

Atipik Bir Klinik Tablo ile Kendini Belli Eden Bir Alfa Ağır Zincir Hastalığı Olgusu

Ahmet Tunalı*, Osman Manavoğlu**, Mustafa Yurtkuran***, Mahmut Yavuz****,
Rıdvan Ali*****, Fahir Özkalemkaş*****, Cezmi Akdiş*****

ÖZET. Alfa Ağır Zincir Hastalığı en sık görülen Ağır Zincir Hastalığı şeklidir. Genellikle tipik olarak enterik ve respiratuvar olmak üzere iki klinik şekli vardır. Nadiren klinik tablo atipik olabilir. Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen ve enterik ve respiratuvar tutulum bulguları olmayan, buna karşılık renal amiloidoz ve buna nefrotik sendrom klinik tablosu ile kendini belli eden bir atipik Alfa Ağır Zincir Hastalığı olgusu takdim edilerek literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler. Atipik. Alfa Ağır Zincir Hastalığı.

A Case of Alpha Heavy Chain Disease Presenting with an Atypical Clinical Feature

SUMMARY. Alpha Heavy Chain Disease is the most commonly seen form of Heavy Chain Disease. Generally it has two typical clinical form, respiratory and enteric. Rarely, clinical picture can be different. In this study we reviewed literature about the subject by reporting a case of Alpha Heavy Chain Disease that in investigated in our clinic, although the patient did not have any enteric or respiratory involvement, disease presented itself clinical features of nephrotic syndrome due to renal amyloidosis.

Key Words. Atypical. Alpha Heavy Chain Disease.

Alfa Ağır Zincir Hastalığı, ağır zincir hastalıkları içerisinde en sık görülenidir¹⁻³. İlk defa tanımlandığı 1968 yılından beri 120 dolayında olgu bildirilmiştir^{2,4}. Hastaların çoğu Akdeniz Bölgesindedir. Bu nedenle önceleri "Akdeniz tipi Abdominal lenfoma" adı verilmiştir^{2,3}. Hastalık en sık 20-40 yaşlar arasında görülür ve hastaların % 60'ı erkektir^{2,3}. Genellikle enterik ve respiratuvar olmak üzere başlıca iki klinik şekli vardır¹. En sık görülen enterik şeklin klinik bulguları kronik diyare ve belirgin kilo kaybı, steatore, hipokalsemi ve aşırı su ve elektrolit kaybı ile karakterize ağır bir malabsorbsiyon tablosundan ibarettir¹. Daha seyrek görülen ve daha zi-

yade Avrupa ve Amerika'daki hastalarda gözlenen respiratuvar şekil, solunum sistemine lokalize lenfoplazmositer infiltrasyon ile karakterizedir^{5,6}. Klinik tablo bazen atipik olabilir².

Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen ve enterik ve respiratuvar tutulma bulguları göstermeyen, buna karşılık renal amiloidoz ve buna bağlı nefrotik sendrom tablosu ile kendini belli eden bir atipik Alfa Ağır Zincir Hastalığı, olgusu takdim edilmiş ve konu ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Olgu

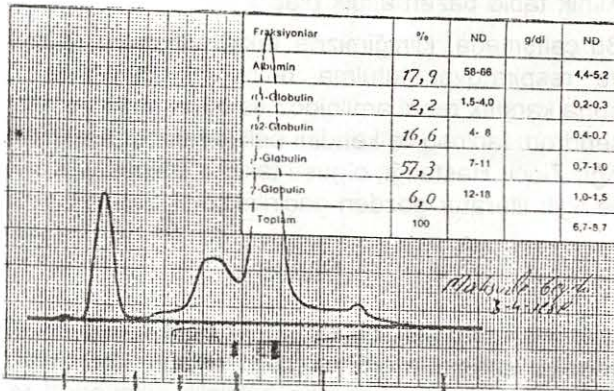
M.G. 49 Y. Bursalı, ev kadını. İlk defa 4 yıl önce 4. gebeliği sırasında ortaya çıkan ve son 1 aydır artan, bacaklarında şişme ve halsizlik şikayetleri ile 1.3.1989 tarihinde kliniğimize yatırılan hastanın fizik muayenesinde bilateral pretibial (++) godet bırakan ödem dışında sistemlerde belirgin bir patoloji saptanamadı. Hastanın diyare, steatore, kilo kaybı,

* Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD Hematoloji BD
** Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD Hematoloji BD
*** Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD Nefroloji BD
**** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD Nefroloji BD
***** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD Hematoloji BD
***** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Enfeksiyon Hast. ABD

Geliş Tarihi: 13.11.1992
Kabul Tarihi: 16.11.1992

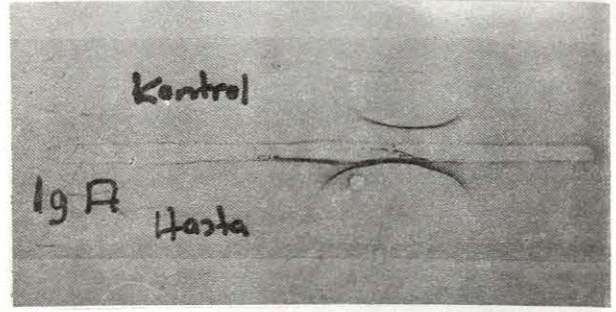
öksürük, balgam şeklinde yakınmaları yoktu. Laboratuvar incelemelerinde Eritrosit: 3.350.000/mm³, Hb % 11.2 gr., Hematokrit % 35, Lökosit: 4.400/mm³, Trombosit: 214.000/mm³, lökosit formülünde çomak % 2, Parçalı % 68, Eozinofil % 1, Bazofil % 1, Monosit % 4, Lenfosit % 24, eritrosit sedimentasyon sürati: 127 mm/saat, idrar dansitesi 1007-1016, proteinüri 4.5-12 gr./gün, sedimentte nadir eritrosit, 1-3 lökosit bulundu. Kan şekeri % 86 mg, Üre % 28 mg, kreatinin % 0.6 mg, ürit asit % 2.6 mg, Total protein % 5.5-6.1 gr., Albumin % 1 gr., kolesterol % 191 mg. Na:140 eEq/L, K: 3.5 mEq/L Ca: % 10 mg, SGOT: 11, SGPT 3, LDH: 157, CPK: 15 Ünite, Alkali fosfataz 140 ünite, CRP (++) , RF(-), ANA(-) LE hücresi (-), kreatinin klirensi: 72 ml/dak. bulundu.

Serum protein elektroforezinde Albumin % 17.9 (58-66), Alfa-1 Globulin % 2.2 (1.5-4.0) Alfa-2 Globulin % 16.6 (4-8), Beta-Globulin % 57.3 (7-11) ve Gamma Globulin % 6 (12-18) bulundu ve Beta bölgesinde monoklonal bir artışı gösteren dar, homojen ve koyu bir M bandı gözlemlendi (Şekil 1). İdrar elektroforezinde Albumin % 61.5, Alfa 1 % 4.0 ve Beta globulin % 34.6 bulundu. Kantitatif immunoglobulin tayininde IgG= 2.50 (8.02-17.6), IgM=0.89 (0.65-2.80), IgA=6.34 (0.93-4.45) idrarda Bence Jones proteinürisi (-) bulundu. P.A Akciğer grafisi, EKG, Abdominal Ultrasonografi, IVP, Göz dibi tetkiki, kemiklerin radyolojik ve sintigrafik incelemesi normal bulundu. Böbrek biyopsisinde amiloidoz saptandı. Duodenum, jejunum, rektum ve dişeti biopsilerinde patoloji saptanmadı. Kemik iliğinde lenfosit ve plazma hücrelerinde hafif artış ve yer yer atipik plazma hücreleri gözlemlendi. İki ayrı laboratuvar da tekrarlanan serum ve idrar immun-elektroforezinde serum IgA ağır zincirinde monoklonal artış, IgG ağırzincirinde azalma, IgM ağır zinciri normal görünümde, kappa ve lambda hafif zincir-lerinde azalma saptandı (Resim 1).



Şekil: 1

Serum protein elektroforezinde B globulin bölgesinde monoklonal bir artış gösteren dar, homojen ve koyu bir M bandı görülmektedir.



Resim: 1

Serum immun elektroforezinde IgA ağır zincirinde artış

İdrarda IgA ağır zinciri saptandığı halde kappa ve lambda hafif zincirleri görülmedi.

