

ALFA AĞIR ZİNCİR HASTALIĞI (Vaka Takdimi)

Kadri Güven*, Ömür Gönen**, Figen Öztürk***

Özet Ağır zincir hastalıklarının en sık görülen formu olan alfa-ağır zincir hastalığı ince barsak ve mezenterik lenf düğümlerine yerleşir. Kendini kronik ishal, kilo kaybı ve karın ağrıları ile gösterir. Serumlarında alfa ağır zincirleri bulunan, karakteristik klinik özellikleri taşıyan ve tedavi sonrasında biri tam remisyona gösteren iki vakayı literatür ışığında sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Alfa ağır zincir hastalığı, klinik özellikler

Alpha heavy chain disease

Summary: Alpha-chain disease, as the most common form of heavy chain diseases, involves small intestine and mesenteric lymph nodes. Prominent clinical features of the disease are chronic diarrhea, weight loss and abdominal pain. We present two cases who had alpha heavy chains in their sera and characteristic clinical features. Complete remission was obtained in one patient after medical treatment.

Key words: Alpha heavy chain disease, clinical features

İlk kez 1968 yılında tanımlanan alfa zincir hastalığı oldukça nadir bir antidedir. En çok 2. ve 3. dekadlarda görülüp belirgin cinsiyet baskınlığı yoktur. Akdeniz ve Ortadoğu bölgelerinde yaşayıp intestinal enfestasyonların yüksek oranda görüldüğü toplumlarda daha sıktır. Klinikte malabsorbsiyon bulguları ve patolojik olarak ince bağırsağın lenfoplazmositer infiltrasyonu ile karakterizedir (4,6,14,15). Bu makalede Akdeniz tipi abdominal lenfoma da denilen, serumlarında alfa ağır zincirlerin varlığı gösterilerek tanı konmuş, tipik klinik özellikleri taşıyan iki alfa ağır zincir hastalığı olgusu sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Vaka 1: Onyediyedi yaşında erkek hasta 2 aydan beri devam eden ishal, kilo kaybı, karında gurultu ve şişkinlik şikayetleri ile Nisan 1984'te Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine kabul edildi.

Hikayesinden bu süre zarfında günde 5-6 kez olan sulu ishali yanında 12 kg. zayıfladığı ve öz-soy geçmişinde özellik olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenede; 36.5 OC, nabız: 72/dk, kan basıncı 105/70 mmHg. ve solunum 28/dk. idi. Hasta soluk ve kaşektik görünümde, çomak parmak mevcuttu. Kardiovasküler ve solunum sistemi bulguları normaldi. Batın distandü olup, epigastriumda 4x4 cm. boyutlarında kitle palpe edildi.

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı Araştırma Görevlisi

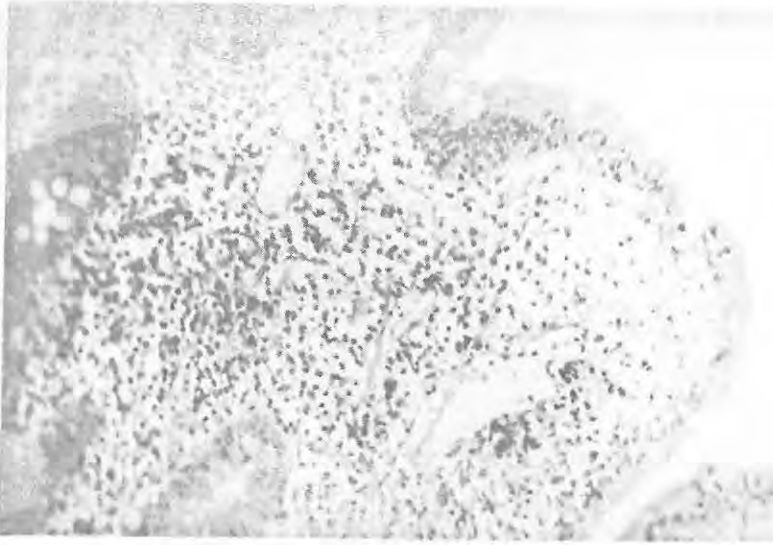
** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı Öğretim Üyesi

