

Alfa - Zincir Hastalığı 11 Vakanın Klinik - Patolojik İncelenmesi, Per Oral İnce Barsak Biyopsisinin Tanıdaki Yeri *

Dr. Bedri Uzunâlîmoğlu**

Dr. Özden Uzunâlîmoğlu***

Dr. Figen Batman****, Dr. Hasan Telatar***** Dr. Şükran
Karacadağ* Dr. Namık Çevik** Dr. Münevver
Büyükpamukçu***

Ö Z E T

S U M M A R Y

11 alfa zincir hastalığı vak'ası bilhassa per oral ince barsak biyopsi bulgularına ağırlık verilerek sunulmuş ve tanıda bu yöntemin değeri tartışılmıştır.

3 vak'a PLI (Plasma - lenfositler infiltrasyonu) ve geri kalan 8 vak'a da lenfoma dönemindedir.

11 cases of α -chain disease have been presented with special emphasis on the morphological findings in the per oral intestinal biopsies, the value of which has been analysed in the diagnosis of α -chain disease.

-
- * Hacettepe Üniversitesi, Patoloji, Gastroenteroloji ve Pediatrik Onkoloji Bilim Dalları ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği ortak çalışması.
** Hacettepe Üniversitesi Patoloji Bilim Dalı Doçenti
*** Ankara Üniversitesi Gastroenteroloji Profesörü
**** Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji Doçenti
***** Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı ve Gastroenteroloji Profesörü
* Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji Profesörü
** Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Profesörü
*** Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Doçenti

Her iki dönemde, malabsorpsiyon sendromuna ait klinik bulgu ve belirtiler görülmektedir.

Vak'alarımızda alfa-zincir hastalığı (alfa-ZH) ön tanısı biyopsi örneklerinin incelenmesi ile konmuş ve bunu izleyerek alfa-zincir proteini (alfa-ZP), IgA ye monospesifik antiserum kullanılarak immünelektroforez yöntemi ile saptanmıştır.

Karakteristik morfolojik bulguların, alfa-zincir hastalığının diğer malabsorpsiyon nedenlerinden ve bilhassa Celiac hastalığı ve benzer yapısal değişimlerle seyreden nedenlerden ayırt edilmesinde, tanımsal (diagnostik) olduğu gözlenmiştir.

Lenfoma evresinde olan vak'aların uygun evrelendirilme (staging) ve değerlendirilmelerinde bazı teknik güçlükler bulunmaktadır. Lenfomanın segmenter olma niteliği nedeni ile biyopsinin bu alana rastlanma gereği vardır. Lenfoma evresindeki vak'alarımızın 2/3 sinde bu teknik lenfoma tanımına olanak vermiştir. Yöntemin diğer sınırlılığı, lenfoma infiltrasyonunun çeperdeki derinliğinin saptanma olanaksızlığıdır.

Alfa zincir hastalığı (Alfa-ZH), IgA'nın ağır zincirinin (Alfa-ZP) serum ve/veya jejunum ile diğer vücut sıvılarında bulunması ve bunu yapan B tipi lenfositlerin proliferasyonu ile nitelenen klinikopatolojik bir hastalık tablosudur.^{16, 17, 27.}

Temel olarak IgA sekresyon sistemini ilgilendiren bir immünglobulin yapım ve/veya salgılanma patolojisi olarak ta-

3 cases are in PLI (plasma-lymphocytic infiltration) and the remaining 8 are in the lymphoma stage.

The clinical symptoms and findings in both stages are those of a malabsorption syndrome.

The provisional diagnosis of α -chain disease was made on the biopsy samples and subsequently α -chain protein has been demonstrated by immunoelectrophoresis in every patient utilizing IgA monospesific antiserum.

The morphological findings are found to be quite characteristic to differentiate the disease on the morphological grounds from those of the other causes of malabsorption syndrome particularly celiac disease and the other causes with similar morphological alterations.

There seem to be some technical limitations in the proper staging and evaluation of those cases who had lymphoma which tends to be segmentary so the sample has to be taken from those areas with the tumor involvement. Although per oral intestinal biopsy was diagnostic of lymphoma in the 2/3 of the cases in this group. The second major limitation of the technique is that the degree of the infiltration in the gut wall can not be fully determined beside the very upper part of the submucosa.

nımlanabilir. Karakteristik immünglobulin molekülü (Alfa-ZP) hafif zincirlerden yoksun, strüktüründe eksiklik bulunan alfa zincir proteindir. Bu eksik kısım Fd segmentinde olup hem değişen hem de ilk sabit kısımları içerir. ^{24, 25, 26}

Hastalığın 1968 yılında Seligmann tarafından tanımından sonra yayınlanan vak'aların sayısı 100 ü aşmaktadır. ^{24, 27}

Tanımlanan tüm vak'alar, solunum sisteminde yerleşim gösteren 3 vak'a dışında, ince barsak ve/veya mezenter lenf nodüllerini tutan intestinal tiptedir. ^{7, 8, 32}

Klinik açıdan genç erginlerde ve ender olmayarak çocuklarda, kronik diyare ve şiddetli malabsorpsiyon tablosu ile nitelenen vak'alar, ilk tanımlanan vak'aya bu açıdan yakın benzerlik göstermektedir. ^{4, 5, 10, 17, 24}

Genellikle sosyo-ekonomik açıdan gelişmekte olan toplumlarda daha sıklıkla izlenen bu hastalığın etyopatogenezinde, ince barsak enfeksiyonlarına ikincil kronik antijenik stimulus önemli bir etken olarak dikkati çekmektedir. ^{18, 24, 26, 28}

Alfa zincir hastalığı, vak'aların serum, jejunal sıvı ve bir kısmının da idrarında alfa zincir proteininin (Alfa-ZP) bulunması ile immünokimyasal açıdan homojen bir gurup oluştururken, morfolojik yönden non-homojen bir gurup olarak dikkati çekmektedir. ^{9, 11, 21, 29} Vak'aların bir kısmında ince barsak lamina propriyasında yalnızca plasma hücrelerinin hâkim olduğu yoğun plasma-lenfositler hücre infiltrasyonu saptanırken (P.L.I.), diğer bir gurup vak'ada da plasma-lenfositler hücre infiltrasyonu ile beraber ince barsak ve/veya mezenter lenf nodüllerinde lenfoma bulunmaktadır. Akdeniz tipi lenfoma olarak tanımlanan bu lenfoma türünde (ATL), terim İsrail'li yazarlar tarafından, malabsorpsiyon klinik tablosu ile seyreden ve üst gastrointestinal segmentleri tutan primer ince barsak lenfoması için kullanılmıştır. ^{9, 20, 29} ATL'nın, gerek klinik ve gerekse histopatolojik yönden, alfa ZH'lığının tanımından sonra buna çok yakın benzerlik gösterdiği dikkati çekmiştir. ^{5, 16, 18, 30}

Alfa ZH vak'alarının hem bir kısım PLI ve hem de ATL vak'alarını içerdiği görülmektedir. PLI dönemi izleyerek ATL dönemine geçen vak'alar bilinmektedir. ^{1, 5, 9} fakat bunun aksi gösterilmemiştir.

Diğer taraftan her PLI ve ATL vak'asında da alfa-ZP serum ve/veya jejunum sıvısında gösterilememektedir. ^{31, 11} Bu açıdan

alfa-ZH tanısı için bu proteinin, uygun yöntemlerle serum ve/veya jejunal sıvıda gösterilmesi esastır. ^{4, 17, 25, 26}

Literatürde alfa-ZP varlığının, PLI döneminde mevcut iken lenfoma döneminde (ATL) kaybolabileceğini düşündüren gözlemler vardır. ³⁴ Serum ve/veya jejunum sıvısında alfa-ZP nin saptanamadığı vak'alarda, bunun hücre düzeyinde olabileceğini düşündürür nitelikte bulgular da mevcuttur. ^{24, 9}

Literatürde yalnız antibiyotik tedavisi ile klinik immüno- lojik ve histopatolojik tam iyileşme saptanmış PLI döneminde alfa-ZH vak'aları varken ^{13, 22} lenfoma döneminde yayılım de- recesine göre kombine kemoterapi ve/veya radyoterapi ile ste- roid tedavi gerekmektedir. ^{9, 11, 17}

Uygulanacak tedavi ve prognoz açısından bu vak'aların doğru olarak tanımlanması ve evrelendirmelerinin önemi belirgindir.

Bu açıdan vak'aların tanımında, alfa-ZP ninin immünokim- yasal yöntemler ile gösterilmesi, vak'aların evrelendirilmesinde ve uygun tedavinin başlatılmasında da histopatolojik inceleme- ler esastır. ^{9, 28}

Bu makalede 11 alfa ZH vak'asına ait klinik, laboratuvar, morfolojik bulgular sunulacak ve vak'alarımızın çoğunda (9 vak'a) ön tanı ve ince barsak morfolojik incelenmesi, per oral ince barsak biyopsilerine dayandığı için bu yöntemin tanıdaki değeri tartışılacaktır.

MATERYAL VE METOD

11 alfa ağır zincir vak'ası klinik, laboratuvar, immünolojik ve morfolojik yöntemlerle incelenmiştir.

Vak'alarımızın yaş, cinsiyet ile doğum ve/veya yaşamları- nın büyük kısmını geçirdikleri yöreler Tablo I de gösterilmiştir. Tanı öncesi bulguların süreci aynı tabloda sunulmuştur.

Serimizde yaş dağılımı 9-30 yaş gurubu arasındadır. Vak'- aların 10 u erkek, 1 i kadındır. Tanı ile bulguların ortaya çıkışı arasındaki süre 2 ay ile 3 yıl arasında değişmektedir.

11 vak'anın 3 sı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 4 ü Ha- cettepe Üniversitesi Hastahanesi Gastroenteroloji kliniklerinde izlenmiş, bir vak'amız da ikinci kuruluşun Pediatrik Onkoloji seksiyonu tarafından takip edilmiştir.

