

Nötropenik Enterokolit

Neutropenic Enterocolitis

Serkan Öncü

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Özet

İmmünoşüprese hastalarda gelişebilen ve mortalitesi oldukça yüksek olabilen sendromlardan biri nötropenik enterokolit (NE)'tir. Başlıca bulguları ateş ve karın ağrısı olan bu tablo, çoğunlukla kullanılan sitotoksik ajanların barsak mukozasında oluşturduğu hasar sonrasında gelişmektedir. Barsak florasında bulunan aerop ve anaerop bakteriler dışında fungusların da etken olabildiği bu sendromda erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Klinik bulgular dışında ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide gözlenen değişiklikler tanıda yardımcıdır. En çok tutulan barsak segmenti olan çekumda duvar kalınlığının 4 mm'den fazla olması tanı lehine yorumlanmalıdır. NE tanısı konulan hastaya destek tedavisiyle birlikte olası etkenleri kapsayacak spektrumda antibiyotik başlanmalıdır. Barsak perforasyonu gelişen, kontrolsüz kanaması olan ve klinik olarak kötüleşen hastalarda cerrahi müdahale düşünülmelidir. *Klimik Dergisi 2009; 22(3): 75-8.*

Anahtar Sözcükler: Nötropeni, enterokolit, tiflit.

Abstract

Neutropenic enterocolitis, which has very high mortality, is one of the syndromes that may develop in immunocompromised patients. This syndrome usually develops after the usage of cytotoxic drugs and the main symptoms are fever and abdominal pain. Other than aerobic and anaerobic inhabitant bacteria of the intestine, fungi may also be the etiologic agent in this syndrome. Clinical findings, ultrasound and computed tomography are used for diagnosis. Caecum is the most involved intestinal segment and the wall thickness greater than 4 mm should be interpreted as diagnostic sign. Supporting therapy and broad spectrum antibiotics that covers possible pathogens should be started for neutropenic enterocolitis. Surgery should be considered in patients with clinical deterioration, perforation and uncontrolled hemorrhage. *Klimik Dergisi 2009; 22(3): 75-8.*

Key Words: Neutropenia, enterocolitis, typhlitis.

Giriş

Son yıllarda tıptaki hızlı gelişmelere rağmen malign hastalıklar ve bunlara bağlı gelişen komplikasyonlara halen oldukça sık rastlanmaktadır. Malign hastalıkların seyrinde görülebilen bu komplikasyonlar primer hastalığın kendisine bağlı gelişebileceği gibi, tedavi amaçlı sitotoksik ilaç kullanımı sonrasında da ortaya çıkabilmektedir (1,2). Nötropenik enterokolit (NE), gelişebilen komplikasyonlardan bir tanesi olup başlıca çekum olmak üzere ince ve kalınbarsakların transmural inflamasyonu ile karakterize klinik bir sendromdur. NE dışında 'tiflit', 'nekrotizan enterokolit' ve 'ileoçekal sendrom' olarak adlandırılmış olan bu sendrom erken ve etkili şekilde tedavi edilmediği durumlarda oldukça mortal seyredebilen akut bir tablodur (3). Önceleri, hematolojik malignitesi olan çocuklarda daha sık karşılaşılan bir komplikasyon

olarak değerlendirilen bu sendromun erişkin hastaları da etkileyebildiği gösterilmiştir (4). Bu nedenle, tüm yaş gruplarında, immün sistemi baskılayan ve tedavisinde sitotoksik ilaç kullanımı söz konusu olan hastalıkların seyrinde görülebilecek bu sendromun tanınması ve tedavi yaklaşımlarının bilinmesi önemlidir.

Epidemiyoloji ve Mortalite

NE'nin gerçek sıklığı konusundaki veriler yetersizdir. İmmünoşüprese hastalarda benzer klinik tablolara yol açabilen birçok hastalığa rastlanabilmesi ve NE seyrinde saptanabilen bulguların nonspesifik olması gerçek tanı konusunda sıkıntılar ortaya çıkarabilmektedir. NE sıklığını araştıran çalışmalarda, çocuk yaşta hastalarda saptanan sıklık erişkin yaşlardakine kıyasla daha yüksek olarak bildirilmiştir (5). Tüm çalışmalar ve derlemeler

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Serkan Öncü, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
Tel./Phone: +90 256 444 12 56 Faks/Fax: +90 256 214 64 95 E-posta/E-mail: soncu@adu.edu.tr

dikkate alındığında NE tanı sıklığının farklı hasta gruplarında %5 ile %33 arasında bildirildiği görülmektedir (6,7). Benzer şekilde, bildirilen mortalite hızlarının da farklı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, genel olarak ele alındığında NE'ye bağlı ortalama mortalite oranının oldukça yüksek olduğu (>%50) görülmektedir (8).