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı Araştırma Görevlisi

Laboratuvar bulguları: İdrar tetkiki normal, Hb: 12 gr/dl., beyaz küre: 12800/mm³, trombositleri yeterli ve sedimentasyon 25 mm/saat idi. BUN:14 mg/dl., kreatinin: 0.8 mg/dl., Na+: 131 mEq/l., K+:2.6 mEq/l., Cl:-98 mEq/l., total/direkt bilirubin: 0.8/0.3 mg/dl., AST:16 Ü., ALT: 162 Ü., alkalen fosfataz: 60 Ü, total protein/albumin:5.3/3.0 gr/dl. idi. Protrombin zamanı: 20" (12"), gaita mikroskopisinde parazit görülmedi. Baryumlu ince barsak grafisinde lenfoid hiperplazi tespit edildi (Resim 1). Abdominal ultrasonografide barsak lüpları arasında solid görünüm tanımlandı. Yapılan üst endoskopide duodenumda ödem hali mevcuttu. Alınan duodenal biopsinin patolojik tetkikinde mukozada yer yer muskularis mukozayı geçerek submukozaya ilerleyen lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu görüldü (Resim 2). İmmünglobulinlerden sadece IgA yüksek bulundu. Serumunda alfa ağır zincir varlığı gösterilerek hastaya kesin tanı kondu. Evrelendirici laparotomi yapılmayan hastanın gaita kültüründe E.coli'nin saf kültür halinde üremesi de göz önünde bulundurularak tetrasiklin 4x500 mg. dozunda başlanarak 3 ay devam edildi. İkinci 3 ayda tetrasiklin 4x250 mg. dozunda verildi. Bu sürenin sonunda tek doz vinkristin 2 mg. + siklofosamid 600 mg intravenöz + 5 gün süreyle prednizolon 60 mg/gün oral olarak verildi ve hastada tam remisyon elde edildi. Hasta halen sağ ve sağlıklı olup düzenli kontrolleri yapılmaktadır.



Resim 1. Baryumlu ince barsak grafisinde yaygın ve belirgin nodüler görünüm (Vaka 1).



Resim 2. Duodenal biopsi (Vaka 1): Mukozada ve submukozada lenfoplazmositer infiltrasyon (H-E, x 200).

Vaka 2 :Yirmibir yaşında bayan hasta ishal, kilo kaybı, terleme, ateş, bulantı, kusma ve karın ağrıları şikayetleriyle 1989 Kasım ayında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine kabul edildi. Hikayesinden beş aydan beri günde 3-5 defa kansız, sulu ishalinin olduğu ve 15 kilo zayıfladığı öğrenildi. 14 yaşında sarılık geçiren hastanın soy geçmişinde özellik yoktu.

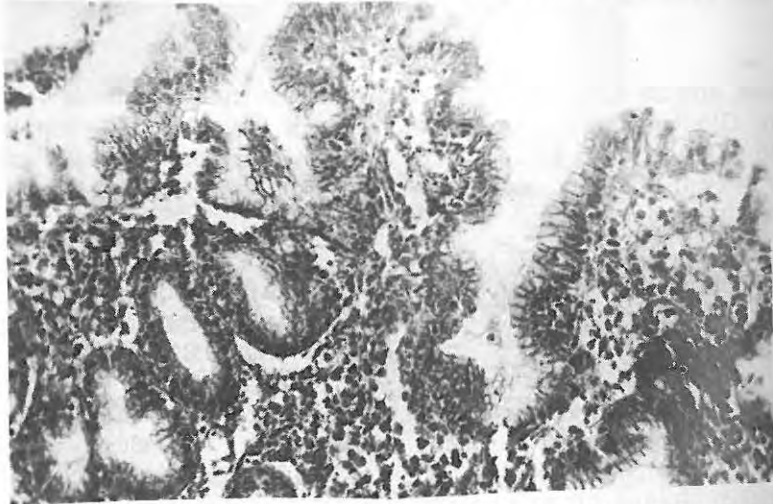
Fizik Muayenede; ateş:38.5 °C, nabız: 120/dk., kan basıncı:90/50 mmHg ve solunum:28/dk. olarak ölçüldü. Oldukça bitkin görünen hasta zayıf ve soluk idi. Kalp taşikardik, tüm odaklarda 2/6 dereceden sistolik üfürüm vardı. Solunum sesleri doğaldı. Karın muayenesinde 3-4 cm. splenomegali;göbeğin sol yanında 4x4 cm. ballotabl kitle ve belirgin asit vardı. Çomak parmak mevcuttu.