TABLO I

VAK'A	YAŞ	BÖLGE	CİNSİYET	TANI ÖNCESİ BULGU SÜRESİ
M.Ç.	30	Gaziantep	E	1 yıl
T.Ç	18	Maraş	E	8 ay
A.K	18	Maraş	E	2 yıl
A.U	14	Gümüşhane	E	3 yıl
F.O	19	Trabzon	E	2 yıl
K.A	25	Sivas	E	2 yıl
G.A	9	Ankara	E	2 yıl
S.Y	24	Kırıkkale	K	2 ay
R.U	23	Sivas	E	1 yıl
Z.B	26	Gaziantep	E	2 yıl
F. Öz	23	Elazığ	E	2 yıl

Vak'alarımızın çoğunda alfa zincir hastalığı ön tanısı morfolojik incelemelerle konulmuş ve bunu izleyerek immünelektroforez yöntemi ile tüm vak'alarda alfa - zincir immünooglobulininin varlığı saptanmıştır.

8 vak'amızda serum immünelektroforezi Dr. Maxime Seligmann'ın laboratuvarında (Research Institute on Blood Diseases, Hopital Saint Louis, Paris) IgA ye monospesifik antiserumla yapılmıştır. ²⁵

1 vak'amızda da Radl'in immünoseleksiyon plak tekniği ile alfa - ağır zincir proteini Dr. Doe'nin laboratuvarında (Royal Postgraduate Medical Scholl, London) gösterilmiştir. Bu vak'ada (AK) alfa - ağır zincir proteini serum yanında, ince barsak sıvısı ve idrarda da saptanmıştır. ⁵

2 vak'ada da alfa zincir proteini, A.Ü.T.F Gastroenteroloji kliniği laboratuvarında çalışılmıştır.

9 vak'ada (MÇ, TÇ, AK, FÖ, KA, GA, AU, ZB, F. Öz) ince barsak incelenmesi per oral ince barsak biyopsileri ile yapılmış; 2 vak'ada da (SY, RU) evrelendirme operasyonunda (Staging Laporotomy) alınan rezeksiyon ve/veya açık biyopsi örnekleri incelenmiştir. Bir vak'ada 1 ile 3 arasında değişen ince barsak biyopsisi mevcuttur.

2 vak'ada (SY, RU) mezanter lenf nodülleri evrelendirme operasyonu sırasında, 2 vak'ada da (MÇ, AU) karında kitle nedeni ile yapılan eksploratris laparotomi esnasında elde edilmiş ve toplam 4 vak'ada mezanter lenf nodül biyopsisi incelenmiştir.

Ekstraabdominal lenf nodu biyopsisi üç vak'ada mevcuttur. Bir vak'ada (GA) servikal, diğer bir vak'ada da (FÖ) 2 adet submandibuler lenf nodu incelenmiştir. Üçüncü vak'amızda da (AU) supraklaviküler lenf nodu biyopsisi mevcuttur.

3 vak'amızda rektum (TÇ, AK, F. Öz) 2 vak'amızda da (GA, ZB) mide endoskopik biyopsileri mevcuttur.

1 vak'amızda sistemik otopsi yapılmıştır (TÇ).

Bu vak'alara ait doku örneklerinden yapılan seri ve ince kesitler (5 mikron) hematoksilen - eozine ilâve olarak Periodic asit Schiff (PAS), Methyl Green Pyronine (MGP), Toluidin mavisi ve retikülin boya ile boyanmış ve ışık mikroskobu ile incelenmiştir.

İnce barsak doku örnekleri, yüzey epitel ve fırçamsı kenar, kript epitel ve patterni ile villus strüktürü açısından incelenmiş, lamina propriyada izlenen hücrelerin niteliği ve niceliği açısından değerlendirilmiştir.

Plasma - lenfositler yoğun hücre infiltrasyonu görülen ve atipi izlenmeyen vak'alar PLI evresinde olarak değerlendirilirken; lenfoma evresine sokulan vak'alarda, tanıda esas olarak hücrelerdeki atipik nitelikler alınmıştır. Bu makalede lenfoma olarak nitelendirilecek vak'aların yapısal özellikleri ayrı bir makalede ayrıntıları ile incelenecektir.

BULGULAR

Başlıca klinik belirti ve bulgular Tablo II de görülmektedir. Belirgin belirtileri diyare, karın ağrısı, kilo kaybı oluştururken, başlıca bulgular el ve ayak parmaklarında çomaklaşma, kilo kaybına ilişkin fizik bulgular ile vak'aların bir kısmında ve genellikle son dönemde belirginleşen karında saptanan kitledir.

Vak'aların 3/4 de diyare belirgin steatore ile beraberdir. Daha az oranda sulu (Watery) görünümündedir.

Karın ağrısı genellikle yaygın nitelikte olup bir kısım vak'alarda kramp niteliğinde ve defekasyon ile ilişkili görülmektedir.

Kilo kaybı tüm vak'alarımızda izlenen bir bulgu olup kısa süre içinde belirgin zayıflama ve buna eşlik eden halsizlik ile nitelenmektedir.

Parmaklarda çomaklaşma dikkati çeken belirgin bir fizik bulgu olup vak'alarımızın büyük çoğunluğunda gözlenmiştir. Çomaklaşma 8 vak'ada el parmaklarında, 4 vak'ada da aynı zamanda ayak parmaklarında görülmüştür.

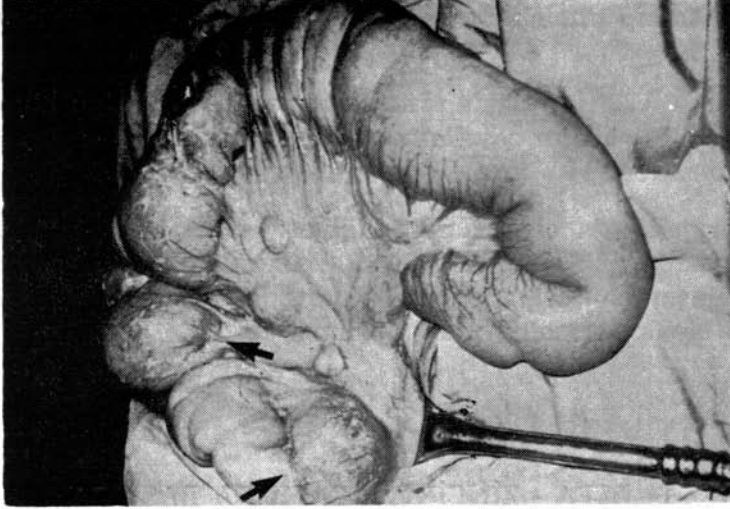
TABLO II

11 ALFA - ZİNCİR VAK'ASINDA BAŞLICA KLİNİK BULGULAR*

KRONİK DİYARE	10	
STEATORE	7	
KARIN AĞRISI	10	
KİLO KAYBI	11	
KARINDA KİTLE	2	(3 vak'ada da terminal)
ÇOMAK PARMAK (El ve/veya ayak)	9	
KUSMA	4	(2 vak'ada da terminal)
GELİŞME GERİLİĞİ	2	
ATEŞ	3	(1 vak'ada da terminal)
ASİT	1	vak'ada terminal
ÖDEM	3	(Pretibiyal)

* Belirti ve bulguların karşısında gösterilen rakamlar, bunların saptandığı vak'a sayısını göstermektedir.

Karında kitle saptanan iki vak'a (MÇ, AU) da, operasyonda kitlenin üst intestinal segmentleri tutan tümöral kitleler ile mezenter lenf nodüllerindeki ileri derecede büyümeden ileri geldiği görülmüştür (Şekil 1). Diğer 3 vak'ada (FÖ, KA, GA) karında kitle klinik gözlemler esnasında ve son dönemde belirlenmiş ve fakat bu vak'alarda hastaların genel durumlarındaki bozukluk nedeni ile operasyon yapılamamıştır.



Şekil 1 : Jejunum segmentlerinde genişleme ve segmanter tümöral oluşumlar (ok) yanında, mezenter lenf nodüllerinde ileri derecede büyüme dikkati çekiyor. (Vak'a M.Ç). Resim eksploratris laparotomi esnasında çekilmiştir.

Hastalık iki vak'amızda gözleendiği gibi çocukluk ve adolesan çağda ortaya çıkarsa somatik gelişme yanında, seksüel gelişme geriliği de görülmektedir.

Karında duyarlılık ve distansiyon, kitle saptanmayan vak'aların da hemen tümünde bulunan bir bulgudur.

Hepatomegali ve splenomegali hastalıkta sık saptanan bulgular değildir.

Çevre lenf nodu büyümesi de tedaviye cevap vermeyen vak'alarda, son dönemleri dışında, saptanan bir bulgu olarak görülmektedir. Ancak bir vak'amızda (FÖ) hastalığa özgü intestinal bulguların ortaya çıkmasından önce ilk başvuruda, bilateral submandibular lenf nodu büyümesi dikkati çekmiştir. Biyopsi bulguları, diğer bir vak'ada (GA) son dönemde ortaya çıkan servikal lenf nodu bulguları ile patoloji kısmında sunulacaktır.

Literatürde sıklıkla izlendiği belirtilen Chvostek ve Trousseau bulguları ile beraber tetani, vak'alarımızdan ancak birinde saptanmıştır (SY)

Önemli laboratuvar sonuçları Tablo III de özetlenmiştir.

Vak'alarımızın hiçbirinde derin anemi izlenmemiştir. Buna karşıt serum demiri çalışılan 5 vak'anın 4 ünde düşük değerler göstermiştir.

Vak'alarımızın çoğunda, beyaz küre sayımı ve lökosit formülü tedavi öncesinde normal sınırlar içinde bulunmuştur. 3 vak'ada (SY, FÖ, KA) periferik kanda atipik lenfositler dikkati çekmiştir. İlginç olarak bu vak'aların birinde (SY) kemik iliğinde de plasmalenfositler hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Bir vak'amızda (GA) kemik iliği infiltrasyonu terminal dönemde ortaya çıkmıştır.

Biokimyasal çalışmalarda serum albumin düzeyleri vak'aların yarısından fazlasında düşük bulunurken, 5 vak'ada hafif hipergammaglobulinemi gözlenmiştir. Potasyum ve Kalsiyum düzeyleri, çalışılan vak'aların yarısında düşük bulunmuştur.

Belirgin ve sıklıkla izlediğimiz bir biyokimyasal değişiklik, yüksek serum alkalin fosfataz değerleridir (9/10). Bunun intestinal izoenzime bağlı olduğu gösterilmiş olmakla beraber bir vak'a dışında (AK) vak'alarımızda bu çalışma yapılmamıştır.

İnce barsak absorpsiyon testlerinden yağ emilim bozukluğu 6 vak'ada saptanırken D-xylose ve B¹² emilim bozuklukları Tablo III de gösterildiği gibi sırası ile 4 ve 3 vak'ada anormal bulunmuştur.