Bu bulguların ışığında olgu atipik bir Alfa Ağır Zincir Hastalığı olarak kabul edildi ve tedavi olarak 2 gr/kg/gün proteinli diyet, günde 500 cc Nephramine Sol.IV. ile birlikte 6 haftada bir 7 günlük (0.15 mg/kg) aralıklı Alkeran+Prednisolone kombine kemoterapisi uygulanmaya başladı ve ilk kür tamamlandıktan sonra hasta ayaktan takip ve tedavi edilmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

Alfa ağır zincir hastalığı, en sık görülen ağır zincir hastalığı şeklidir¹⁻². İlk defa 1968 yılında Seligmann ve arkadaşları⁴ tarafından tanımlanan bu hastalık, multipl miyeloma ve makroglobulineminin aksine genellikle 50 yaşın altındaki hastaları tutar ve hayatın 2. ve 3. dekatlarında daha sık görülür. Hastalığın enterik ve respiratuvar olmak üzere genellikle iki klinik şekli vardır¹. Enterik şekil genellikle parazit, bakteri ve virüslara bağlı barsak enfeksiyonlarının sık görüldüğü bölgelerde (örneğin Akdeniz bölgesi, Asya ve Güney Amerika ülkeleri) daha sık görülür¹⁻³. Solunum sisteminde lokalize lenfoplazmositer infiltrasyon ile karakterize olan respiratuvar şekil ise daha çok Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde görülür^{5,6}. Bu iki şekil dışında atipik klinik tablo gösteren olgular da vardır².

En sık görülen ve Akdeniz lenfoma'sı adı ile de anılan enterik şeklin klinik bulguları kronik diyare ve belirgin kilo kaybı, steatore hipokalsemi ve aşırı su ve elektrolit kayıpları ile kendini belli eden ağır bir malabsorpsiyon sendromudur. Hastalarda karın ağrısı ve ele gelen abdominal kitleler dikkati çekebilir. Parmaklarda çomaklaşma oldukça sık görülür¹. İnce barsak ve özellikle jejunum biyopsilerinde lamina proprianın yaygın bir şekilde lenfo-plazmositer hücrelerle infiltre olduğu görülür^{1,7}. Hücreler normal plazma hücrelerinden immunoblastik sarkoma kadar değişik morfolojik görünümde olabilir⁸. Hastaların tümünde villöz atrofi ve kriplerde seyrekleşme saptanmıştır. Mezenterik lenf bezleri

ve rektal biyopsilerde de benzer lenfoplazmositer infiltrasyon gözlenebilir. Geç devrede gelişen tümörler barsak tıkanmasına neden olabilir¹.

Radyolojik incelemelerde ince barsak duvarında kalınlaşma, villöz atrofi ve lenf bezlerinde büyüme saptanabilir. Bizim hastamızda herhangi bir gastro-intestinal yakınma olmadığı gibi, duodenum, jejunum, rektum ve dişeti biyopsilerinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır.

Alfa ağır zincir hastalığı olan hastalarda lenf-anjiyografi ile çok azında retroperitoneal lenf bezlerinde büyüme saptanabilmiş olmakla birlikte genellikle yüzeysel lenf bezleri, karaciğer ve dalak tutulması ve osteolitik kemik lezyonları görülmez. Bizim hastamızda yapılan radyolojik, ultrasonografik ve sintigrafik incelemelerde derin ve yüzeysel lenf bezleri, dalak ve karaciğer ile kemik tutulmasını gösteren patolojik bir bulgu saptanmamıştır.

Alfa ağır zincir hastalığı olan hastalarda kemik iliginde az sayıda atipik plazma hücreleri saptanabilir. Hastalığın terminal safhasında çevre kanında da lenfo-plazmositer hücreler görülebilir¹.

Hastalığın tanısı, serumun immunokimyasal incelemeleri sonunda konur^{4,9}. Serum protein elektroforezinde genellikle albuminde azalma, hipogammaglobulinemi ve beta veya alfa-2 Globulin bölgesinde non-homojen geniş bir band saptanır. Kesin tanı immün elektroforez ile konur. Anormal protein alfa ağır zincirine yönelik antiserum ile reaksiyona girdiği halde kappa veya lambda hafif zincirine yönelik anti serum ile reaksiyon vermez.

