



# Eosinophilic gastroenteritis as a cause of gastrointestinal tract bleeding and protein-losing enteropathy

Gastrointestinal sistem kanaması ve protein kaybettiren enteropati nedeni olarak eozinofilik gastroenterit

Makbule Eren<sup>1</sup>, Nujin Uluğ<sup>2</sup>, Yusuf Aydemir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Child Health and Diseases, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey

## The known about this topic

Eosinophilic gastritis is an inflammatory disease characterized by eosinophilic infiltration of the gastrointestinal tract. Mucosal involvement is the most common type, and may lead to signs of iron deficiency anemia and malabsorption. Patients give a favourable response to 12-week diet treatment.

## Contribution of the study

Eosinophilic gastritis may be observed in all age groups. It may cause pseudomasses during mucosal involvement. It may lead to acute gastrointestinal bleeding creating a deep anemia and to protein losing enteropathy. Response to diet treatment is favourable, but 12 weeks may not be sufficient.

## Abstract

Eosinophilic gastroenteritis is an inflammatory disease characterized by pathologic eosinophilic infiltration of any portion of the gastrointestinal tract. Depending on the involved site and layer of eosinophilic infiltration, symptoms and signs are heterogeneous. This manuscript reports two patients who presented with acute upper gastrointestinal tract bleeding and protein-losing enteropathy signs, and were diagnosed as having eosinophilic gastroenteritis. Upper endoscopy revealed an appearance of mucosal pseudomass in both patients. Both patients achieved satisfactory clinical improvement with an elimination diet and proton pump inhibitor treatment.

**Keywords:** Endoscopy, eosinophilic enteropathy, hemorrhage, hypoproteinemia

## Öz

Eozinofilik gastroenterit gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünün eozinofilik infiltrasyonu ile belirgin enflamatuvar bir hastalıktır. Belirti ve bulguları eozinofilik infiltrasyonun derinliğine ve bölgesine bağlı olarak heterojendir. Bu makalede akut üst gastrointestinal sistem kanaması ve protein kaybettiren enteropati bulguları ile başvuran ve eozinofilik gastroenterit tanısı alan iki hasta sunulmuştur. Olguların her ikisinin de üst endoskopisinde mukozal yalancı kitle görünümeleri saptanmıştır. Her iki hasta da proton pompa inhibitörü ve eliminasyon diyeti tedavisine iyi klinik yanıt vermiştir.

**Anahtar sözcükler:** Endoskopi, eozinofilik enteropati, hipoproteinemi, kanama

**Cite this article as:** Eren M, Uluğ N, Aydemir Y. Eosinophilic gastroenteritis as a cause of gastrointestinal tract bleeding and protein-losing enteropathy. *Turk Pediatri Ars* 2020; 55(3): 299–303.

## Introduction

Eosinophilic gastroenteritis (EoG) is a rare inflammatory disease characterized by pathologic eosinophilic infiltration of any portion of the gastrointestinal tract, which is difficult to diagnose. Generally, there is a triggering factor

such as food or parasitic infestation. Irregular immune response developing against these factors predominates in the pathogenesis (1). The symptoms vary by the region affected and the layer of involvement in this region. The disease leads to a wide spectrum of clinical manifestations including nausea, vomiting, regurgitation, abdom-

**Corresponding Author/Sorumlu Yazar:** Makbule Eren E-mail/E-posta: makbule99@yahoo.com

**Received/Geliş Tarihi:** 10.06.2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 16.11.2018

©Copyright 2020 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

©Telif Hakkı 2020 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2018.48376

**OPEN ACCESS** This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



şişkinlik, disfaji, protein kaybettiren enteropati, gastrointestinal kanama, asit ve bağırsak obstrüksiyonu gibi farklı spektrumda klinik semptomlara neden olur (2). Teşhis için tek standart, endoskopi ve bu sırada alınan biyopsilerin hisopatolojik değerlendirmesinde bir büyük büyütme alanında (BBA) 20 ya da daha fazla eozinofil saptanmasıdır (3). Endoskopide normal mukozal görüntü olabileceği gibi, hiperemi, granülarite, ülserasyon, polip, psödotip ya da kitle görünümü veren nodüler lezyonlar görülebilir (4). Bu makalede akut gastrointestinal sistem kanaması ile gelip endoskopide yalnızca kitle görünümü olan ve eozinofilik gastroenterit tanısı alan iki hasta sunulmuştur. Her iki hastadan da onam alınmıştır.

