnostic approach. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:371-6.
- Akpek G, Chinratanalab W, Lee LA, et al. Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:46-51.
- Snover DC. Graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1990;14(Suppl 1): 101-8.
- Takatsuka H, Iwasaki T, Okamoto T, Kakishita E. Intestinal graft-versus-host disease: mechanisms and management. *Drugs* 2003;63:1-15.
- Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001;97:1196-201.
- Wakui M, Okamoto S, Ishida A, et al. Prospective evaluation for upper gastrointestinal tract acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:573-8.