Parazitolojik incelemelerde dışkıda, bir vak'ada (MÇ) Ascaris Lumbrucoides, diğer vak'ada (KA) oxyuris vermicularis; duodenal sıvıda, iki vak'ada (AU, GA) Giardia Lamblia, ve diğer bir vak'ada da (AK) gaitada Giardia Lamblia bulunmuştur. İnce barsak doku örneklerinin mikroskopik incelenmesinde 4 vak'ada (MÇ, TÇ, AK, AU) da yüzey epitelye yapışık giardia organizmalarının varlığı gösterilmiştir. Bunlardan bir vak'ada (TÇ) parazitolojik yöntemler negatif iken MÇ de dışkıda Ascaris Lumbrucoides saptanmıştır. Diğer iki vak'ada ise yukarıda belirtildiği gibi Giardia parazitolojik yöntemlerle de gösterilmiştir.

İnce barsakların radyolojik incelenmesi oldukça karakteristik görünüm vermektedir. Duodenum ve jejunumda değişimler, diğer G.I segmentlerine oranla daha sıklıkla izlenmiştir. Mukoza paterni kaba, nodüler psödopolipoid görünümde olup lümen konturu bazı vak'alarda irregüler bulunmuştur. (Şekil

TABLO III
VAK'ALARIMIZDA BAŞLICA LABORATUVAR BULGULARI VE
GÖRÜLME ORANLARI*

Hemoglobin	<10 gr/100 ml	2 (11)
	10-14 gr/100 ml	9 (11)
Serum albumin	<4 gr/100 ml	7 (11)
Globulin	>2.7 gr/100 ml	6 (11)
SERUM İMMÜNOGLOBULİNLERİ**		
IgA	< 200 ± 66 mgr.	5 (5)
IgG	<1127 ± 600 mgr.	4 (6)
IgM	< 79 ± 54 mgr.	4 (6)
Serum Demiri	< 75 µgr 100 ml	4 (5)
Yüksek Alkalen fosfataz		9 (11)
Potasyum	< 3,5 mEg/L	5 (9)
Kalsiyum	< 9 mg/100 ml	5 (9)
Anormal D-Xylose		4 (6)
Anormal Shilling		3 (3)
Gaitada Yağ (24 saatte)		
	< 6 gr.	3 (10)
	6-15 gr.	4 (10)
	> 15 gr.	3 (10)

- * Parantez içindeki rakamlar, o incelemenin yapıldığı vak'a sayısını göstermektedir.
- ** Toplumumuzda saptanan ortalama değerler alınmıştır.

2). Bazı vak'alarda çeperde dolma defektleri ve lümende daralma vardır. Bunun yanında genel malabsorpsiyon sendromuna özgü flokülasyon ve segmentasyon gibi radyolojik bulgular vak'aların bu kısmında gözlenmiştir (TÇ, AK, AU, ZB)

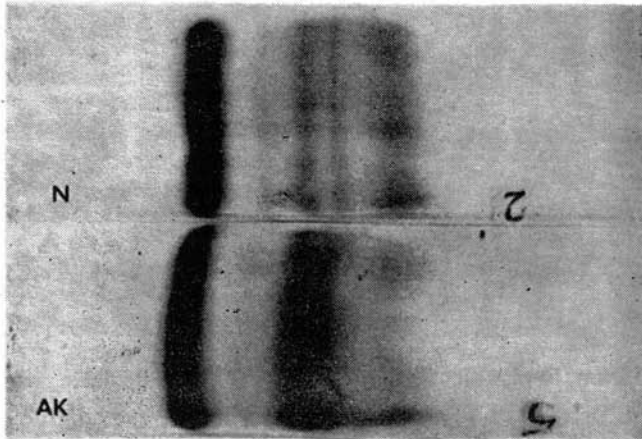
3 vak'ada da mide antral bölge infiltrasyonuna ilişkin radyolojik bulgular dikkati çekmiştir (FÖ, GA, ZB). 4 vak'amızda ileumun da olaya katıldığını düşündüren radyolojik görünüm vardır (MÇ, TÇ, FÖ, SY).

Uzun kemiklerin radyolojik incelenmesinde 3 vak'ada osteoporoz dışında kaydadeğer bir bulgu dikkati çekmemiştir (FÖ, KA, GA).

Göğüs, radyolojik incelemelerde bütün vak'alarımızda normal bulunmuştur.

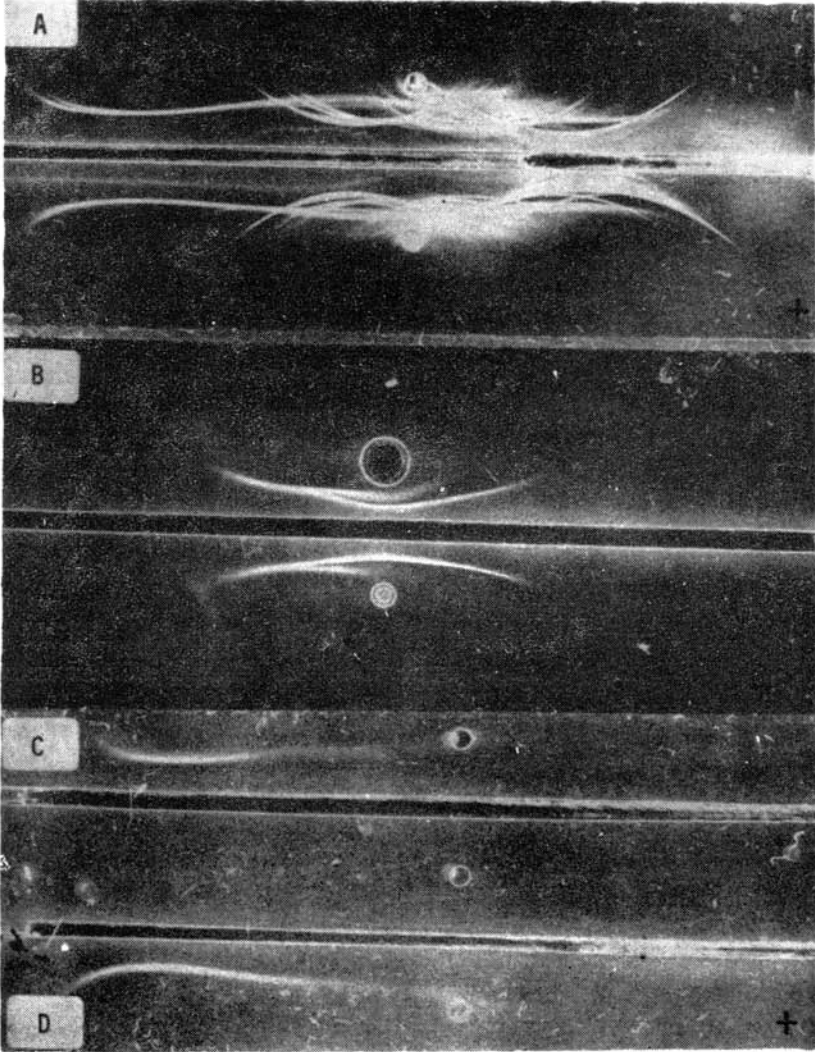


Şekil 2 : Duodenum ve jejunum segmentlerinde değişik büyüklükte nodüler görünüm ve irregüler çeper ve dolma defektleri. (Vak'a R.U).



Şekil 3 : Serum elektroforezinde anormal bant. (Vak'a A.K). N : Normal serum. AK : Vak'ının serumu.

İmmünokimyasal Tanı Ve İmmünolojik Çalışmalar : Yeterli oranlarda bulunduğu zaman serum elektroforezinde genel olarak alfa 2 ve/veya Beta 1 bölgesinde geniş bir band şeklinde kendini gösteren alfa - zincir proteini, vak'alarımızın yarısında izlenmektedir (Şekil 3). Bu literatürdeki gözlemlere uymaktadır. ¹⁷



Şekil 4 : Serum immünelektroforezi. A) altta normal, üstte hasta serumu. Polivalan anti serumda görülen pattern. (Vak'a T.Ç) B) IgA monospesifik anti serum kullanılmıştır. Üstte normal serum katılarak kuvvetlendirilmiş görünüm (Vak'a K.A). C ve D) anti kappa ve anti lamda serumları ile izlenen görünüm ortada hasta serumu vardır (Vak'a F.Ö).

İnsan serumuna karşı polivalan antiserum kullanılarak yapılan rutin immünelektroforezde alfa - ZP saptanmayabilir. Bunun için IgA ye monospesifik antiserumun kullanılması esastır. ^{17, 25} Tüm vak'alarımızda bu yöntemle serumda alfa - ZP saptanmıştır (Şekil 4B)

Alfa - ZP, alfa 1 den yavaş Beta 2 globulin bölgesine uzanan anormal presipitin çizgisi verir. IgA dan daha hızlı (veya ender olarak daha yavaş) elektroforetik mobilite gösterir (Resim 4A).

Hafif zincirler (Lamda, Kappa) karşı anti serumla presipitasyon olmaması ise tanı için yeterli bulunmamaktadır. (Şekil 4C, D)

Serum immünglobulinleri çalışılan 6 vak'adan 4 ünde IgG ve IgM düzeyleri düşük bulunmuştur (AK, AU, SY, ZB). Genellikle bu literatürdeki çalışmalara uymaktadır. ^{12, 15} Bir vak'ada IgG ve IgM düzeyleri normal bulunurken (RU) bir vak'ada da (GA) IgM düzeyinin arttığı dikkati çekmektedir.

IgA serum düzeyleri ise çalışılan 5 vak'anın tümünde yüksek değerler vermiştir. Bu kısmen yüksek oranlarda Alfa 1 subgrubuna ait anormal Alfa - ZP varlığına bağlanabilir.

Serum immünoglobulinlerindeki azalma yanında bazı vak'alarda hücre sel immünite eksikliği de literatürde gözlenmiştir. ^{15, 17} Bir vak'amızda (AU) hücre sel immüniteye ait deri testlerinin bir kısmının negatif oluşu ile diğer iki vak'amızda PPD negatifliğini belirtmek yerinde olur.

PATOLOJİ

Makroskobik Gözlemler: Staging Laparatomide (SY, RU) barsak serozaları normal olarak gözlenmiş, bir vak'ada (SY) cerrah tarafından ince barsak çeperleri genellikle kalınlaşmış olarak algılanırken; bilhassa duodenumun 2. kısmından başlayarak jejunumda daha belirgin olan ve ileumda da devam eden çeperde küçük nodüllerin varlığı kaydedilmiştir.