### Olgu 1

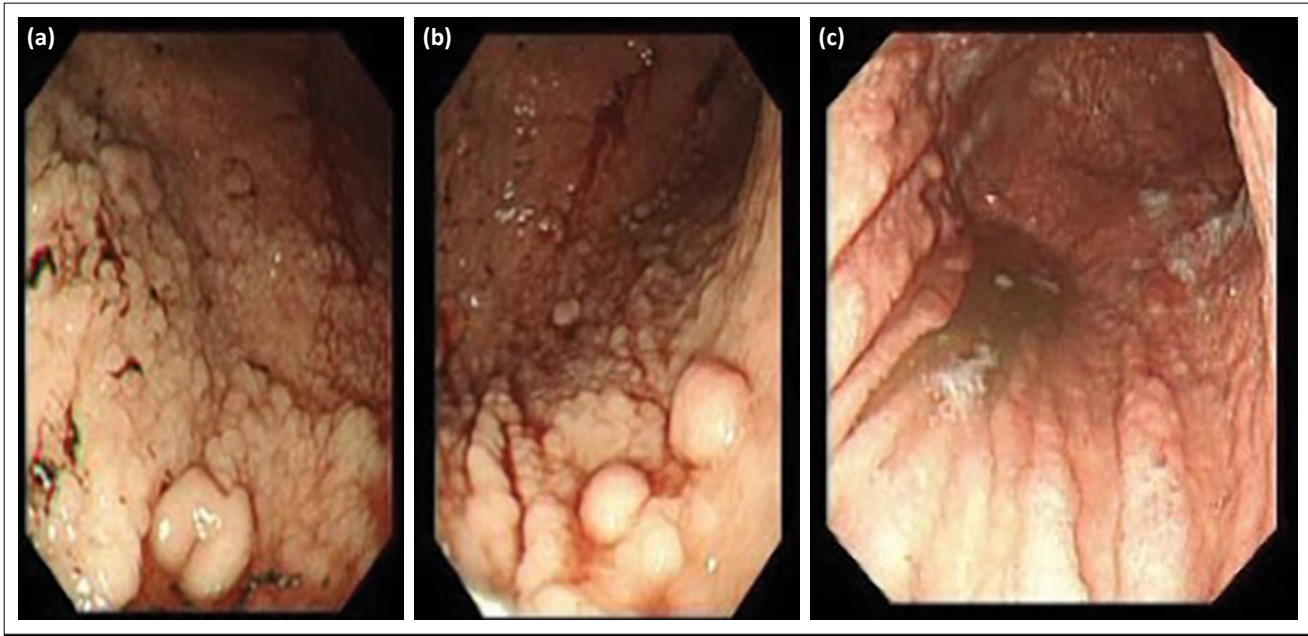
Serebral palsi tanılı perkütan endoskopik gastrotomi ve trakeostomi tüpü olan dokuz yaşında erkek hasta ateş, melena ve hematemez yakınması ile konsulte edildi. Öyküsünden çoklu anti epileptik tedavi aldığı, tekrarlayan kusma ve hematemez nedeniyle tetkik edilerek 20 gün önce endoskopi yapıldığı, özofajit, duodenum 1. ve 2. kısım bileşkesinde polipoid lezyonlar saptandığı, biyopsi sonuçlarının beklendiği öğrenildi. Fizik bakışında; vital bulguları ve antropometrik ölçümleri normaldi. Peristomal kan sızıntısı ya da yara yeri enfeksiyonu belirtisi yoktu. Laboratuvar tahlillerinde; beyaz küre (30 600  $\mu$ L), prokalsitonin (0,87 ng/mL), D-dimer (6,8 mg/L) Gamma Glutamil Transferaz (148 U/L) düzeylerinin yüksek; Total protein (5,7 g/dL), albümin (2,5 g / dL) değerlerinin düşük; trombosit (363 000  $\mu$ L), INR (1,3), PTZ (15 sn.), fibrinojen (240 mg/dL) ve diğer rutin biyokimyasal değerlerinin normal olduğu; kan kültüründe Streptococcus pneumonia ürettiği ve ertapenem (i.v) tedavisi başlandığı görüldü. Devam eden laboratuvar değerlendirmesinde başvuruda 10,2 g/dL olan hemoglobin değerinin izleminin üçüncü gününde 6,9 g/dL'ye kadar düştüğü gözlemlendi. İdrarda protein kaybı olmayan (spot idrar protein/kreatinin oranı: 0,39) hastaya protein kaybettiren enteropati ve kanama etiolojisine yönelik endoskopi ve kolonoskopi yapıldı. Kolonoskopisi normaldi. Üst endoskopisinde özofagusta özefajit, duodenum üçüncü kısmında beyaz eksuda plakları, genişlemiş laktiol olduğu düşünülen lezyonlar, bulbus ve duodenum ikinci kısım bileşkesinde lümene protrüde yüzeyi hiperemik papiller yapılar izlendi. Alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde kronik özofajit bulgularına ek olarak 80 /BBA eozinofilin görüldüğü kronik duodenit, çıkan ve inen kolonda 20/BBA eozinofilin görüldüğü kronik enflamasyon izlendi. Önceki endoskopisinde alınan duodenum biyopsilerinde de benzer şekilde, 90 /BBA eozinofilin görüldüğü, genişlemiş lenfatiklerin olduğu ve kronik aktif duodenit olarak raporlandığı tespit edildi. Eozinofilik gastroenterit tanısı konan hastanın etiolojisine yönelik bakılan total IgE düzeyi ve