Alfa ağır zincir hastalığında Bence Jones proteinürisi görülmez. Fakat hastaların çoğunda idrarda anormal ağır zincir proteini gösterilebilir¹⁰. Anormal protein genellikle büyük miktarlarda jejunal sıvıda ve tükrükte de saptanabilir¹. Bizim hastamızda serum protein elektroforezinde albuminde azalma, alfa-2-globulinde artma, gama globulinde azalma ve beta globulin bölgesinde monoklonal bir protein artışını gösteren dar homojen bir bant saptandı. İmmun elektroforezinde ise serumda IgA ağır zincirinde monoklonal artış, kappa ve lambda hafif zincirlerde azalma ve IgG ağır zincirinde azalma saptandı. İdrarda ise IgA ağır zinciri saptandığı halde kappa ve lambda hafif zincirleri görülmedi. Ayrıca Bence Jones proteinürisi (-) bulundu. Bu bulgularla hasta alfa ağır zincir hastalığı olarak kabul edildi.

Bizim hastamızda, alfa ağır zincir hastalığında sık görülen ince barsak ve solunum sistemi tutulması görülmemesine karşın, belirgin pretibial ödem ve masif proteinüri ile kendini gösteren nefrotik sendrom tablosu vardı. Böbrek biopsisi ile renal amiloidoz saptandı. Bu nedenle hastamız, atipik bir alfa ağır zincir hastalığı olgusu olarak kabul edildi.

Alfa ağır zincir hastalığı, genellikle ilerleyici ve fetal seyirli bir hastalıktır. Fakat kemoterapi ile ve sürpriz olarak tetrasiklin gibi bazı antibiyotiklerle remisyon elde edilen olgular bildirilmektedir^{3,9,11,12}.

Kemoterapi için melfalan veya siklofosamid ile prednizolan kombinasyonu önerilmektedir. Bizim hastamızda önce 3 hafta süre ile günde 2 gr. tetrasiklin denendi. Olumlu bir sonuç alınamayınca 6 haftada bir 7 gün süre ile alkeran 0.15 mg/kg ve Prednizolon 60 mg/gün ile kombine kemoterapiye geçildi. Birinci kürden sonra ödem ve proteinürisinde azalma gözlenen hasta ayaktan takip ve tedavi edilmek üzere taburcu edildi.

Prof. Dr. Ahmet TUNALI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji BD
Tel: 4428185
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

- Franklin EC: The heavy-chain diseases. In: Hematology. Editors: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, and Lichtman MA, 3 rd Edition. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1983, p.1110.
- Kyle RA: Plasma Cell Dyscrasias. In: Fundamentals of clinical Hematology. editor: Spivak JL, Second Edition. Harper and Row, Publisher, Philadelphia, 1984, p.325.
- Tunalı A: Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları Kitabında Editör: Öbek, A.2.Baskı. Korkmaz Ofset, Bursa, 1987, s.810.
- Seligmann M, Danon F, Hurez D, Mihaesco E, Preud'homme JL: Alpha chain disease: A new immunoglobulin abnormality. Science 162:1396, 1968.
- Stoop JW, Ballieux RE, Higmans W, Zegers BJM: Alpha chain disease with involvement of the respiratory tract in a Dutch child. Clin Exp Immunol 9:625, 1971.
- Faux JA, Crain JD, Rosen FS, Merle E: An alpha heavy chain abnormality in a child with hypogammaglobulinemia, Clin Immunol. Immunopathol 1:282, 1973.
- Haghighi P, Kharazmi A, Gerami C, Haghshenas M, Abadi P, Ormidi H, Mostafavi N: Primary upper small-intestinallymphoma and alpha chain disease: Report of 10 cases emphasizing pathological aspects. Am J Surg Pathol 2:147, 1978.
- Ramband JC, Seligmann M: Alpha chain disease. Clin Gastroenterol 5:341, 1976.
- Seligmann M, Mihaesco E, Preud'homme JL, Danon F, Brouet JC: Heavy chain diseases: Current findings and concepts. Immunol Rev 48:145, 1979.
- Doe WF, Danon F, Seligman M: Immunodiagnosis of alpha chain disease. Clin Exp Immunol 36:189, 1979.
- Büyükpamukçu M, Uzunalimoğlu B, Çevik M, Tekinalp G: Alfa zincir hastalığı ve Akdeniz tipi lenfoma. Hematoloji V.(Türk Hematoloji Derneği X. Kongresi, 10-13 Ekim 1975). Cen-en Matbaası, İstanbul, 1978, s.167.
- Başak T, Aksoy F: Immunoproliferative small Intestinal disease (=IPSID) Acta Oncologica Turcica 21:192, 1988.