(MÇ) de jejunum da mezenterdeki kitlelerle devam eden multipl tümöral oluşumlar dikkati çekmiştir (Şekil 1)

(AU) da proksimal jejunumda bir tümöral kitle bulunmuş ve rezeke edilmiştir. (TÇ)'nin otopsisinde barsak serozaları yine normal olarak izlenirken, jejunum ve ileumda, kolonuda içe-

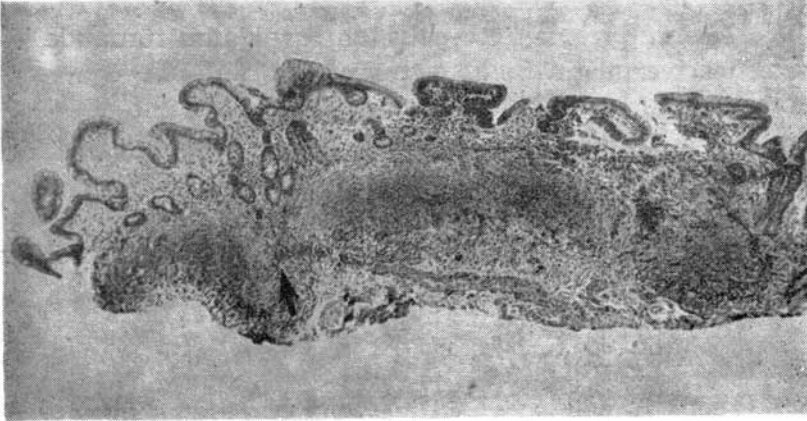
ren, yüzeysel ülser plak niteliğinde lezyonlar görülmüştür. Bunun yanında barsak segmentlerinde yer yer genişleme dikkati çekmiştir.

Bütün vak'alarda mezenter lenf nodüllerinde değişik boyutlarda belirgin bir büyüme vardır (Şekil 1)

Bu vak'alarda dalak ve karaciğerde makroskopik tümöral bir yapı görülmemiştir.

Mikroskopik Gözlemler: Serimizde ince barsak patolojisine ait gözlemler, vak'aların çoğunda (9 vak'a) per oral biyopsi örneklerine dayandığı için bilhassa tanıda ince barsak biyopsi bulgularının önemine ağırlık verilecektir.

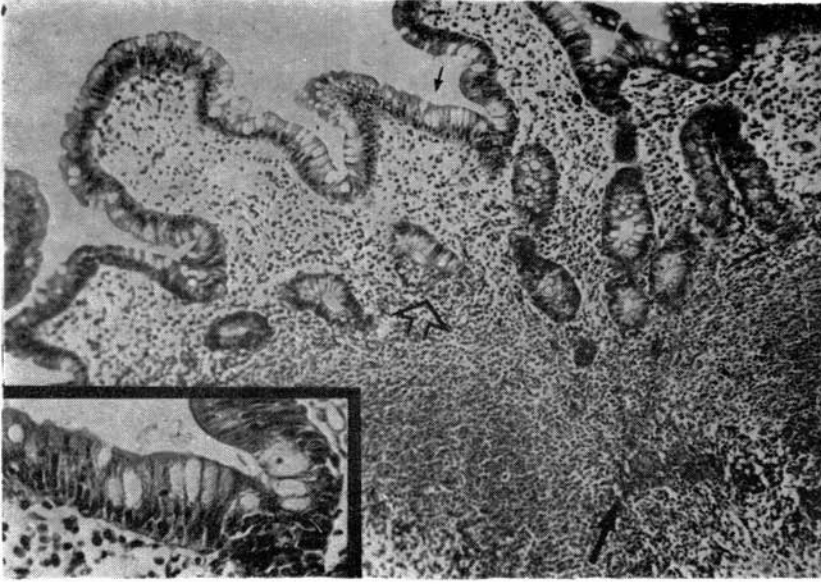
İnce barsak villuslarında parsiyel, tam veya tama yakın atrofi mevcuttur (Şekil 5, 6, 8). Birden fazla örneğin incelendiği vak'alarda villus atrofisinin aynı vak'ada değişik derecelerde olabileceği dikkati çekmiştir.



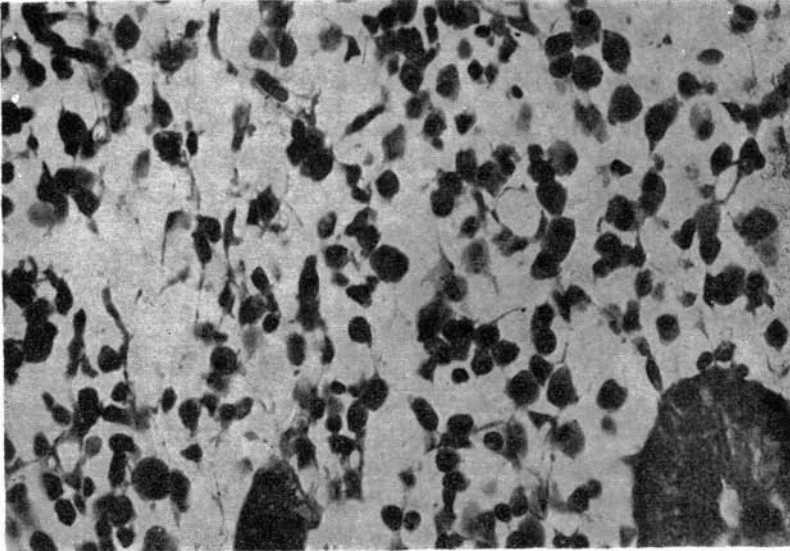
Şekil 5 : Villuslarda parsiyel atrofi, belirgin kript kaybı ve muskularis mukozayı harap ederek (ok) submukozaya ilerleyen lenfoma infiltrasyonu görülmektedir. İnce barsak per oral biyopsi (Vak'a M.Ç.) (H+E x 30)

Genellikle yüzey epiteli kolumnar nitelikte olup, fırçamsı kenar (Brush Border) kolaylıkla izlenebilmiştir (Şekil 6). İnce strüktürde de Brush Border'in intakt olduğu gözlenmiştir. ³⁰

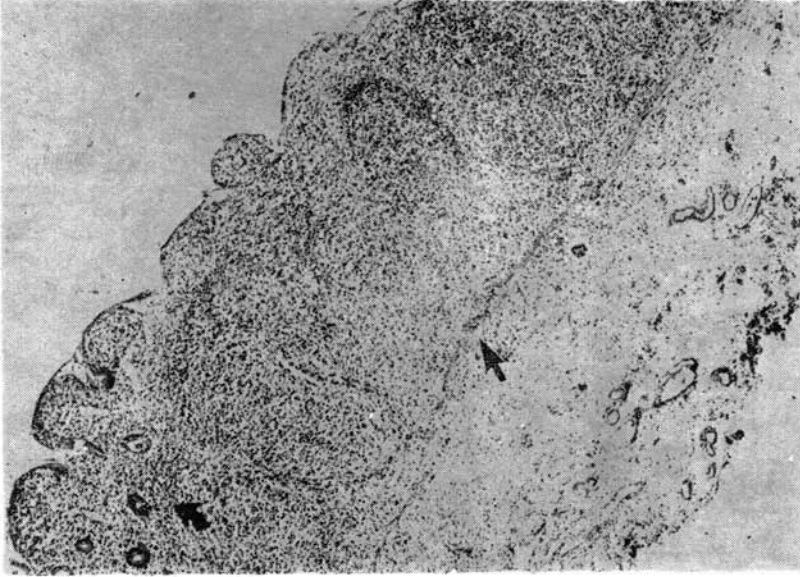
Vak'aların bir kısmında, lamina propriyada yer alan yoğun hücresel infiltrasyona ikincil basıya bağlı, küboidal nitelik ve yüzeysel hücre kaybı (erozyon) mevcuttur. Bu 5 vak'ada (GA, SY, RU, AU, F. Öz) saptanmıştır. Bu alanlarda fibrin ve polimorf nükleer lökositler görülmüştür. (Şekil 8)



Şekil 6 : Aynı biyopsinin x 75 büyütmede görünümü. Kript epitelinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve kript harabiyeti (içi boş ok) ile muskularis mukozadaki devamlılık kaybı (içi dolu ok) yanında belirgin goblet hücre hiperplazisi izlenmektedir. Inset : Normal yüzey epiteli ve fırçamsı kenarı gösteriyor (H + E X 200). Küçük ok büyütülen alanı işaret etmektedir.



Şekil 7 : PLI evresinde bir vak'ada per oral ince barsak biyopsisi. Lamina propriyada plasma hücreleri, plasmaitoid - lenfosit ve lenfositler (Vak'a A.K). (H + E X 480)



Şekil 8 : Tama yakın villus atrofi ve yüzeyel erozyon ile birkaç artık kript dışında belirgin kript kaybı (eğri ok) yanında lamina propriyada nodüler lenfoma izleniyor. Muskularis mukozadaki incelmeye dikkat ediniz (düz ok). Yüzeyel submukoza katlarında lenfoma hücre infiltrasyonu vardır. Evrelendirme operasyonunda açık biyopsi (Vak'a S.Y). (H + E X 30)

Bu alanların dışında izlenen yüzey epitelinde değişiklikler yine minimal olup, fırçamsı kenar genellikle izlenebilmektedir.

Yüzey epiteli ile ilişkili sıklıkla izlenen diğer bir bulgu, bu hatta belirgin oranda lenfositlerin varlığıdır (Şekil 6 inset). Bir vak'ada (GA) infiltrasyonun polimorfonükleer lökositler olması dışında, tüm vak'alarımızda gözlenmiştir.

Goblet hücreleri, hem yüzey epiteli ve hem de kript düzeyinde sayıca belirgin artım göstermektedir. Bu bilhassa villus atrofinin belirgin olduğu örneklerle ince barsaktan çok kolon dokü örneği görünümünü vermektedir (Şekil 6).