eozinofili sayısı normaldi (sırasıyla 58,34 IU/ml ve (100  $\mu$ L). Besin spesifik Ig E' leri ve deri prik testi negatif idi. Hastanın almakta olduğu enteral ürünü yüksek protein ve orta zincirli yağ asiti de içeren peptit bazlı enteral solüsyona (Pediasure Peptide, Abbot) değiştirildi. Mevcut lansoprozol ve gaviscon tedavisine devam edildi. İzlemde gastrointestinal sistem kanaması tekrar etmeyen hastanın altı ay sonra yapılan endoskopisinde duodenumda daha önce izlenen kitle görünümünün kaybolduğu, histopatolojik olarak kronik özofajit bulgularının düzeldiği, duodenumdaki eozinofilik infiltrasyonun kaybolduğu ve enflamasyonun gerilediği görüldü.

### Olgu 2

On yedi yaşında erkek hasta acil servise 3–4 günden bu yana devam eden mide bulantısı, melena ve başvuru gününde başlayan kanlı kusma yakınması ile başvurdu. Öyküsünden üç ay önce anemi nedeniyle demir tedavisi başlandığı, polen, akar ve kedi tüyü alerjisinin olduğu öğrenildi. Fizik bakışında vital bulguları, antropometrik ölçümleri ve sistem bulguları normaldi. İlk hemogram incelemesinde hemoglobini 6,1 g/dL olan ve izlemde 4,9 mg/dL'ye kadar düşen hastanın diğer hemogram parametreleri (beyaz küre: 7200  $\mu$ L, trombosit: 201 000  $\mu$ L, absolu eozinofil sayısı: 200  $\mu$ L) normaldi. Laboratuvar tahlillerinde; serum demiri 24 ug/dL, Transferrin saturasyonu %6,9, Total demir bağlama kapasitesi 347 ug/dL, Ferritini 6,1 ng/mL, Vitamin B12'si 174 pg/mL, Folatı 3,4 ng/mL olan hastanın hipoproteinemi-hipoalbuminemi (Total protein: 5,1 g /dL, (N: 6–8,5 g/dL); Albümin: 3,1 g/dL, (N: 3,8–5,4 g/dL) haricinde diğer rutin biyokimyasal değerleri ve hemostaz bulguları normal sınırlardaydı. Dışkı parazit analizleri ve batin ultrasonografisi normaldi.

