

Skvamöz hücreli karsinomla karışan doksisisikline bağlı özefajit

Dr. Beyhan Demirhan* Dr. Hüseyin Üstün* Dr. Fatih Hilmioğlu**

ÖZET

Üriner enfeksiyon nedeniyle Doksisisiklin kapsül alan 37 yaşındaki kadın hastada, endoskopide özefagusta sirküler tarzda ülser saptandı. Biyopside yüzey epitelinde displazi, eksuda kitlesi içinde çok katlı yassı epitel adaları ve stromada atipik görünümde hücreler izlendi. Skvamöz hücreli karsinom ile özefagiyal ülser arasında ayırıcı tanı zorunluluğu doğdu. Hastanın kliniği ve özefagus biyopsilerindeki genel yanıtıcı faktörler gözönünde bulundurularak, hastaya özefagiyal ülser tanısı konulup tedavi edildi.

Bu çalışmada doksisisikline bağlı özefajitler ve histopatolojik ayırıcı tanı tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Doksisisikline bağlı özefajit, biyopsi, skuamöz hücreli karsinom

GİRİŞ

İlaç alımına bağlı özefajitler ilk defa 1970'li yıllarda tanımlanmıştır.¹ 1987 yılına kadar İngilizce literatürde 127 olgu bildirilmiştir.² "Pill-induced" özefajit olarak da adlandırılan ilaç alımına bağlı özefagus zedelenmelerine yol açan ilaçların başında emepronium bromid, tetrasiklin ve türevleri, potasyum klorid ve kinidin gelmektedir (olguların %89'unda). Kalan lezyonlarda ise 14 farklı ilaç bildirilmektedir.²

Alınan ilacın aşağıdaki faktörlerden biri nedeniyle özefagus mukozasına takılıp, uzun süre mukoza ile teması sonucu akut iltihap ve ülser neden olduğu bilinmektedir: a-) Özefagusta darlık, karsinom veya genişlemiş sol atrium basısı, b-) Motilite bozuklukları, c-) Sağlıklı kişilerde susuz veya yatar pozisyonda ilacın alınması.^{3,4,5,6,7,8}

Doksisisiklin, Klotetrasiklinin semisentetik bir türevidir. Oral dozun %95'i emilir.⁹ Doksisisiklinin sudaki eriyiği asit PH'da (2.6-3.0) olup direkt olarak özefagus mukozasını tahriş etmektedir.^{10,11} Ayrıca doksisisiklin mukozal yenilenmeyi protein sentezini azaltma yoluyla engellemektedir.¹¹

Bu çalışmada 35 yaşındaki kadın hastada doksisisikline bağlı olarak oluşan özefajitte, biyopsi materyalinde skuamöz hücreli karsinoma benzer morfoloji izlendi. Literatürde özefagusun inflamasyonlarının bir çok yanıtıcı

SUMMARY

35 years old female patient had esophageal ulcer because of taking doxycycline capsules. Pathologic examination of the biopsy specimen revealed epithelial dysplasia, regenerative epithelium under the fibrinopurulent exudate which suggesting invasion and atypical cells in the stroma. It was necessary to differentiate esophagitis from squamous cell carcinoma. The patient was treated with fomatidin and antacids and her symptoms resolved in ten days.

In this paper we discuss doxycycline-induced esophagitis, their histopathological findings and differential diagnosis.

Key Words: Doxycycline-induced esophagitis, biopsy, squamous cell carcinoma

faktör nedeniyle skuamöz hücreli karsinomla karışabileceği bildirilmektedir.¹² Ancak literatür taramalarımızda skuamöz hücreli karsinomla karışan doksisisikline bağlı özefajit saptayamadık. Bu açıdan olgunun tartışılmasını gerekli gördük.

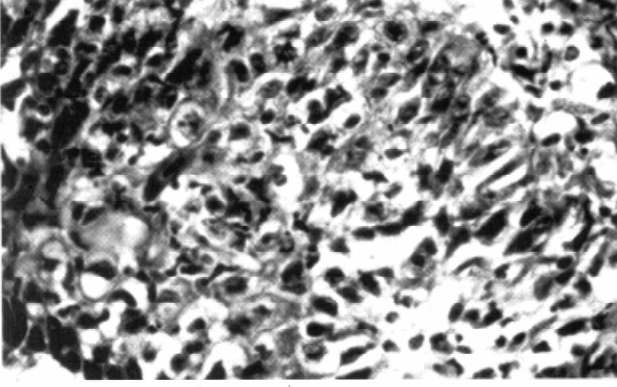
OLGU SUNUMU

35 yaşında kadın hasta katı ve sıvı gıdalara karşı yutma gücünü ve retrosternal ağrı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Başvurusundan üç gün önce üriner enfeksiyon nedeniyle doksisisiklin kapsül almaya başlamış. İlaç aldıktan 1,5 saat sonra yutkunurken yanma hissi başlamış ve şikayetleri giderek artmış.