En çarpıcı nitelikte değişiklik, belirgin kript kaybıdır. (Şekil 5). Sıklıkla kript epitelinde, lamina propriyada izlenen lenfositlerin infiltrasyonu ve buna bağlı değişik derecelerde kript harabiyeti mevcuttur (Şekil 6) Villus değişikliklerinde olduğu gibi, kript kaybının da aynı vak'ada, birden fazla örneğin incelenmesinde değişik şiddette olabileceği dikkati çekmiştir. Bu da örneklemenin yapıldığı duodenum ve proksimal jejunum

segmentlerinde aynı türden lezyonların değişik şiddette olabileceğini düşündürür niteliktedir.

Vak'alarımızda, sıklıkla pilorik tip glandların varlığı ile nitelenen metaplazik değişimler yanında, bazal kısımda yerleşim gösteren kriptlerde, Paneth hücrelerinde belirgin artım saptanmıştır.

Vak'aların bir kısmında (TÇ, AK, ZB, F. Öz) lamina propriyada yoğun hücresele infiltrasyonu plazma hücreleri ve matür lenfositler ile plasmositoid lenfositler oluştururken (Şekil 7) diğer vak'alarda (MÇ, KA, GA, SY, RU, AU) lamina propriyada lenfoma infiltrasyonu görülmüştür (Şekil 5, 6, 8).

Her iki grupta plazma hücreleri yanında büyük lenfositlerle atipik hücrelerin de kuvvetle pironinofilik olduğu izlenmiştir. Ayrıca bu hücreler arasında bol sayıda eozinofil lökositler ile daha az oranda mast hücreleri dikkati çekmiştir.

Lamina Propriya hücre infiltrasyonu açısından da (villus paterni ve kript kaybı gibi) aynı vak'adan elde edilen değişik örneklerde farklılık saptanmıştır. Örneğin bir vak'ada (MÇ) bir biyopsi lenfoma gösterirken, diğer iki biyopside ancak plazma-lenfositler hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Aynı durum (AU) dan elde edilen iki per oral biyopsi örneğinde de dikkati çekmiştir.

Diğer bir bulguda Rappaport ve ark. tanımladığı ve lamina propriyanın alt kısımlarında yerleşim gösteren ve az sayıda atipik histiositik hücrelerle matür lenfositlerden oluşan «Lenfohistiositer nodüllerin» varlığıdır.²¹ Lamina propriyadaki hücrelerin atipik olmadığı, lenfosit ve plasmositer lenfositlerin bulunduğu bir vak'amızda (TÇ) bu tür bir nodülün varlığı izlenmiş ve otopsisinde abdominal lenfoma saptanmıştır.

4 vak'amızda (MÇ, KA, AU, GA). per oral biyopsi örneklerinde, lenfoma infiltrasyonunun, muskularis mukozanın devamlılığını bozarak submukozaya ilerlediği görülmektedir (Şekil 5, 6, 8). Bu vak'alardan MÇ de mezenter lenf nodunda lenfoma saptanırken, GA da aksiller lenf nodunda lenfoma bulunmuştur.

Serimizde iki yeni vak'ada uygulanan evrelendirme operasyonunda (Staging Laparotomi) alınan tüm katları içeren barsak biyopsilerinde (SY) de muskularis mukozanın incelmek-

le beraber intakt olduğu; buna karşit (RU) da nodüler tipte lenfomanın, muskularis mukozayı yırtarak yüzeyel submukozaya ilerlediği görülmüştür (Şekil 8).

Mezenterik lenf nodu 5 vak'ada (MÇ, TÇ, SY, RU, AU) incelenmiştir. 4 vak'ada (MÇ, TÇ, RU, AU) lenfoma infiltrasyonu bulunurken diğer bir vak'ada (SY) genişlemiş marginal ve medüller sinüslerde gruplar oluşturan plasma ve plasmasitoid lenfosit infiltrasyonu izlenmiştir.

Normal lenf nodu strüktürünün ise yalnız 2 vak'ada tamamen bozulduğu (MÇ, RU) diğer üç vak'ada (TÇ, SY, AU) yerel alanlarda korunmuş olduğu dikkati çekmiştir.

Lenfoma infiltrasyonu saptanan 4 vak'anın 3 ünde (MÇ, RU, AU) ince barsak biyopsilerinde de lenfoma görülmüşken, bir vak'anın (TÇ) ince barsak doku örnekleri yalnızca plasma-lenfositer hücre infiltrasyonu gösteriyordu.

Üç vak'amızda (FÖ, GA, AU) toplam 4 ekstraabdominal lenf nodu incelenmiştir. İki vak'ada (FÖ, GA) 2 adet submandibular ve 1 adet servikal lenf nodül biyopsisinde lenfoma infiltrasyonu görülmüştür. Diğer vak'ada ise (AU) aksiller lenf nodunda yer yer immünoblastların da bulunduğu plasma-lenfositer hücre infiltrasyonu izlenmiştir.

İlk iki vak'ada (FÖ, GA) lenf nodu temel yapısı tamamen bozulmuş iken (AU) da bunun kısmen korunmuş olduğu dikkati çekmiştir.

Bir vak'anın (FÖ) ilk biyopsisinde lenfoma infiltrasyonu dışında, sinüs histiositozis ve sitoplazmalarında vakuoller içeren yabancı cisim dev hücresi tipinde hücreler görülmüştür.

3 vak'amızda (TÇ, AK, F. Öz) rektum doku örnekleri de incelenmiş (F. Öz) ün rektum biyopsilerinde plasma hücrelerinde belirgin azalma izlenirken, (AK) nın rektum biyopsisinde, yüzeyel lamina propria katlarında şişman plasma hücre gruplarının varlığı görülmüş, fakat lenfoma infiltrasyonu saptanmamıştır.

Bir vak'anın (TÇ) rektal polipektomi materyalinde ise atipik lenfosit ve immünoblast tipinde hücrelerden oluşmuş atipik bir infiltrasyon odağı dikkati çekmiş ve bu vak'anın otopsisinde kolonda nodüler lenfoma infiltrasyonu saptanmıştır.

3 vak'ada (FÖ, GA, ZB) radyolojik olarak mide infiltrasyonunu düşündüren bulgular mevcut iken histopatolojik olarak 2 vak'amızda mide endoskopik biyopsileri incelenmiştir.

Bir vak'ada (GA) nodüler nitelikte lenfoma infiltrasyonu görülmüş diğer vak'ada da (ZB) yalnızca yoğun plasma hücre infiltrasyonu saptanmıştır.

İki vak'ada (MÇ, SY) açık karaciğer biyopsisinde herhangi bir infiltrasyon bulunmamıştır. Diğer bir açık biyopsi örneği incelenen vak'ada (RU) bilhassa portal alanlarda belirgin olan lenfoma infiltrasyonu görülmüştür.

Bir vak'amızda (F. Öz) yapılan karaciğer iğne biyopsisinde ise guruplar halinde ergin plasma hücrelerinin, hem portal alanlarda, hem de yer yer parankima içinde olduğu saptanmıştır.

Bir vak'anın (TÇ) otopsisinde ise karaciğerde, aynı yayılım şeklini gösteren, lenfo - plasmositer hücre infiltrasyonu gözlenmiştir.

Tedavi - Klinik - Seyir Ve Cevap : Vak'alarımızda uygulanan tedavi türü, klinik izlemede alınan cevap ve son durumlarına ait gözlemler Tablo IV de özetlenmiştir.

PLI evresinde olan ve ilk tanımlanan vak'amız (AK) antibiyotik, steroid ve sitostotik (Melphalan 10 mg. günlük doz) kombinasyonu ile aralıklı (intermittant) tedavi görmüş ve 5 yıllık izlemede klinik, immünolojik tam iyileşme saptanmıştır.

Diğer taraftan lenfoma evresinde olan vak'alarımızdan üçü (TÇ, FÖ, KA) kaybedilirken, yine lenfoma evresinde olan vak'alarımızdan (MÇ) ve (AU) klinik tam iyileşme göstermiştir. 5 ve 4 yıl süreli izlenmelerinde tedaviden sonra klinik alevlenme (exaserbation) görülmemiştir. Bu vak'alarda yüksek doz radyasyon, kombine kemoterapi ile birleştirilmiştir.

İlk ikisi lenfoma evresinde olan diğer üç vak'amızda (SY, RU, ZB) kombine kemoterapi, ve steroid uygulanmıştır. İzlenme süreleri 1 yıl ve daha az olduğu için bu vak'alarda cevap şimdilik tam remisyon olarak nitelendirilmiştir.

T A B L O IV

Vak'a İsminin Baş Harfleri	Hastalığın Evresi*	Tanı Tarihi	Tedavi	Son durum Eylül 78
A.K	PLI	Haziran 73	Antibiyotik + Siltostatik + Steroid	Klinik+İmmünolojik tam iyileşme
A.U	L	Ağustos 74	COP + Radyoterapi (4000 R)	Klinik tam iyileşme
M.Ç	L	Mart 75	COP + Radyoterapi (4450 R)	Klinik tam iyileşme
S.Y	L	Eylül 77	Antibiyotik+ MOPP + Steroid	Remisyon
R.U	L	Mart 78	MOPP + Steroid	Remisyon
Z.B	PLI	Kasım 77	MOPP + Steroid	Remisyon
F. Öz	PLI	Mayıs 78	Antibiyotik	Remisyon
G.A	L	Kasım 74	MOPP+COP	Generalize Lenfoma Terminal
T.Ç	L	Haziran 74	Antibiyotik+Steroid	Ex
F.Ö	L	Mayıs 74	MOPP+Steroid	Ex
K.A	L	Ağustos 73	MOPP+Steroid Radyoterapi (1700 R)	Ex

* L : Lenfoma PLI : Plasma - lenfositler hücre proliferasyonu.

PLI döneminde olan ve yeni tanım alan bir vak'amız (F. Öz) yalnızca antibiyotik (günde 2 gr. tetrasiklin) tedavisi ile 4 aydır remisyondadır.

Lenfoma evresinde olan bir vak'amız ise (GA), 1974 senesinde tanımlı izleyerek uygulanan kombine kemoterapi tedavisi ile zaman zaman remisyon göstermiş ve son olarak genel lenfoma tablosu ve kaşeksi ile kliniğimize başvurmuştur.

TARTIŞMA

Şerumlarında alfa zincir proteini (Alfa - ZP) saptanan 11 vak'amızdan 3 ü lenfo - plasmositer dönemde iken, 8 vak'a lenfoma evresinde bulunmuştur.