Uygun sıvı replasmanı, eritrosit transfüzyonu ve intravenöz omeprozol (2 mg/kg/gün i.v, bid) tedavisi sonrasında üst endoskopi ve kolonoskopi yapıldı. Mide korpus ve antrum mukozalarında yaygın nodüler yapıların olduğu ve bazı alanlarda bu nodüler yapıların üzeri normal mukozaya ile kaplı sınırları belirgin kitleler şeklinde olduğu görüldü (Şekil 1a, b). Duodenum normal olup terminal ileum nodülerdi. Lezyonlu ve lezyonsuz bölgelerden alınan biyopsilerin histopatolojik değerlendirmesinde; fundusta, korpusta ve antrumda aktivitesi hafif, kronisitesi orta şiddette eozinofilik lökositlerden zengin (30–50 eozinofil/BBA) gastrit ve fundusta lenfoid agregatlar görüldü. Terminal ileumda reaktif lenfoid hiperplazi, 40–45 eozinofil/BBA ve eozinofilik kriptit; kolonda tüm segmentlerde bazı alanlarda fokal aktivasyon gösteren eozinofilik infiltrattan zengin (40–60 eozinofil/BBA) kronik iltihabi süreç ve reaktif lenfoid hiperplazi izlendi. Dışkıda parazit incelemeleri negatif gelen hastaya EoG tanısı kondu. Gıda alerjen deri prick testi normal ancak süt spesifik IgE



**Şekil 1. (a) Midede nodüler lezyonlar. (b) Midede kitle görünümü veren nodüler lezyonlar. (c) Tedavi sonrası korpoantral bileşke ve foldlarda kalınlaşma**

düzeyi pozitif olan hastaya inek sütü eliminasyon diyeti başlandı. Diyetin üçüncü ayında hemoglobin değeri 15,5 g/dL'ye kadar yükselen hastanın yapılan kontrol endoskopisinde gastrik foldlarda kalınlaşma ve bir önceki endoskopideki lezyonlarda belirgin gerileme izlendi (Şekil 1c). Ancak histopatolojik olarak eozinofilik infiltrasyonda belirgin regresyon olmadığı (30–60 eozinofil/BBA) görüldü.

### Tartışma

Eozinofilik gastroenterit daha çok çocuk yaş grubunun hastalığı olmakla beraber her yaşta görülebilir. Burada 17 ve dokuz yaşında üst gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran iki hasta sunulmuştur. Eozinofilik infiltrasyonun en sık görüldüğü bölgeler gastrik antrum (%100), özofagus (%60), proksimal ince bağırsak (%79) ve gastrik korpus (%52) olarak bildirilmiştir (5). Bizim hastalarımızdan birinde sadece ince bağırsak ve kolon infiltrasyonu görülürken diğerinde bu bölgelere ek olarak mide korpus ve antrumda da infiltrasyon saptanmıştır. Olguların %45–65'inde; kendisinde ya da ailesinde atopi öyküsü vardır (5, 6). Patogeneizde IgE bağımlı olan ve olmayan TH2 hücre aracılı gecikmiş alerjik mekanizmalar görülür. Eotaksin, integrin, Interleukin (IL)-5, IL-3, IL-4, IL-13, lökotrienler ve TNF alfa bu reaksiyonda rol alan mediatörlerdir (1).

Hastaların belirtileri gastrointestinal sistemin etkilendiği bölgeye ve eozinofilik infiltrasyonun derinliğine bağlı olarak değişir. Üç tip tanımlanmıştır (7). Mukozal tutulum en sık görülen tip (%25–100) olup demir eksikliği anemisi, malabsorbsiyon, protein kaybettiren enteropati ile birlikte görülebilir. Bizim her iki hastamızda da mukozal

tutulmuştu ve protein kaybettiren enteropati gelişmişti. Musküler tutulum ikinci en sık görülen (%13–70) tip olup bağırsak duvar kalınlaşması, intestinal obstrüksiyon semptomlarına yol açar. Subserozal tutulum en az görülen (%12–40) tiptir ve plevral efüzyon, peritonit, perforasyona neden olabilir. Olguların %54'ünde kronik anemi bildirilmiştir (2). Bizim de hastalarımızdan birinde kronik anemi vardı. Hematokezya %25 ve akut gastrointestinal sistem kanaması %14 oranında bildirilmiştir (2, 6). Bizim olgularımızdan biri duodenumdan diğeri mideden akut kanama semptomu ile başvurmuştu.

