

Kronik ishalden, immün yetmezlik tanısına: İntestinal noduler lenfoid hiperplazinin eşlik ettiği bir common variable immün yetmezlik olgusu

From chronic diarrhoea to diagnosis of immunodeficiency: A case with common variable immunodeficiency accompanied by intestinal nodular lymphoid hyperplasia

Şerif YILMAZ, Kadim BAYAN, Mehmet DURSUN, Fikri CANORUÇ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

On yedi yaşında bayan bir hasta kronik ishal nedeniyle yatırıldı. Çocukluğundan beri tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonları ve ishal atakları tanımlamaktaydı. Endoskopik bakıda duodenum mukozasında yaygın kümeleşmiş polipoid noduller vardı. Biyopsi örneği noduler lenfoid hiperplaziyi göstermekteydi. Common variable immün yetmezlik sendromundan şüphelenildi ve tanı, plazma gama-globulin düzeylerinin düşüklüğünün gösterilmesiyle doğrulandı. İmmünglobulin tedavisinin başlamasından sonra günlük ishal sayısı ve solunum yolları enfeksiyonlarının sıklığı ve şiddeti belirgin azaldı. Bu olgu ishalin altta yatan bir nedeni olarak Common variable immün yetmezlik sendromuna ve noduler lenfoid hiperplazi ile olan ilişkisine odaklanmaktadır.

Anahtar sözcükler: İshal, common variable immün yetmezlik

A 17-year-old female patient was hospitalized for chronic diarrhea. Since childhood she had experienced recurrent episodes of respiratory tract infections and diarrhea. Endoscopic examination revealed diffuse clustered polypoid nodules in the duodenum. Biopsy specimen showed nodular lymphoid hyperplasia. Common variable immunodeficiency syndrome was suspected and diagnosis was established by demonstrating a significant reduction of plasma gamma-globulin levels. After starting immunoglobulin treatment, daily diarrhea count decreased, and both incidence and severity of respiratory tract infections were significantly reduced. This case report focuses on common variable immunodeficiency syndrome as a potential underlying cause of diarrhea, and the relationship with nodular lymphoid hyperplasia.

Key words: Diarrhea, common variable immunodeficiency

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik diyare, irritable barsak sendromu gibi fonksiyonel bozukluktan, kanser gibi uç bir organik hastalık yelpazesine uzanan önemli bir klinik yansımadır. Common variable immün yetmezlik (CVID) nedeni bilinmeyen, konjenital veya kazanılmış düşük serum immünglobulin düzeyleri ve antijenlere yetersiz antikor yanıtı ile karakterize, nadir görülen sinsi bir tablodur (1). Altta yatan problem B-lenfositlerinin, immünglobulin salgılayacak plazma hücrelerine farklılaşmasında yetmezliktir. Hastaların önemli bir kısmında sık tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonu öyküsü vardır. CVID hastalarının yaklaşık %15-20'sinde ince barsakta polipoid noduler lenfoid hiperplazi (NLH) görülebilmekte (2, 3) ve bu durum kronik diyare ve malabsorpsiyondan sorumlu olabilmektedir. Bu yazıda, kronik ishal şikâyeti ile başvuran bir hastada intestinal NLH bulgusunu ve altta ya-

tan CVID tanısına giden süreci ve literatürdeki benzerlerini tartışacağız.

OLGU

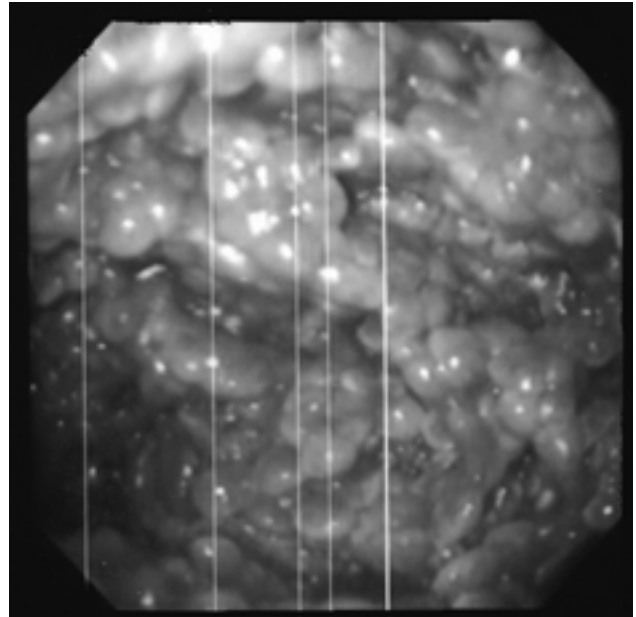
On yedi yaşında kadın bir hasta, altı yaşından beri var olan sulu, mukuslu, pis kokulu, günde ortalama altı defaya varan, gece uyandıran ishal şikâyetiyle kliniğimize yatırıldı. Aynı zamanda gelişme geriliğinden yakınmaktaydı. Birkaç aylık dönemlerle aralıklı olan isheline ek olarak yılda on defadan fazla olan, antibiyotiklere yanıt veren sık solunum yolları enfeksiyonu tablosu tanımlamaktaydı. Hastanın kuzeninde de aynı şikâyetler varmış. Fizik muayenesinde pozitif bulgu olarak boyun, her iki koltukaltı ve pelvik bölgelerde yer yer hiperkeratotik lezyonlar vardı, ancak lenfadenomagali yoktu. Batında organomegali saptan-