Laboratuvar bulguları; İdrar sedimenti normal, Hb: 9.3 gr/dl., BK:7600/mm³, trombositleri yeterli ve sedimentasyon 20 mm/saat idi. BUN: 20 mg/dl., kreatinin: 0.6 mg/dl., Na+:136 mEq/lit, K+: 4.7 mEq/lit, Cl-: 98 mEq/l, total/direkt bilirubin: 0.8/0.3 mg/dl., AST: 23 Ü, ALT: 42 Ü, alkalin fosfataz: 303 Ü, total protein/albumin: 5.4/2.3 gr/dl. idi. Protrombin zamanı : 16 "(15)", HBsAg: (-) bulundu. Gaita mikroskopisinde Giardia lamblia trofozoitlerine rastlandı. Parasentezle alınan asit sıvısı transuda vafında idi. Asit sitolojisi Class 2 olarak değerlendirildi. Asit sıvısında ARB menfi idi. Baryumlu ince bağırsak grafisinde lenfoid hiperplazi gözlemlendi (Resim 3). Abdominal ultrasonda splenomegali ve asit saptandı. Üst endoskopide duodenumda granülasyon görünümü mevcuttu. Gastrik ve duodenal spesmenin patolojik tetkiki yapıldı (Resim 4, Resim 5). İmmünglobülinlerden IgA ve IgG,

alfa-1 de azalma tesbit edildi. Serumda alfa ağır zincirlerin gösterilmesiyle kesin tanı kondu. Evrelendirici laparatomide mezenterik ve mezokolik lenf bezlerinin tutulumu ile evre-C olduğu bulundu. Tuzsuz insan albumini ve tam kanla destekleyici tedavi yapılan hastaya çeşitli sitostatik kemoterapi şemaları uygulanmasına rağmen hastalığın ilerlemesi önlenemedi ve remisyon sağlanamadı. Giardia lamblia tedavisi 10 günlük 2x500 mg. ornidazol ile yapıldı. Hasta yakınlarının isteği ile yatışının 144. gününde taburcu edildi.



Resim 3. Nodüler lenfoid hiperplazi (Vaka 2).



Resim 4. Mide biopsisi (Vaka 2): Mide yüzey epitelinde intestinal metaplazi ve sellüler lamina propria (H-E, x 200).



Resim 5. Duodenal biopsi (Vaka 2): Duodenumda villuslarda subtotal atrofi ve lamina propriada lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu (H-E, x 200).

Tartışma

Alfa ağır zincir hastalığı türünün en sık görülen formu olup, bugün için immünproliferatif ince bağırsak hastalıkları (Immünoproliferative Small Intestine Disease - IPSID) grubunda incelenmektedir. Erken devrede teşhis edildiğinde antibiyotiklerle bile tedavi imkanı bulunan bu hastalık terminal dönemde malign nitelik kazanmaktadır (5). En sık rastlanan patolojik görünüm ince bağırsak mukozasının yaygın lenfoplazmositer infiltrasyonudur. Galian ve ark. bu hastalığı 3 devreye ayırmışlardır (3):

Evre A: Bağırsak plilerinin yaygın kalınlaşmasına yol açan plazma hücrelerinin yoğun lamina propria infiltrasyonu.

Evre B: A ve C devrelerinin ortak özelliklerin gözlendiği dönem.

Evre C: Tipik immünoblastik lenfoma görünümü.

Hastalığın patogenezinde düşük sosyoekonomik durum, kötü hijyenik standartlar ve parazitik infestasyonlar önemli rol oynarlar (2,6,14). İki hastamızda da bu risk faktörleri mevcuttu. Özellikle alfa zincir hastalığı ile giardiasis birlikteliği sık ve ilgi çekicidir. Giardiasis ve

immünglobülinler arasında (IgA ve IgM'de belirgin, IgG'de değişen derecelerde) dikkate değer beraberlik bilinmektedir (11). Bu immünglobülin anormallikleri nodüler lenfoid hiperplazi ile veya onsuz bulunabilir. Nodüler lenfoid hiperplazi ince bağırsaklarda yaygın olarak bulunduğu disgamaglobülinemilere işaret eder (4). Çevresel faktörlerin yanı sıra patogeneizde konakçı faktörün de önemi vardır. HLA-B12 ve HLA-A9 doku antijenlerine sahip olanlar ile, B kan grubu olanlarda insidans yüksek olarak bildirilmiştir (9,10). Klinik kronik ishal, kilo kaybı ve karın ağrısı ile karakterize malabsorbsiyon tablosu sıklıkla mevcuttur (2,5,6,14,15,16). İkinci hastamızda bunlara ek olarak bulunan ateş, asit ve splenomegali nadir olarak bildirilmiştir (8,14). Ayırıcı tanıda duodenumda granülasyon yapan sebepler açısından Crohn hastalığı, intestinal tüberküloz ve ince bağırsak lenfoması akılda tutulmalıdır. Hastalığa kesin teşhis koyduran anormal alfa zincir peptidlerinin serumda % 20-69 oranında pozitif bulunduğu rapor edilmiştir (12). Kan alkalen fosfataz artışı nedeni olarak ince bağırsak izoenziminin attığı gösterilmiştir (13). Alkalen fosfatazı normal olan birinci vakamızın tedavi ile tam remisyona girmesi belki de izoenzim artışı yaratacak derecede bir intestinal tutulum olmamasına bağlanabilir. Her iki hastamızda da bulunan çomak parmak insidansı ve tanıda önemi yeterince aydınlanmamıştır.