Tanıda sindirim sisteminin eozinofilik infiltrasyonuna sebep olan diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Serozal tutulumda daha belirgin olacak şekilde olguların %20–80'inde periferik eozinofili, %25'inde sedimantasyonda ve %75'inde IgE'de yükseklik bildirilmiştir (5). Parasentezde asit sıvısında eozinofili saptanabilir. Olgularımızın hiçbirinde periferik eozinofili saptanmadı. Birinde IgE düzeyine bakıldı ve normal olduğu görüldü. Tanıda ayrıca baryumlu grafiler, abdominal ultrasonografi yardımcı olabilir. Endoskopik değerlendirme ve histopatolojik inceleme oldukça önemlidir. Yamalı tutulum olabileceğinden normal ve anormal mukozadan en az 5–6 olacak şekilde çoklu biyopsi alınması önerilir. Bizim olgularımızın her ikisinde de kolon mukozaları endoskopik olarak normal gözlenmesine rağmen histopatolojik olarak hastalık vardı. Mukozal hastalığı olanlarda biyopsiler en az %70 oranında tanı olanağı sağlar (5). Mukozal tutulum olmadan sadece musküler ya da serozal tutulum olanlarda endoskopi ve biyopsiler normal olabilir. Bu durumda

laparotomi ve tam kat biyopsi gerekebilir. Histopatolojik incelemede lamina propria da 20/BBA'dan fazla eozinofil izlenmesi tanı için anlamlıdır. Lokalize eozinofilik infiltratlar, kript hiperplazisi, eozinofilik kriptit, epiteliyal hücre nekrozu ve villöz atrofi görülebilecek diğer patolojilerdir. Ayırıcı tanıda paraziter enfestasyonlar, Hipereozinofilik sendrom, enflamatuvar bağırsak hastalığı, Churg-Strauss sendromu, poliarteritis nodoza, H. pylori enfeksiyonu gibi diğer eozinofili nedenleri düşünülmelidir (5).

Hastalık davranışına göre “kronik-mukozal, muskuler-relapsing ve serozal-nonrelapsing olarak sınıflanmıştır (1). Spontan remisyon %30–40 olarak bildirilmiştir (5). Interleukin-4 ve IL-13 inhibisyonu yapması nedeniyle tedavide proton pompa inhibitörü önerilir (8). Biz de iki hastamıza da proton pompa inhibitör tedavisi uyguladık. Alerjen gıda belli ise spesifik eliminasyon, belli değil ise ampirik eliminasyon ya da elemental diyet verilir. Diyet ile klinik ve histopatolojik yanıt her zaman korele değildir. Klinik yanıt %80'e varan oranlarda bildirilmiştir (5, 9). Semptomların, histopatolojik olarak eozinofilinin ve varsa periferik eozinofilinin %50 azalması diyet tedavisine yanıt olarak değerlendirilir. Bizim birinci olgumuzda tetikleyici bir alerjen gösterilemedi. Buna rağmen zaten gastrotomi ile beslenen hastanın mevcut enteral ürünü, proteini hidrolize ve daha az alerjen olan bir ürün ile değiştirildikten sonra klinik ve histopatolojik cevap alındı. İkinci olguda ise alerjen süt protein olarak saptandı. Uygun süre süt eliminasyonu ile klinik ve endoskopik yanıt görüldü ancak istenilen histopatolojik yanıt elde edilemedi. Bunun nedeni diyet süresinin kısa olması olabilir. Uygulanacak eliminasyonun süresi ortalama 12 hafta olarak bildirilmiştir. Ancak bu süre bizim hastamızda yeterli olmamıştır (5). Bir diğer nedeni de hastada saptanmış olan diğer inhaler alerjenler olabilir. İnhaler alerjenlerin de gastrointestinal sistemde eozinofilik inflamasyona neden olabileceği bilinmektedir (10).