Patogenez

Baskılanmış immünite ve kullanılan sitotoksik ilaçlar patogenezden başlıca sorumlu nedenler olmakla birlikte bu konuda halen kör noktalar bulunmaktadır. Mevcut bilgilerin ışığında, barsak mukozasında oluşan hasarın sendromun gelişmesindeki kritik basamak olduğu söylenebilir (9). Çoğunlukla primer hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı gelişen bu durum kimi zaman ilaç kullanımına bağlı olmaksızın primer hastalığın kendisine ya da gelişen nötropeniye bağlı olarak görülebilmektedir (10). Mukoza hasarı, florada bulunan mikroorganizmaların barsak duvarına invazyonunu kolaylaştırır. Mikroorganizmalar, oluşturdukları toksinlerin de yardımıyla, barsak duvarında nekroz, hemoraji ve perforasyon oluşturabilmektedirler (10). Bu tip hastalarda tedavi amaçlı kullanılabilen diğer ilaçların (antibiyotik, steroid vb.) barsak florasında yaptıkları değişikliklerle bu oluşuma katkıda buldukları bilinmektedir. Hastanın immün sisteminin baskılanmış olması tüm bu süreci kolaylaştırmaktadır (8). NE birçok barsak bölgesini tutabilmekle birlikte, distansiyon eğilimi nedeniyle dolaşımın bozulabileceği çekum en çok tutulan barsak segmentidir (11).

Etyoloji

Barsak ve özellikle kolon florasında bulunan mikroorganizmalar etyolojiden sorumlu ajanlardır. Birden fazla mikroorganizma infeksiyon nedeni olarak saptanabilmektedir. Barsak florasının çoğunluğunu oluşturan Gram-negatif çomaklar etken olarak başı çekmektedir (12). *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. gibi enterik çomakların dışında nötropenik hastalarda saptanabilen patojenler arasında olan *Pseudomonas* spp. ve benzeri fırsatçı Gram-negatif bakteriler olası etkenler arasında düşünülmelidir (4). Anaerob bakteriler etyolojide başı çeken diğer bir bakteri grubudur. Bu grup bakteriler içerisinde bulunan *Clostridium septicum*'un önemi son yıllarda ön plana çıkmıştır (13). Malignitesi nedeniyle kemoterapi alan hastalarda bakteriyemi yapabilen bu bakteri aynı zamanda nekrotizan yumuşak doku infeksiyonlarına neden olabilmektedir. Daha seyrek olmakla birlikte enterokok, viridans streptokoklar ve *Staphylococcus aureus* gibi Gram-pozitif kokların etken profili içerisinde olduğu bilinmektedir (12). Ağır mukoziti olan veya kinolon grubu antibiyotikleri profilaksi amaçlı kullanan hastalarda Gram-pozitif koklara bağlı infeksiyon riski önemli ölçüde artmaktadır. Antibiyotik ve steroid gibi barsak florasını değiştiren ilaçların kullanımına bağlı olarak mantarlar NE'de sık rastlanabilen diğer patojenlerdir (14).

Klinik Bulgular

Semptomlar genellikle kemoterapiden yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkmaktadır. NE'ye ait klinik bulgular başlamadan önce hastaların önemli kısmında oral ve faringeal mukozit gelişmektedir (15). Ateş ve karın ağrısı, ayırıcı tanıda