Bu hastalık düşünüldüğünde bir yandan peroral ince bağırsak biopsisi alınırken öte yandan serum, idrar ve jejunal sekresyonlarda ağır zincir peptidleri aranmalıdır. Biopside malign süreçten emin olunmazsa evrelendirici laparotomi tavsiye edilmektedir.

Tedavinin etkinliği hastalığın yakalandığı devreye göre değişmektedir (1). Evre-A'da başta tetrasiklinler olmak üzere spiramisin veya metranidazol+ampisilin kullanımları ile % 33'e kadar varan tam remisyona tarif edilmiştir (1). Birinci hastamızda E.coli üremesi ve tetrasiklin uygulanması ile tedavide olumlu sonuç elde edilmiştir. Aynı vakamızın literatürde belirtilen remisyona sürelerinden çok daha uzun bir süredir (6 yıldır) remisyonda kalması ilgi çekicidir. Evre B ve C'de değişik rejimler arasında fazla bir fark bulunmadığı ve 3 yıllık yaşamın % 40-90 arasında değiştiği rapor edilmiş olup, tek ajan yerine çok ajanlı kemoterapi uygulanması önerilmektedir (1). Nitekim ikinci hastamız C evresinde olmasından dolayı tedaviye cevap vermemiştir.

Kaynaklar

1. Ben-Ayed F, Haphen M, Najjar T, et al: Treatment of alpha chain disease. *Cancer* 63:1251-1256, 1989.
2. Bull WHO: Alpha chain disease and related small intestinal lymphoma: a new memorandum, 54:615-24, 1976.
3. Galian A, Lecestre MJ, Scotto J, et al: Pathological study of alpha chain disease with special emphasis on evolution. *Cancer* 39:2081-2101, 1977.
4. Kagnof MF: Immunology and disease of the gastrointestinal tract. In Sleisenger MH, Fordtran JS (eds): *Gastrointestinal Disease*. WB Saunders, Philadelphia 1989. pp 131-132.

5. Khojasteh A, Haghshenass M, Haghghi P, et al: Immünoproliferative small intestinal disease. *N Engl J Med* 308:1401-1405, 1983.
6. Kraft SC, Kirsner JB: Immunology in gastroenterology. In Bockus HL (ed): *Gastroenterology*. WB Saunders, Washington 1976, pp 611-612.
7. Marshak RH, Linder AH: Roentgen features. In Bockus HL (ed): *Gastroenterology*. WB Saunders, Washington 1976, pp 628-629.
8. Nassar VH, Salem PA, Shadid MJ, et al: Mediterranean abdominal lymphoma "or immünoproliferative small intestine disease. II. Pathological aspects. *Cancer* 41:1340-1354, 1978.
9. Nikbin B, Benisadre M, Ala F, et al: HLA AW19, B12 in immünoproliferative small intestinal disease. *Gut* 20:226-228, 1978.
10. Novis BH: Primary intestinal lymphoma in South Africa. *Isr J Med Sci* 15:386-389, 1979.
11. Owen RL, Brandborg LL: Parasitic diseases. In Sleisenger MH, Fordtran JS (eds): *Gastrointestinal Disease*. WB Saunders, Philadelphia 1989, pp 1153-1154.
12. Rambaud JC, Mlodigliani R, Nguyen P, et al: Non-secretory alpha chain disease in intestinal lymphoma. *N Engl J Med* 303: 53, 1980.
13. Ramot B, Streiffer C: Raised serum alkaline-phosphatase. *Lancet* 2:587, 1966.
14. Salem PA, Nassar VH, Shadid MJ, et al: Mediterranean abdominal lymphoma "or immünoproliferative small intestinal disease. I. Clinical aspects. *Cancer* 40:2941-2947, 1977.
15. Seligmann M: Immünochemical, clinical, and pathological features of alpha chain disease. *Arch Intern Med* 135:78-82, 1975.
16. Seligmann M, Damon F, Hurez D, et al: Alpha chain disease: A new immünoglobülin abnormality. *Science* 162: 1396-1397, 1968.