Gerek PLI ve gerekse ATL döneminde belirgin klinik tablo malabsorpsiyon sendromudur.^{5, 17, 28} Bu açıdan histolojik düzeyde ayırıcı tanıda diğer malabsorpsiyon sendromu nedenleri bilhassa celiac hastalığı ve benzer yapısal değişimlerle seyreden tropikal sprue, enfeksiyöz gastroenteritis, stasis sendromu ve Kwashiorkor'dan ayırt edilmesi gerekir.^{11, 14} Ayrıca örneklemin yapıldığı ülkenin sosyo - ekonomik düzeyine bağlı olarak, o toplum için normal ince barsak morfolojisinin de saptanmış olması önemlidir.^{2, 14}

İnce barsak per oral biyopsi örneklerinin uygun yöntemle takibi, doğru oryantasyonu, seri ve ince kesitlerin elde edilmesi diğer malabsorpsiyon nedenlerinin morfolojik değerlendirilmesinde olduğu gibi alfa - zincir hastalığı ve bunun morfolojik belirtileri olan plasma - lenfositler hücre infiltrasyonu (PLI) ve akdeniz tipi lenfoma (ATL) dönemlerinin tanımlanmasında da esastır.

Ayırıcı tanıya giren diğer malabsorpsiyon nedenlerinde de odaksal veya yaygın, değişik derecelerde (tam, tama yakın, parsiyel) villus strüktür bozukluğunun varlığı, bunun ayırıcı tanıdaki önemini azaltmaktadır.¹⁴

Buna karşın, yüzeysel epiteli ve fırçası kenar (Brush Border) incelenmesi ile kript sayısındaki sayısal değişimler ve lamina propriyadaki hücresel infiltrasyonun niceliği ve niteliği ayırıcı tanıda önemli noktaları oluşturmaktadır.

Tüm vak'alarımızda genel olarak yüzeysel erozyon alanları dışında yüzeysel epiteli ve fırçamsı kenar sağlam bulunmuştur. Normal yüzeysel epitelinin varlığı ve fırçamsı kenarın izlenebilmesi tedaviye alınmamış Celiac ve Tropikal Sprue vak'alarının alfa - ağır zincir vak'alarından ayırıldığında, villus strüktür değişikliğinin derecesi ne olursa olsun önemli bir bulgudur.

Lamina propriyadaki hücreyel infiltrasyonun yoğunluk ve hücre tipinin de ayırıcı tanıda önemle değerlendirilmesi gerekir.

Alfa - ağır zincir hastalığının PLI döneminde lamina propriyada yoğun hücre infiltrasyonu, plasma hücreleri ve/veya plasmositoid lenfositler ile daha az sayıda lenfositlerden oluşur. Genellikle plasma hücreleri hâkim hücre tipini oluşturursa da az sayıda vakada lenfositler ve/veya plasma hücresi ile lenfosit arasındaki şekiller daha fazla sayıda bulunabilir. Hatta bu hücreler hâkim hücre tipini oluşturabilir. ^{5, 33} Lamina propriyada hangi tür hücreler hâkim olursa olsun, bu hücreler yaygın ve yoğun bir infiltrasyon oluşturmaktadır. Bu gözlemimiz, şerit halinde plasma hücre infiltrasyonunun varlığına değinen gözlemlere uymamaktadır. ¹¹ Diğer taraftan bu yayına ait resimler gözden geçirildiğinde plasma - lenfosit hücrelerin de özel bir dağılım göstermediği dikkati çekmektedir.

Hücreyel infiltrasyon diğer malabsorpsiyon sendromu vak'alarında çok daha az yoğun ve hücre türü açısından da çok daha çeşitlidir. Ayrıca stasis sendromu ve enfeksiyöz gastroenteritiste kriptomabseleri ve akut iltihabi reaksiyon ayırıcı tanıda yardımcı bulgulardır. ^{11, 14}

Yüzeysel epitel katlarında lenfosit artımı, goblet hücrelerinde belirgin hiperplazi, pilorik tip hücre metaplazisi gibi değişimler diğer malabsorpsiyon durumlarında da izlenebilmektedir. Bu değişimlerin, değişik etkenlere ikincil ince barsak mukozaya zedelenmesinin, nonspesifik yapısal belirtileri olduğu kanısındayız.

Biyopsi materyalinin, immünfloresans yöntemle incelenmesi de bu konuda yardımcı bilgi sağlar. Alfa zincir vak'alarında IgA de daha belirgin olmak üzere diğer yerel immünglobulin yapan hücrelerde azalma saptanırken ayırıcı tanıya giren diğer durumlarda belirgin artım izlenir. ^{3, 4, 9} Immünfloresans bulguları, bir açıdan immün eksesikle beraber görülen malabsorp-

siyon sendromunu örneğin Hipogammaglobulinemik sprue'yu anımsatırsa da bu vak'alarda ışık mikroskobu düzeyinde plasma hücreleri az veya yoktur. ^{14, 10}

Alfa - zincir vak'alarını, diğer malabsorpsiyon durumlarından ayıran en belirgin yapısal ayrıcalık belirgin kript azlığı ve kaybıdır. Yapısal düzeydeki gözlemlerimiz kript kaybının kript epiteline mononükleer hücre infiltrasyonu ve etkisi sonucu olduğunu düşündürür niteliktedir. Büyük bir olasılıkla bu, direkt sitotoksik lenfosit - kript epiteli etkileşmesi sonucunda oluşmaktadır. ⁸⁶

Kript azlığı ve kaybı, kriptlerin hiperplazik olarak nitelendirildiği bir yayın dışında literatürdeki diğer yayınlarda da vurgulanan bir bulgudur. ^{4, 9, 11, 10, 17, 31, 33}

Vak'alarımızın tümünde izlediğimiz bu bulgu malabsorpsiyon sendromuna yol açan diğer antitelerde, primer ince barsak lenfoması dışında morfolojik olarak saptanan bir bulgu değildir.

Primer intestinal lenfomanın ise segmenter olma niteliğinden per oral biyopsi yöntemi ile tanım olanağı kısıtlıdır. Biyopsi ancak lenfoma alanına rastlar ise tanımsal olabilir. ¹⁴ Ayrıca, alfa - zincir protein yapımı ile ilişkili olmayan batı tipi denen primer intestinal lenfoma, daha çok aşağı jejunum ve distal ileum segmentlerinde yerleşim gösterdiğinden tanı olasılığı bu yöntemle daha da azalır ¹¹ Buna karşıt alfa zincir proteini yapımı ile beraber olabilen primer intestinal lenfoma, (Akdeniz tipi lenfoma, ATL) üst gastro intestinal segmentlerde (Duodenum, üst jejunum segmentleri) görülmekte ve bu açıdan tanı olanağı bulunmaktadır.

Alfa - zincir hastalığının lenfoma döneminde de, lenfoma kısımları arasındaki segmentlerde yoğun plasma - lenfositer hücre infiltrasyonu ile beraber yapısal değişiklikler izlenirken; batı tipi intestinal lenfomada, lenfoma dışındaki ince barsak segmentleri normaldir. ¹¹

Per oral intestinal biyopsi alfa - zincir hastalığında değişik segmentlere ait örneklerde değişik evreleri yansıtabilirse de, batı tipi lenfomadan farklı olarak daima patolojiktir. Diğer bir deyişle alfa - zincir hastalığı şüphesinde, normal ince barsak biyopsisinin varlığı bu tanıyı ekarte etmek için yeterli görülmektedir. Yukarda vurgulandığı gibi bu farklılıklar dışında mikros-

kobik düzeyde de iki tür lenfomanın ayırımı mümkündür. (Pleomorfik versus monomorfik hücresel yapı).^{11, 33}

Vak'alarımızın tümünde karakteristik yapısal değişikliklere dayanılarak alfa - zincir hastalığı ön tanısı konmuş ve serumda da immünelektroforez tekniği ile alfa - zincir proteini gösterilmiştir. Bu morfolojik bulguların, patognomik olmasa bile tanı için çok karakteristik olduğunu gösterir niteliktedir.

Per oral biyopsi, PLI döneminde bu tür değişikliğin yaygın olması açısından tanı olanağı verirken, lenfoma devresindeki vak'alarda, lenfomanın segmenter olması tanı olanağını kısıtlamaktadır.

Bir vak'amızda (MÇ) üç p.o ince barsak biyopsi örneğinden biri lenfoma gösterirken diğer iki örnekte, plasma - lenfositler hücre infiltrasyonu görülmüştür. Eksploratris laparatomide mezenter lenf nodunda ise daha atipik pleomorfik hücrelerden oluşmuş lenfoma saptanmıştır.

Diğer bir vak'amızda da (AU) örneklerden biri lenfoma alanına rastlamış iken, diğer örnek yalnızca PLI dönemini gösteriyordu.

Yine bir vak'amızda (FÖ) tanı tek bir p.o biyopsi ile yapılmış ve PLI dönemine uyar bulgular saptanmış iken, submandibular lenf nodu biyopsilerinde lenfoma bulunmuş ve uygulanan tedavi sırasında vak'a, generalize lenfoma tablosu ile kaybedilmiştir.

Bir vak'ada, değişik segmentlere ait biyopsi örnekleri, hastalığın değişik evrelerini yansıtabildiği gibi yapısal değişikliklerin derecesi de farklılık gösterebilmektedir.

Bu açıdan diğer klinik ve radyolojik bulgularla beraber, birden çok örneğin incelenmesi daha sağlıklı bir tanı ve daha doğru bir evrelendirme için gerekli görülmektedir.

Diğer taraftan iki örnekte de yalnızca plasma - lenfositler hücre infiltrasyonu izlenen bir vak'amızın (TÇ) 1 yıl sonra yapılan otopsisinde kolonu da tutan, ince barsak segmentleri ile mezenter lenf nodüllerinde lenfoma saptanmıştır. Bu vak'ada, lenfomanın bir yıl içinde mi geliştiği, yoksa biyopsi uygulanması sırasında mevcut olan lenfomanın, yöntemin sınırlılığından mı tanımlanamadığı sorunu mevcuttur.

Vak'alarımızdaki bu gözlemler ince barsak per oral biyopsilerinin karakteristik bulguları yansıtması açısından tanıdaki önemini vurgularken, vak'aların evrelendirilmesindeki kısıtlılığını da ortaya koymaktadır.

Lenfoma evresinde olan altı vak'anın 4 ünde per oral intestinal biyopsi, lenfoma tanımına olanak verirken 2 vak'ada ince barsak biyopsilerinde yalnızca plasma - lenfositler hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Vak'alarımız sayı azlığı nedeni ile istatistikî değerlendirmeğe olanak vermemekle beraber, kabaca vak'a dizimizde lenfoma döneminde olan vak'alarımızın bu yöntemle 2/3 sinde lenfoma tanımı için yeterli bilgi edinilebilmiştir.