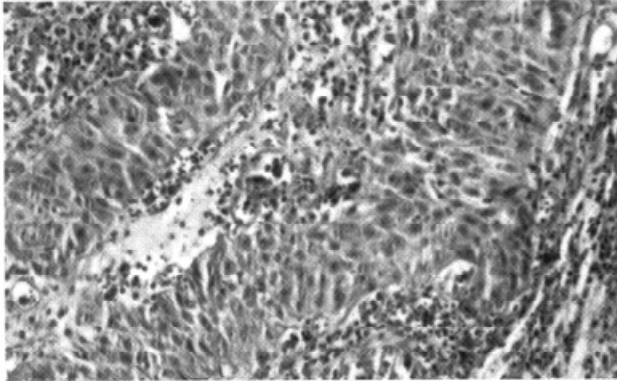
Fizik muayenesi normal olan hastanın endoskopisinde, özefagusta kesici dişlerden itibaren 29 cm ile 36. cm'ler arasında sirküler tarzda mukozayı kaplayan ülser saptandı. Biyopsi alındı. Biyopsi materyalinde oryantasyonu tam olmayan yüzeyel özefagus mukoza örnekleri izlendi. Mukozada yüzeyinde eksuda içeren, stromada yoğun akut iltihabi hücre infiltrasyonu ve belirgin damar proliferasyonu ile karakterli ülser görüldü. Ülsere komşu yüzey epitelinde displastik değişiklikler dikkati çekti (Resim 1). Eksuda kitlesi içinde stromal invazyon izlenimi veren skuamöz hücre kordonları görüldü (Resim 2). Stromada damar komşuluğu olmayan büyük nükleuslu, hücresel atipi içeren hücreler saptandı (Resim 3). Bu morfolojik bulgular nedeniyle olguda skuamöz hücreli karsi-

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD

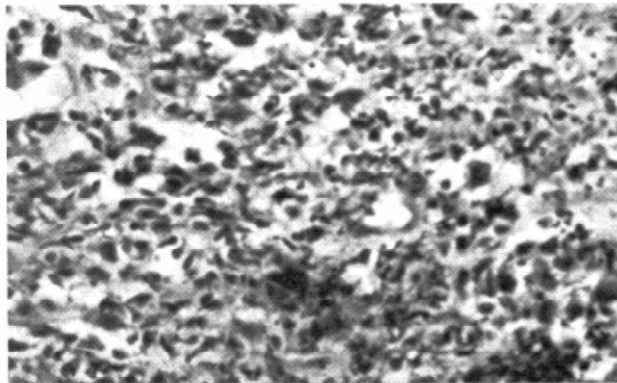
** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ABD



Resim 1: Ülser kenarında displastik değişiklikler gösteren skuamöz epitel.



Resim 2: Eksuda kitlesi içinde skuamöz epitel kordonları.



Resim 3: Stromadaki atipik görünümde hücreler.

nomla özefagiyal ülser arasında ayırıcı tanı yapmak zorunluluğu doğdu. Stromal büyük nükleuslu, atipik görünümde hücreler nedeniyle sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu araştırıldı. CMV Ig M antikoru (Organon) pozitif olarak saptandı, aktif enfeksiyon kabul edildi.

Hastanın kliniği ve özefagus biyopsilerinde konservatif davranılmasının doğru olacağı düşünülerek hasta, aktif CMV enfeksiyonu ile beraber doksisisikline bağlı özefajit olarak kabul edildi.

Famotidin ve antiasit tedavisi verildi. 10 günlük tedaviden sonra yapılan endoskopisinde özefagustaki lezyo-

nun tamamen iyileşmiş olduğu görüldü. Hasta 6 ay sonraki kontrolünde sağlıklı bulundu.

TARTIŞMA

Özefagusun skuamöz hücreli karsinomları genellikle 50 yaş üzerinde ortaya çıkan neoplazilerdir. Çevresel ve beslenmeyle ilgili faktörlerin sinerjistik etki gösterdikleri multifaktöryel gelişimli kanserlerdendir. Patogenezinde Aspergillusla kontamine yiyecekler, nitrit ve nitrozaminlerden zengin beslenme, bazı metal ve vitamin eksiklikleri, alkol ve sigara içimi iyi tanımlanmış bazı faktörlerdir.^{12,13}

Çok çeşitli nedenlerle klinik olarak belirgin özefajitler görülmektedir. Bunların başında refluks özefajitleri, alkol, koroziv asit veya alkollü maddelerin alımı, uzamış gastrik intübasyon, mantar hastalıkları gelmektedir. Daha az sayılarda da bazı ilaçların alımı sırasında oluşan özefajitler izlenmektedir.^{12,13}

Antibiyotiğe bağlı özefajitler diğer özefajitlerden daha genç yaşta görülmektedir. Doksisisikline bağlı özefajitler de daha çok kadınlarda izlenmektedir.²

Önceden sağlıklı olan genç kadın hastanın şikayetleri doksisisiklin alımı sırasında ortaya çıkmıştır. Fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri normal olarak bulunmuştur. Hastada özefagusta darlık, genişlemiş sol atrium gibi organik bir patoloji mevcut değildir. Yine ilacın özefagusta kalış süresini artıracak akalazya gibi motilite bozukluğu da bulunmamaktadır. Bu nedenle ekarte edildiğinde; ilacın özefagusa takılıp direk mukoza ile temasının nedeninin az miktarda sıvı ile -veya susuz- yatar pozisyonda ilacın alımı olduğu düşünülmektedir. Öykü de bu olasılığı desteklemektedir.