Diyete genelde iyi yanıt alınır. Ancak özellikle mukozal tutulumu olan hastaların %21'i artan ve azalan semptomlar ile belirgin kronik persistan hastalık seyrini gösterir. Diyete yanıtız olgularda budesonide ya da prednizolon gibi sistemik steroidler önerilir. Bu tedavi yöntemleri ile klinik cevap %90 oranında bildirilmiştir. Dirençli olgularda mepolizumap (anti-IL-5) ve omalizumap (anti Ig E) gibi değişik tedavi şekilleri ile ilgili yayınlar vardır (5).

En sık relaps muskuler tipte olurken (%37) serozal tipte relaps daha enderdir (1). Ayrıca genç hastalarda ya da absolu eozinofil sayısı >1 500 µL olanlarda relaps oranı %60–80 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda uzun süre budesonide ya da montelukast (selektif lökotrien antagonist) tedavilerine gereksinim duyulabilir. Relaps ya da

tedaviye dirençli olgularda azatioprin, steroid kullanımını azaltmak amacı ile kullanılabilir (5).

Sonuç olarak, EoG ender olmasına rağmen gastrointestinal sistem kanaması ile gelen, endoskopisinde yalancı kitle görüntüsü olan ya da kronik anemi, protein kaybettiren enteropati bulgusu olan her yaş grubu hastada düşünülmelidir. Tanı için endoskopi altın standart olup normal ve anormal görülen mukozadan çoklu biyopsiler alınmalıdır. Proton pompa inhibitörü ve uygun süre diyet eliminasyonu ilk uygulanacak tedaviler olup yüksek oranda klinik remisyon sağlarlar.

**Hasta Onamı:** Bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - M.E., Y.A.; Tasarım - M.E., N.U.; Denetleme - M.E.; Malzemeler - M.E., Y.A., N.U.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.E., Y.A., N.U.; Analiz ve/veya Yorum - M.E., N.U.; Literatür Taraması - M.E., N.U.; Yazıyı Yazan - M.E., N.U.; Eleştirel İnceleme - M.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Informed Consent:** Informed consent has been taken.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - M.E., Y.A.; Design - M.E., N.U.; Supervision - M.E.; Materials - M.E., Y.A., N.U.; Data Collection and/or Processing - M.E., Y.A., N.U.; Analysis and/or Interpretation - M.E., N.U.; Literature Review - M.E., N.U.; Writing - M.E., N.U.; Critical Review - M.E.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## References

1. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 950–6.e1.
2. Choi JS, Choi SJ, Lee KJ, et al. Clinical Manifestations and Treatment Outcomes of Eosinophilic Gastroenteritis in Children. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2015; 18: 253–60.
3. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. Curr Allergy Asthma Rep 2015; 15: 58.
4. Chegade M, Sicherer SH, Magid MS, Rosenberg HK, Morotti RA. Multiple exudative ulcers and pseudopolyp-

- ps in allergic eosinophilic gastroenteritis that responded to dietary therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 354–57.
5. Abou Rached A, El Hajj W. Eosinophilic gastroenteritis: Approach to diagnosis and management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 513–23.
  6. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 36–42.
  7. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 299–319.
  8. Yamada Y, Toki F, Yamamoto H, Nishi A, Kato M. Proton pump inhibitor treatment decreased duodenal and esophageal eosinophilia in a case of eosinophilic gastroenteritis. *Allergol Int* 2015; 64: S83–5.
  9. Lucendo AJ, Serrano-Montalbán B, Arias Á, Redondo O, Tenias JM. Efficacy of Dietary Treatment for Inducing Disease Remission in Eosinophilic Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 56–64.
  10. Sugnanam KK, Collins JT, Smith PK, et al. Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2007; 62: 1257–60.