Bu bulguların ışığında, ince barsak per oral biyopsisinin alfa - zincir vak'alarının, malabsorpsiyon sendromuna yol açan diğer nedenlerden ayırt edilmesinde çok önemli ve güvenilir bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz.

Kör yöntemle elde edilen ince barsak örnekleri yalnızca mukoza değil, muskularis mukoza ile yüzeysel submukoza katlarının da incelenebilmesine olanak vermektedir. ¹⁴ Biyopsi örneklerinden lamina propriyadaki hücreyel infiltrasyonun çeperdeki yayılım derecesi hakkında kısıtlı da olsa bir ölçüde bilgi alınabilir. Per oral ince barsak biyopsisinin tanıdaki kısıtlılığının bazı yazarların belirttiği gibi doku örneklerinin yalnız yüzeysel mukozayı temsil etmesine değil, hastalığın topografik asynchronism göstermesine ikincil olduğu kanısındayız. ⁹

Yukarda da vurgulanmaya çalışılan lenfoma dönemindeki vak'aların saptanmasında, kör yöntemle elde edilen per oral ince barsak biyopsilerinin sınırlılığı yanında, lenfoma evresindeki vak'alarda bunun submukoza yüzeysel katları dışında çeperdeki yayılım derecesinin değerlendirilmesi de olanaksızdır. Ayrıca hücreyel atipi derecesi ve lenfomanın çeperdeki yayılım derinliği de aynı vak'ada segmentler arasında farklılık gösterebilmektedir. ⁹

Tanıdaki bu güçlüklerin üstesinden gelebilmek için evrelendirme operasyonu (Staging Laparatomisi) ve bunla ilgili bir protokol önerilmiştir. ²⁸

Bu yöntemle, yalnız ince barsaklar değil, mezenter lenf nodülleri ile diğer karın içi lenf nodülleri ve karaciğer, dalak gibi organların da gözle incelenebilmesi, ve açık biyopsi örnekleri-

nin elde edilmesi mümkün olmaktadır. Protokol ayrıca iliak krest biyopsisinde önermektedir.

Lezyon görülen ince barsak segmentlerinde rezeksiyon yanında diğer segmentlerden tüm barsak boyunca aralıklı olarak (genellikle 3 adet) tüm katları içeren açık biyopsi örnekleri alınmaktadır.

İnce barsak biyopsisinde maligniteye ait bulgu olmayan vak'alarda da Staging Laparotomi ve sonucuna göre tedavi, tedavi sırasında da uygun aralıklarla per oral biyopsi, immünofloresans doku çalışmaları ile alfa-zincir proteininin serumda yoksa jejunum sıvısında aranması önerilmektedir.⁹

İki yeni alfa-zincir vak'amızda evrelendirme operasyonu (Staging Laparotomi) uygulanmış ve ikisi de lenfoma evresinde bulunmuştur (SY, RU).

Bir vak'ada (RU) lenfoma infiltrasyonu hem mezenterik lenf nodüllerinde, hem de karaciğerde saptanırken, ikinci vak'ada (SY) mezenter lenf nodüllerinin gözlemlenmesi büyüme olmalarına karşın ancak plasma-lenfositler hücre infiltrasyonu içerdiği görülmüş, karaciğer açık biyopsi örneğinde ise bir infiltrasyon saptanmamıştır. Her iki vak'ada da lenfoma infiltrasyonu yalnız mukoza ve yüzeysel submukozada izlenmiştir.

Galian ve ark. lenfomayı oluşturan hücre türü ve izlenen atipi ile çeperdeki infiltrasyonun derinliğine göre bu vak'aları A-B-C olarak üç guruba ayırmışlardır.⁹

Hücresel atipi (Grading) ile lenfomanın yayılım (Staging)ını birleştiren bu sınıflamanın, pratik gibi görülmekle beraber uygulamada, alfa-zincir proteini ile seyreden intestinal lenfomanın histopatolojik ve biyolojik davranış özellikleri yönünden bazı güçlükler göstereceği kanısındayız.

İnce barsak biyopsi yöntemi yanında, ince barsak radyografileri de önemli bir tanı yöntemi olarak dikkati çekmektedir. Bilhassa lenfoma döneminde duodenum ve/veya jejunum segmentlerinde değişik büyüklükte nodüller ve psödopolipoid görünüm yanında çeperde dolma defektleri ve lümende darlık tanıda değerli bulgular olarak dikkati çekmektedir.¹⁷

Buna karşın PLI döneminde genellikle izlenen flokulasyon segmentasyon ve mukoza paterninde üniform küçük nodülarite, kabalaşma gibi malabsorpsiyon sendromuna özgü fakat non-spesifik bulgular tanıda yardımcı olmayabilir.^{17, 37}

Vak'alarımızın klinik ve laboratuvar bulguları literatürde yayınlanan vak'lara tam bir uyum göstermektedir. ^{1, 4, 9, 11, 16, 17, 27, 31, 33}

Tedavi ve prognoz açısından vak'aların azlığı yanında, evrelendirme operasyonunun uygulamaya yeni girmesi sonucunda değişik evrelerdeki vak'lara, değişik tedavi şemalarının uygulanmış olma olasılığı sonuçların eleştirilmesinde fikir birliğini engellemektedir. ^{9, 17}

Yalnızca plasma - lenfositler döneminde olan vak'alarımızda değil, lenfoma evresinde olan vak'alarımızda da tam iyileşme ve/veya uzun süreli remisyon sağlanmıştır. Buna karşın lenfoma evresinde olan 3 vak'amız kısa süreli remisyonu izleyerek ex olmuştur.

Vak'a dizimizde belirli bir tedavi şeması uygulanmamıştır. Bu açıdan değişik evrelere ait tedavi sonuçlarını değerlendirmenin olanaksızlığını belirtmek isteriz. Lenfoma evresinde olan iki vak'amızda (MÇ, AU) yüksek doz radyoterapi tedaviye eklenmiş ve bu vak'alarda 4 ve 5 yıllık izlenmede tam klinik iyileşme sağlanmıştır. Radyoterapinin lenfoma evresinde önemli olumlu etkisi literatürde de vurgulanmaktadır. ^{9, 17}

Vak'aların değişik tedavi yöntemlerine verdikleri cevabın sağlıklı incelenbilmesinde ve uygun tedavi yönteminin seçilebilmesinde, vak'aların sağlıklı evrelendirilme ve buna göre tedavi uygulanmasının önemine değinen görüşlere katılırız.

Plasma - lenfositler infiltrasyon devresinde olan vak'alarımız yanında, lenfoma evresindeki vak'alarımızda da alfa - zincir proteini bulunmuştur. Alfa - zincir proteininin, lamina propriyada anormal çoğalma gösteren plasma - lenfositler hücrelerden oluştuğu bilinmektedir. ^{25, 26} Akdeniz Tipi lenfomalı vak'aların bir kısmında bu proteinin bulunmaması, diğer taraftan lenfoma evresine geçen vak'alarda alfa - ağır zincir proteininin negatifleşmesi lenfoma hücrelerinde bu proteinin yapıp salgılanmadığını düşündürür niteliktedir. ^{17, 24, 34} Diğer taraftan serum ve jejunum sıvısında alfa zincir proteininin negatif olduğu bazı vak'alarda bu proteinin hücre düzeyinde olabileceğini düşündürür, biyosentetik, immünofloresans ve immünelektron - mikroskopik çalışmalar vardır. ¹⁷

Lenfoma vak'alarımızda, mevcut alfa zincir proteininin lenfoma hücrelerinde mi, yoksa lenfoma ile beraber bulunan plas-

ma hücrelerinden mi kaynaklandığı sorununu yanıtlayamıyoruz.

Kısıtlı olarak lenfoma evresindeki iki vak'amızda mezanter lenf nodüllerinden hazırlanan hücre süspansiyonlarında hücre yüzey markırları ile yapılan çalışmadaki veriler bu hücrelerin B tipi olduğunu ve çoğunun IgA sınıfına girdiğini göstermektedir. ³⁵ Bu bulgular, lenfoma hücrelerinde de alfa zincir protein yapımının olabileceğini ve lenfomanın aynı B tipi hücre klonundan köken aldığı görüşünü destekler niteliktedir. ^{18, 19}

Bu sorunun bilimsel olarak yanıtlanabilmesi için lenfoma dönemindeki vak'alarda hazırlanan hücre süspansiyonlarında biosentetik ve immüno Floresans çalışmalara gereksinme vardır ve bu yönde bir projeye başlamış bulunuyoruz.

Lenfoma dönemindeki vak'alarda, malignite gerek yapısal düzeyde, gerekse biyolojik davranış açısından kanıtlanmış olmakla beraber, plasma hücre infiltrasyonu evresinde bu hücrelerin maligne veya benigne oluşları konusu literatürde tartışma konusudur. ^{1, 6, 21, 30}

Hücrelerde morfolojik düzeyde atipi olmaması yanında infiltrasyonun lamina propriyada diffüz olup gros tümör oluşturmaması bu hücrelerin benigne, reaktive nitelikte olduğunu düşündürmektedir. ¹¹ Ayrıca, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile tam iyileşen vak'aların varlığı bu görüşü kuvvetle destekler niteliktedir. ^{18, 22}

Buna karşın bu infiltrasyonun yoğun oluşu ve bilhassa belirgin kript kaybı ile nitelenen temel ince barsak strüktür değişikliğine yol açması karşı görüşte olanların dayandıkları yapısal bulgudur. ^{1, 21} Ayrıca biyolojik olarak maligne olan, fakat yapısal düzeyde herhangi bir atipi görülmeyen durumlar (kronik lenfositik lösemi ve bazı myeloma vak'aları) bilinmektedir. Bunun yanında monoklonal nitelikte gittikçe düzeyi artım gösteren alfa - zincir proteininin de benigne bir durumla yorumlanamayacağı ileri sürülmüştür. ^{17, 20} Ayrıca bazı yazarlar matür plasma hücreleri arasında atipik plasma hücrelerinin varlığına değinmektedirler. ¹¹

Plasma - lenfositler dönemindeki vak'alarımızda değişik gelişme döneminde plasma hücreleri izlenmiş olmakla beraber atipik olarak nitelendirilebileceğimiz hücreler görülmemiştir. Diğer taraftan değişik evrim dönemlerini yansıtan ve reaktif bir ço-

ğalma (hiperplazi) gösteren bu hücrelerdeki yapısal görünümün atipik değişimlerden ayırdanmasının güç olacağı kanısındayız.²⁰

Gözlemlerimiz, plasma - lenfositler döneminde hücre hiperplazisi ve infiltrasyonunun, devamlı antijenik uyarıya ikincil reaktif nitelikte olduğunu öneren görüşleri destekler niteliktedir.