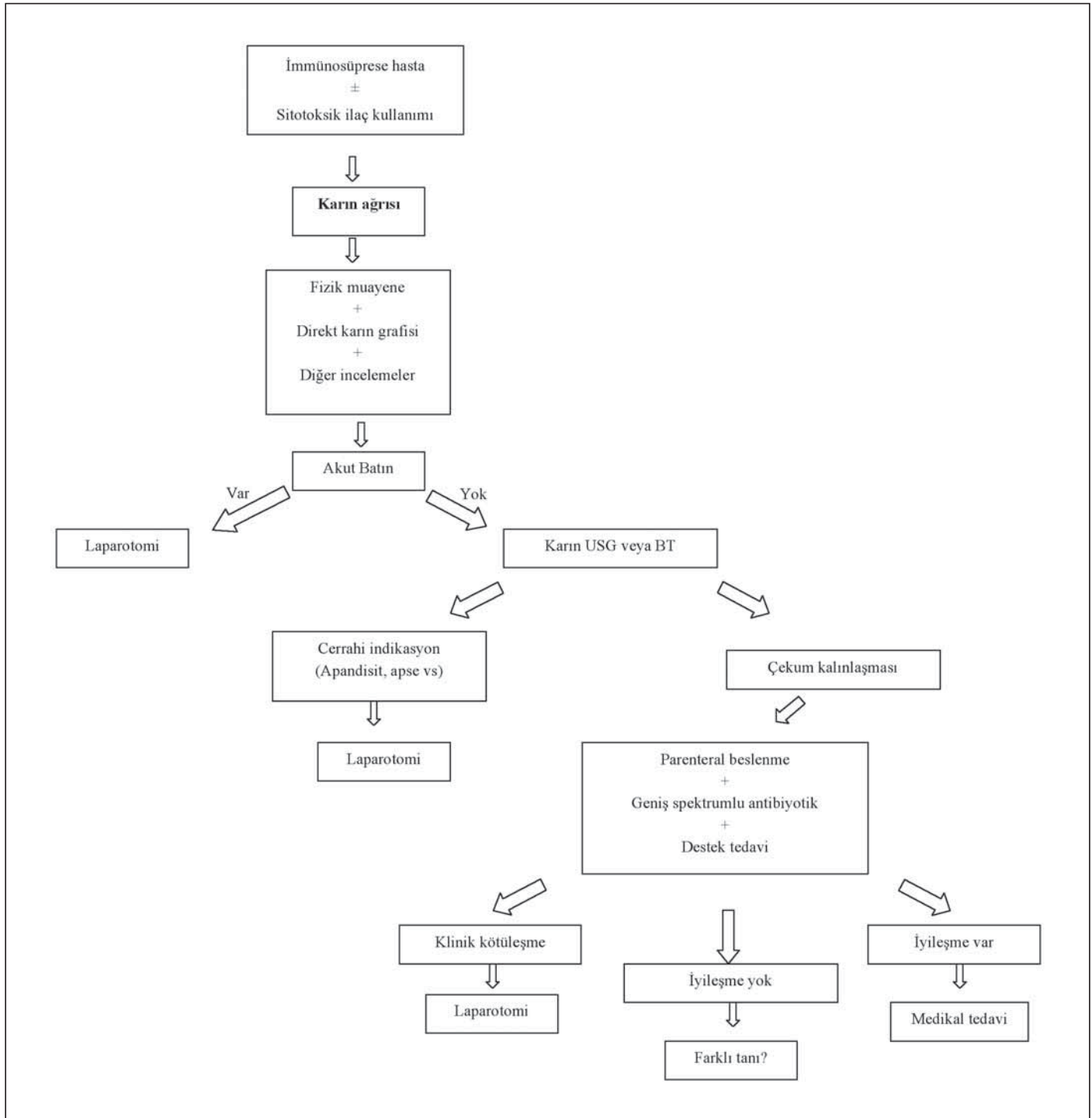
NE'yi öncelikli düşündürmesi gereken semptomlardır. Ağrı çoğunlukla karın sağ alt kadranda lokalizedir. Akut apandisit andıran bu sendromda bulantı, kusma, karında distansiyon ve kanlı da olabilen ishal saptanabilen diğer bulgulardır. Perforasyon varlığına göre tabloya peritonit bulguları eşlik edebilir (16-19).