madı. Hastanın vücut kitle indeksi 14 kg/m² idi. Aksiler ve pubik kılınması yoktu. Hasta menarş tanımlamıyor. Laboratuvar analizinde şu özelliklere rastlandı: Tam kan sayımında lökosit sayısı 11.6 K/UL, nötrofil 7.05 K/UL, lenfosit 3.69 K/UL, hemogloblin 13.6 g/dl, hematokrit %40, RDW %18, MCV 86 fL, trombosit 343000/mm³ idi. İdrarda özellik yoktu. Eritrosit sedimantasyon hızı, PTZ, aPTT, serum glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler, bilirubin, aminotransferazlar, alkalin fosfat, kreatin fosfokinaz, laktik dehidrogenaz, gama-glutamil transpeptidaz, trigliserid, kolesterol, ürik asit, amilaz normal sınırlardaydı. Total protein düzeyi 5.2 g/dL, albumin 3.3 g/dL iken globulin 1.8 g/dL ölçüldü. Demir 31 ug/dL, demir bağlama kapasitesi 347 ug/dL idi. ASO, CRP, RF normal, salmonella, brusella, hepatit B, hepatit C ve HIV için serolojiler negatif idi. FSH, LH, estradiol, prolaktin, kortizol, parathormon, tiroid hormon düzeyleri ile vitamin-B12, folikasit normal sınırlardaydı. CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, Ca72-4, β -2 mikroglobulin normaldi. Anti-Gliadin IgG pozitif, anti-Gliadin IgA, anti-Endomisyial antikor negatif idi. Serum IgG 145 mg/dl (N:800-1700), IgA 72 mg/dL (N:90-325), IgM 28,9 mg/dl (N:60-370), IgE < 5 IU/mL (N:1-87) düzeyindeydi. CD4 %25, CD8 %35 (CD4/CD8<1), CD5 %52, CD19 %20, CD20 %25 bulundu. TNF-alfa düzeyi 30.7 pg/mL (N:4-10) idi. Gayta analizinde gizli kan ve steatokrit negatif idi. Kemik iliği



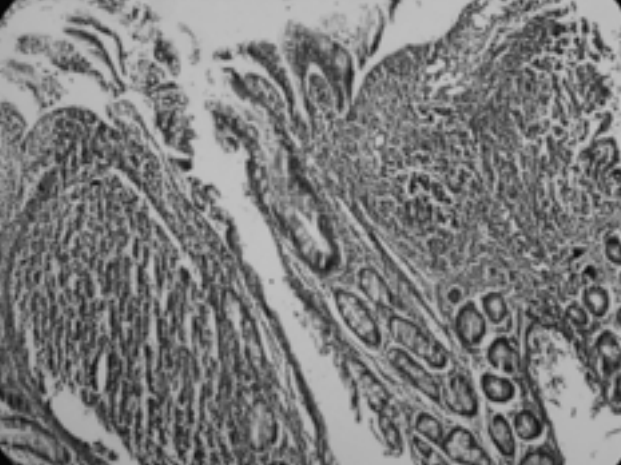
Resim 1. Waters grafisi: sinüslerde opaklaşma

aspirasyonunda plazma hücrelerine rastlanmadı. PA-akciğer grafisi normal, Waters grafisinde sinüslerde opaklaşma ve sinüzit ile uyumlu görünüm vardı (Resim 1). İnce barsak baryumlu grafisinde ince barsaklarda transit süresi kısalmış, duodenum ve jejunum proksimalinde lümende diffüz dolma defektleri göze çarptı. Batın ve pelvik ultrasonografisinde sınırda büyük dalak vardı. Batın bilgisayarlı tomografisinde duodenum ve jejunum proksimalde lümende daralma ve çevresinde çok sayıda büyümüş mezenterik lenf