18 25 30
, ,

Literatürde plasma - lenfositler dönemden lenfoma dönemine geçen vak'alar mevcuttur.^{1, 5, 9} Vak'a dizimizde böyle bir gözlemimiz olmamıştır.

Değişen bir zaman sürecinde oluşan bu gelişim, insan lenfoma onkogenezi izleme açısından tek ve iyi bir deneysel model olarak görülmektedir.²⁸

KAYNAKLAR

- 1 — Bognel, J.C; Rambaud, J.C; Modigliani, R; Matuchasky, C; Bognel, C; et al.: Etude clinique, anatomopathologique et immünochimique d'un nouveau cas de maladie des chaines alpha suivi depuis cinq ans. Rev. Eur. Etud. Clin. Biol. 17 : 362, 1972.
- 2 — Brunser, O; Eidelman, S; Klipstein, F.A.: İntestinal morphology of Rural Haitians : a comparison between overt tropical sprue and asymptomatic subjects. Gastroenterology 58 : 655, 1970.
- 3 — Brandzaeg, P.: Baklien, K.: Bowel diseases involving local immunoglobulin systems. Acta path. Microbiol. Scand. A. Suppl. 248 : 43, 1974.
- 4 — Doe, W.F; Hobbs, H.J.R; Jones, A.F; Dent, C.E; Booth, C.: Five cases of alpha chain disease. Gut 13 : 947, 1972.
- 5 — Doe, W.F.: Alpha chain disease Clinicopathological Features and Relationship to so-called Mediterranean lymphoma. Brit. J. Cancer. 31 : Suppl. II. 350, 1975.
- 6 — Eidelman, S; Parkins, R.A; Rubin, C.E.: Abdominal lymphoma presenting as malabsorption. A clinicopathologic study of nine cases in İsrail and a review of literatüre. Medicine. 45 : 111, 1966.
- 7 — Faux, J. A; Crain, J. D; Rosen, F.S; Merler, E.: An alpha heavy chain abnormality in a child with hypogammaglobulinemia. Clin. Immunol. Immunopathol. 1 : 282, 1973.
- 8 — Florin - Christensen, A; Doniach, D; Newcomb, P.B.: Alpha chain disease with pulmonary manifestations. Br. Med. J. 2 : 413, 1974.
- 9 — Galian, A; Lecestre, M.J; Scotto, J; Bognel, C; Matuchansky, C; Ramboud, J.C.: Pathological study of alpha chain Disease, with special emphasis on Evolution. Cancer : 39 : 2081, 1977.

- 10 — Gerson, C.D; Janowitz, H.D; Paranetto, F. : Hypogammaglobulinemia and malabsorption : Immunofluorescent localization of immunoglobulins in the jejunal mucosa. *Mt. Sinai J. Med.* 39 : 158, 1972.
- 11 — Lewin, K.J; Kahn, LB; Novis, B.H. : Primary Intestinal lymphoma of «Western» and «Mediterranean» type, Alphachain Disease and Massive Plasma Cell Infiltration. *Cancer* 38 : 2511, 1976.
- 12 — Manousos, O.N; Economidou, J.C; Georgiadou, D.E; Pratsika Onourloglou K.G; etal. : Alpha chain disease with clinical immunological and histological recovery. *Brit. Med. Jour.* 2 : 409, 1974.
- 13 — Monges, H; Aubert, L; Chamlian, A; Remacle, J.P; Mathieu, B; Cougard, A; Arroya, H. : Maladie des chaines alpha à forme intestinale. Presentation d'un cas traité par antibiothérapie avec rémission clinique, histologique et immunologique. *Arc. Fr. Mal. App. Diq.* 64 : 223, 1975.
- 14 — Perera, D.R; Weinstein, W.M; Rubin, C.E. : Small Intestinal Biopsy. *Human Path.* 6 : 157, 1975.
- 15 — Rambaud, J.C; Matuchansky, C; Bognel, J.C; Bognel, C; Bernier, J.J; Scotto, J; Perol, C; Ferrier, J.P; Mihaesco, E; Hurez, D; Seligmann, M. : Nouveau cas de maladie des chaines alpha chez un Eurasiien. *Annales de Médecine Interne.* 121 : 135, 1970.
- 16 — Rambaud, J.C; Bognel, C; Prost, A; Bernier, J.J; Le Quintrec, Y; Lambling, A; Danon, F; Hurez, D; Seligmann, M. : Clinico-pathological study of a patient with «Mediterranean type» of abdominal lymphoma and a new type of IgA abnormality (alpha chain disease). *Digestion* 1 : 321, 1968.
- 17 — Rambaud, J.C Seligmann, M. : Alpha-chain Disease. *Clinics in Gastroenterology* 5 : 341, 1976.
- 18 — Rambaud, J.C; Matuchansky, C. : Alpha-chain disease. Pathogenesis and relation to Mediterranean lymphoma. *Lancet* 1 : 1430, 1973.
- 19 — Ramot, B; Levanon, M; Hahn, Y; Lahat, N; Moroz, C. : The Mutual clonal origin of the lymphoplasmocytic and Lymphoma cell in alpha-heavy chain disease. *Clin. exp. Immunol.* 27 : 440, 197.
- 20 — Ramot, B; Shahin, N; Bubis, J.J. : Malabsorption syndrome in lymphoma of small intestine. A study of 13 cases. *Isr. J. Med. Sci.* 1 : 221, 1965.
- 21 — Rappaport, H; Ramot, B; Hulu, N; Park, J.K. : The pathology of so-called Mediterranean Abdominal lymphoma with malabsorption. *Cancer.* 29 : 1502, 1972.
- 22 — Rogé, J; Druet, P; Marche, C. : Lymphome méditerranéen avec maladie des chaines alpha. Triple rémission clinique, anatomique et immunologique. *Pathologie et Biologie.* 18 : 851, 1970.
- 23 — Seiffers, M.J; Levy, M; Hermann, G. : Intractable Watery diarrhea, hypokalemia and malabsorption in a patient with Mediterranean type of abdominal lymphoma. *Gastroenterogy* 55 : 118, 1968.
- 24 — Seligmann, M. : Immunobiology and pathogenesis of alpha chain disease, immunology of the Gut. In *Ciba Foundation Symposium* 46 (New series). Elsevier North-Holland, Inc. 263-281, 1977.

- 25 — Seligmann, M; Mihaesco, E; Hurez, D; Mihaesco, C; Preud'Homme, J.L; Rambaud, J.C.: Immunochemical studies in four cases of alpha - chain disease. *J. Clin. Invest.* 48 : 2374, 1969.
- 26 — Seligmann, M; Mihaesco, E; Frangione, B.: Studies on alpha chain disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 190 : 487, 1971.
- 27 — Seligmann, M; Danon, F; Hurez, D; Mihaesco, E; Preud'Homme, J.L.: Alpha - chain disease : a new immunoglobulin abnormality. *Science (Wash.)* 162 : 1396, 1968.
- 28 — Seligmann, M.: Alpha - Chain Disease : Immunoglobulin abnormalities, pathogenesis and current concepts. *Brit. J. Cancer.* 31 : Suppl II, 356, 1975.
- 29 — Seligmann, M.: Immunochemical, Clinical and Pathological Features of alpha - chain Disease. *Arc intern. Med.* 135 : 78, 1975.
- 30 — Seligmann, M; Rambaud, J.C.: IgA Abnormalities in Abdominal lymphoma (alfa - chain disease) *Israel J. Med. Sci.* 5 : 151, 1969.
- 31 — Shahid, M.J; Alami, S.Y; Nassar, V.H; Balikian, J.R; Salem, A.A.: Primary Intestinal lymphoma with Paraproteinemia. *Cancer.* 35 : 848, 1975.
- 32 — Stoop, J.W; Ballieux, R.A; Hijmans, W; Zegers, B.J.M.: Alpha - chain disease with involvement of the respiratory tract in a Dutch child. *Exp. Immunol.* 9 : 625, 1971.
- 33 — Tabbane, S; Tabbane, F; Cammoun, M; Mourali, N.: Mediterranean lymphomas with alpha heavy chain monoclonal gammopathy. *Cancer.* 38 : 1989, 1976.
- 34 — Teulieres, J.P: La Maladie de chaines Lourdes Alpha. MD Thesis, Claude Bernard University. Lyon. 1975.
- 35 — Topuz, Ü; Uzunâlîmoğlu, Ö.: Yayınlanmamış gözlemler.
- 36 — Uzunâlîmoğlu, B; Kerse, İ; Özorun, Y; Batman, F; Uzunâlîmoğlu, Ö.: Alpha ağır zincir hastalığında ültrastrüktürel gözlemler. *Patoloji Bülteni.* Basım için kabul edilmiştir.
- 37 — Werbeloff, L; Bank, S. Marks 1, N.: Radiological findings in protein losing gastroenteropathy. *Br. J. Radiol.* 42 : 605, 1969.
- 38 — WHO: Alpha - chain Disease and small intestinal lymphoma. Geneva Meeting. 10-13 November 1975.

TEŞEKKÜR

Artan bir ilgi ile bizi destekleyen ve teşvik eden Sayın Profesör Dr. M. Seligmanna vak'alarımızda alfa - zincir proteininin gösterilmesinde laboratuvar olanaklarını sağlamasından dolayı teşekkür ederiz.

Birinci otör (B.U) kendisini gastrointestinal patoloji alanındaki çalışmalarında daima destekleyen, ve bu çok ilginç ve gelişen alana ilgi duymasında temel etkiyi gösteren Sayın Prof. Dr. Muharrem Köksala derin teşekkürlerini sunar.

Resimlerin hazırlanmasında yardımları olan Sayın Dr. İlhan Tuncer, Başteknisyen Okay Erişöz, ve Gültekin Erdoğan ile makaleyi daktilo eden sekreter Ümit Armağan'a teşekkür etmek isteriz.