Tanı

NE ile benzeşen birçok hastalık olduğundan diğer olası tanılar dışlanmalıdır. Psödomembranöz kolit, akut apandisit, iskemik kolit, mezenterik lenfadenit, inflamatuvar barsak hastalığı ve infeksiyöz kolit bunlardan birkaçıdır. Kural olmamakla beraber NE'li hastaların önemli bir kısmı ağır nötropenik (< 500 mm³)'tir (6). Kan kültürleri dışında, ishalin eşlik ettiği durumlarda diğer infeksiyöz kolit nedenlerini dışlamak adına dışkı kültürü yapılmalıdır. İmmüno-suprese ve barsak florası bozulmuş hastalarda sıkça rastlanan bir etken olan *Clostridium difficile* infeksiyonu dışkıda toksinler bakılarak araştırılmalıdır. Klinik bulgular dışında radyolojik görüntüleme tanı konusunda destekleyicidir. Direkt grafi, nonspesifik bulguları ile NE tanısında çoğunlukla yarırsızdır (17). Ultrasonografi (USG), tanı ve takip konusunda sağladığı olanaklar ile yararlı ve ucuz bir incelemedir. NE tanılı bir hastada saptanabilecek barsak duvar kalınlaşması, dilate çekum, karın sağ alt kadranda inflamatuvar kitle, pericekal sıvı ve yumuşak doku inflamasyonu bulguları USG ile gösterilebilmektedir (20). Günümüzde, görüntüleme konusundaki duyarlılığı nedeniyle, bilgisayarlı tomografi (BT) seçkin görüntüleme yöntemidir (17). NE seyirinde görülebilecek tüm radyolojik bulguları BT ile, diğer incelemelere kıyasla, saptamak çok daha olası ve kolaydır. Barsak duvar kalınlığının tanı ve prognoz konusunda kritik öneme sahip olduğunu destekleyen bulgu ve görüşler bulunmaktadır. Buna göre USG veya BT'de duvar kalınlığının 4 mm'den fazla olması NE lehine yorumlanmalıdır (20). Ayrıca duvar kalınlığı ile mortalite arasında orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (21). Hem tanı hem de prognoz konusunda değeri olduğu düşünülen bu incelemenin bir tanı kriteri olması için iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Lavman opak ve kolonoskopi, perforasyon riski nedeniyle önerilmeyen incelemelerdir.

Tedavi

NE'de tedavi stratejisini hastalığın ciddiyeti belirlemektedir. Bu nedenle, hastada öncelikle acil cerrahi girişimi gerektirecek bir komplikasyonun varlığı dışlanmalıdır. Bu tip bir komplikasyonu gelişmeyen bir hastada yoğun bir medikal tedavi uygulanmalıdır (22). Hastanın öncelikle oral beslenmesi kesilerek damar içinden beslenmesi başlanmalıdır. Ardından NE'de etken olabilecek olası mikroorganizmaları kapsayacak spektrumda antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (Şekil 1). Nötropenik ateşli hastalarda başlanması önerilen tedavilerden anti-anaerob etkinliği de olanlar NE'nin ampirik tedavisinde seçilmelidir. Piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, karbapenemler (imipenem, meropenem) bu antibiyotiklerin başlıcalarıdır. Bu ajanlar dışında başlanan tedavilere (sefepim, seftazidim, piperasilin, siprofloksasin, aminoglikozidler vs.) metronidazol veya klindamisin gibi anti-anaerob etkinliği olan antibiyotikler eklenmelidir. Profilaksi amaçlı kinolon



Şekil 1. Nötropenik enterokolit düşünülen hastaya algoritmik yaklaşım.

kullanım öyküsü bulunan ağır mukozitli hastalarda başlanılan tedavinin Gram-pozitif etkinliğinin olması (piperasilin-tazobaktam, karbapenem, sefepim vb.) tercih edilmelidir. Metisilin direncinin söz konusu olabileceği durumlarda tedaviye glikopeptid grubu antibiyotikler eklenmelidir. Antibakteriyel tedaviye rağmen yanıt alınamayan hastaların tedavisine antifungal eklenmelidir. Belirli bir sürenin üzerinde (>7 gün)

nötropenisi bulunan veya öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü olan hastalarda gelişen NE'de ise başlangıç tedavisinde antifungaller düşünülmelidir (7). Bunların dışında, koagülopati ve sitopeni gibi bozuklukların düzeltilmesine yönelik tedavilerin iyileşme sürecini hızlandırdığı bilinmektedir (8). Hastanın tedavisi klinik bulgular kaybolana dek sürdürülmelidir. Tam iyileşme olmadan kemoterapiye de-