İlaca bağlı özefajitler içinde doksisisiklinle olan özefajitlerin mekanizması diğerlerine oranla daha iyi bilinmemektedir. Direkt mukozal zedelenmede birinci faktörün asidik PH olduğu gösterilmiştir.^{10,11} Ayrıca ilacın epitelyal hücrelerde birikme eğilimi ve in vitro gösterilen hemolitik etkisi ülserojen etkiyi açıklamaktadır.^{10,11,14}

Klinisyenlerin çoğu için özefajitlerde biyopsinin değeri tartışmalıdır. Klinik ve endoskopik bulguları özefajitle uyumlu olguların çoğunda patoloji laboratuvarından normal mukoza tanısı gelmektedir. Bunun nedenleri arasında; a-) erken özefajitlerde lezyonun fokal dağılımının olması, b-) dokuların ufak ve yüzeysel olması biyopsinin forseps artefaktı içermesi, c-) özefagus mukoza spesmenlerinde oryantasyon sorununun olması, gösterilmektedir.¹²

Bunların dışında, özellikle ülserlerle giden özefajitlerde histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinomdan ayırıcı tanı gerekebilmektedir. Ülseri çevreleyen çok katlı yassı epiteldeki rejenerasyon "overdiagnosis"e neden olabilmektedir. Oriantasyon problemi olan olgularda eksuda altındaki rejenerasyon epitel adaları, karsinom invazyonu olarak yorumlanabilir. Ayrıca stromadaki artmış damar

proliferasyonu ve son derece aktif damar endoteli malignite görünümü veren morfolojik bulgulardır.¹² Bizim olgumuzda bu yanıtıcı faktörlerden hepsi mevcuttu.

Bu olgudan sonra gastroenteroloji kliniğimizde altı doksisisikline-bağlı özefajit olgusu daha saptadık. Biyopsi-

lerinde akut iltihabi olay ve bir kısmında ülser izlendi.

Sonuç olarak, doksisisikline bağli özefajitlerin skumöz hücreli karsinomla karışabileceği ve özefagus biyopsilerinde konservatif davranmanın doğru olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

- 1 Pemberton J. Oesophageal obstruction and ulceration caused by oral potassium therapy. *Br Heart J* 1970; 32: 267-268.
- 2 The ACG Committee on FDA-Related Matters With Primary Authorship by S. Bott, C Prakash, R W Mc Callum, GI drug column. Medication-induced esophageal injury: survey of the literature. *Am J Gastroenterol* 1987; 82 (8): 758-763
- 3 Doman DB, Ginsberg AL. The hazard of drug-induced esophagitis. *Hosp Pract* 1981; 16: 17-25.
- 4 Evans KT, Roberts GM. Where do all the tablets go? *Lancet* 1976; 2: 1237-1239
- 5 Hey H, Jorgensen F, Sorensen et al. Oesophageal transit of six commonly used tablets and capsules. *Br Med J* 1982; 285: 717-719
- 6 Teplick J G, Teplick SK, Ominsky SH et al. Esophagitis caused by oral medication. *Radiology* 1980; 134: 23-25
- 7 Rosenthal T, Ador R, Militioni S: Esophageal ulceration and oral potassium chloride ingestion. *Chest* 1974; 65: 463-465.
- 8 Walta DC, Giddens JD, Johnson CF et al. Localized proximal esophagitis secondary to ascorbic acid ingestion and esophageal motor disorder. *Gastroenterology* 1976; 70: 766-769.
- 9 Sonde MA, Mondell GL. Antimicrobial agents In Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. Macmillan Co. New York, 1987, 52: 1170-1179.
- 10 Amendola MA, Spera TD. Doxycycline-induced esophagitis. *JAMA* 1985; 253 (7): 1005-1011
- 11 Mason SJ, O'Mearan TF. Drug-induced esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3: 115-120.
- 12 Enterline H, Thompson J. Pathology of the Esophagus. New York: Springer Verlag, 1984, 73-99
- 13 Doyal Y. De Lellis RA. Esophagus In Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Editors Robbins Pathologic Basis of Disease, 4th Ed. Philadelphia: Saunders, 1989, 855-837.
- 14 Delpre G, Kadish V. More on esophageal ulcerations due to tetracycline and doxycycline therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1981; 27: 108-109.