vam edilmesi, yeni bir NE gelişme riskini artırmaktadır (23). Bu nedenle, NE tanısı alan hastalarda tam iyileşme olmaksızın kemoterapiye başlanmamalıdır (17). Yoğun medikal tedaviye rağmen; kanaması devam eden, perforasyon gelişen, klinik olarak kötüleşen hastalarda cerrahi girişim gündeme alınmalıdır (6,24). Sağ hemikolektomi NE hastalarında tercih edilen cerrahi yaklaşımdır (24).

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmiştir.

Kaynaklar

1. Yuluğkural Z, Üçkardeş H, Mutlu B, Hacıhanefioğlu A. Nötropenik enterokolit: olgu sunumu. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg.* 2007; 24(2): 162-4.
2. Robaday S, Kerleau JM, Tapon E, Levesque H, Marie I. Typhlitis: report of a case and review of the literature. *Rev Med Interne.* 2008; 29(3): 224-7.
3. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006; 9(3): 249-55.
4. Batlle M, Vall-Llovera F, Bechini J, et al. Neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia or stem cell transplant recipients: study of 7 cases. *Med Clin (Barc).* 2007; 129(17): 660-3.
5. Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer.* 1986; 57(3): 603-9.
6. Mullassery D, Bader A, Battersby AJ, et al. Diagnosis, incidence, and outcomes of suspected typhlitis in oncology patients: experience in a tertiary pediatric surgical center in the United Kingdom. *J Pediatr Surg.* 2009; 44(2): 381-5.
7. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, et al. Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systematic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adult patients. *BMC Infect Dis.* 2006; 6: 35.
8. Bavaro MF. Neutropenic enterocolitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002; 4(4): 297-301.
9. Lea JW Jr, Masys DR, Shackford SR. Typhlitis: a treatable complication of acute leukemia therapy. *Cancer Clin Trials.* 1980; 3(4): 355-62.
10. Urbach DR, Rotstein OD. Typhlitis. *Can J Surg.* 1999; 42(6): 415-9.
11. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH Jr, Fernbach DJ. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer.* 1990; 65(4): 1041-7.
12. Cardona AF, Combariza JF, Reveiz L, et al. Clinical and microbiological characteristics of neutropenic enterocolitis in adults with blood cancer in the National Cancer Institute of Bogota D.C. (Colombia). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; 22(8): 462-6.
13. Sanchez R, Garduno E, Asencio MA, Blanco J. Enterocolitis in a neutropenic patient and bacteremia caused by *Clostridium septicum*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1998; 16(8): 387.
14. Avci Z, Alioglu B, Anuk D, Ozbek OY, Azap OK, Ozbek N. Double invasive fungal infection and typhlitis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 25(2): 99-106.
15. Cardona Zorrilla AF, Reveiz Herault L, Casasbuenas A, Aponte DM, Ramos PL. Systematic review of case reports concerning adults suffering from neutropenic enterocolitis. *Clin Transl Oncol.* 2006; 8(1): 31-8.
16. Kuo R, Sheu CY, Yang FS. Typhlitis with clinical presentation mimicking appendicitis. *Emerg Med J.* 2007; 24(9): 670.
17. Davila ML. Neutropenic enterocolitis: current issues in diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep.* 2007; 9(2): 116-20.
18. Aksoy DY, Tanriover MD, Uzun O, et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Ann Oncol.* 2007; 18(1): 183-9.
19. Hsu TF, Huang HH, Yen DH, et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. *Am J Emerg Med.* 2004; 22(4): 276-9.
20. Dietrich CF, Hermann S, Klein S, Braden B. Sonographic signs of neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(9): 1397-402.
21. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol.* 2001; 19(3): 756-61.
22. Smith LH, VanGulick AJ. Management of neutropenic enterocolitis in the patient with cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1992; 19(9): 1337-42.
23. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22(1): 44-7.
24. Bagnoli P, Castagna L, Cozzaglio L, et al. Neutropenic enterocolitis: is there a right timing for surgery? Assessment of a clinical case. *Tumori.* 2007; 93(6): 608-10.