Resim 2. Duodenal endoskopik görünüm

bezleri izlenmekteydi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde, bulbustan itibaren görülen tüm duodenum mukozasında mukozal bütünlüğün tamamen kaybolduğu, çapları 0.2-0.5 cm çapında, üzüm salkımı şeklinde kümeleşmiş sayısız noduler yapılar izlendi (Resim 2). Bu alandan snare ile alınan geniş biyopsi örneğinde, ince barsak mukozasında yüzey epitelinde ve gland epitellerinde yoğun lenfosit infiltrasyonu yanı sıra, stromada yoğun eozinofil ve lenfosit infiltrasyonu ile aktif germinal merkezli lenf follikülleri vardı. İnce barsak villuslarının çoğu atrofik idi. Bu bulgular diffüz nodüler lenfoid hiperplazi ile uyumluydu (Resim 3). Yapılan immünohistokimyasal çalışmada poliklonalite izlendi. Folliküler germinal merkezde bcl2 negatifti. Histolojik kesitlerde ve duodenal aspiratta *Giardia lamblia*'ya rastlanmadı. Ayrıca mide biyopsisinde *Helicobacter pylori* izlenmedi. Rectosigmoidoskopide mukozada



Resim 3. Duodenal biyopsi örneğinde noduler lenfoid hiperplazi görünümü

granuler yapılar vardı. Bu alandan alınan biyopsi kesitlerinde özelliğe rastlanmadı. Anti-HBs'si negatif olan hastaya HBV aşısı uygulandı. Bir ayın sonunda düşük titrede antikor elde edildi. Dermatolojik değerlendirmede sözü edilen cilt lezyonlarının egzematöz dermatit ile uyumlu olduğu bildirildi.

TARTIŞMA

Noduler lenfoid hiperplazi; psödopolipozis lenfotika, lenfonoduler hiperplazi, enteritis follikularis gibi adlarla anılabilen ve nedeni tam bilinmeyen bir antitedir. Tüm yaş guruplarında görülmekle birlikte en iyi çocuklarda tanımlanmıştır. İntestinal lenfatik dokunun mikroorganizmalar veya gıda antijenleri gibi spesifik inflamatuvar uyarılara karşı abartılı alerjik yanıtı sonucu gelişebileceği bildirilmektedir. Lenfatik dokunun ne zaman hiperplastik olacağı veya hiperplazinin ne zaman patolojik olacağını belirten geçerli bir kriter yoktur (4). Benign bir durum olmakla birlikte, kronik uyarı halinde neoplastik dönüşüm riski taşımaktadır. Örneğin bunlarda incebarsak lenfoması riski artmıştır (5). Gastrointestinal kanalın lenfoid hiperplazisi dört klinikopatolojik guruba ayrılır (6): i) midenin fokal lenfoid hiperplazisi, ii) incebarsağın fokal lenfoid hiperplazisi, iii) rektumun fokal lenfoid hiperplazisi, iv) gastrointestinal kanalın noduler lenfoid hiperplazisi. NLH, incebarsak ve/veya kalınbarsakta görülebilir. Genellikle tesadüfen görülmekle birlikte, hipogamaglobulinemi ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Histopatolojik kesitlerde, mukoza ve

submukozada aktif germinal merkezli belirgin lenfoid folliküller izlenmektedir. Aktif germinal merkezlerin varlığı, çok sayıda hücre tipinin olması ve immünohistokimyasal olarak poliklonalitenin gösterilmesi lenfomalardan ayırıcı başlıca kriterlerdir.

Common variable immün yetmezlik, defektif antikor yanıtı ile karakterize immünolojik sinsi bir bozukluktur. İnsidansı 6-12/100.000 canlı doğumdur. Defektin daha çok doğumda olduğu, yine de fetal rubella veya postnatal Epstein-Barr virus enfeksiyonu sonrası gelişebildiği belirtilmektedir. Ortalama görülme yaşı kadınlarda 26.9, erkeklerde 35.2'dir. B lenfosit ve daha az oranda T lenfosit bozukluğu vardır. B lenfositlerinin farklılaşması kusurludur. T lenfosit bozuklukları arasında mitojenlere ve antijenlere azalmış proliferatif yanıt vardır (7). Kemikiliği hücre kültüründe IL-2 düzeyi düşük, TNF-alfa ise yüksek bulunmuş olup, proapoptotik sitokin paternine kayma olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar CVID'li hastalarda progenitor hücrelerin farklılaşma ve büyüme kapasitelerinin bozuk olduğunu ortaya koymaktadır (8). Olguların %30'unda CD4/CD8 oranı <1'dir (9). CVID tanısı kistik fibrosis, immotil silia sendromu ve alerjik bozukluklar gibi diğer hastalıkların ekarte edilmesi ile konur. Serum hipogamaglobulinemisi (protein elektroforezinde veya kantitatif immünglobulin düzeylerinde düşüklük) başlıca ayırıcı kriterdir. Bu hasta gurubunda artmış Gluten enteropatisi prevalansı vardır (2) ve sıklıkla subtotal intestinal villöz atrofi var olup, glutensiz diyete yanıt yoktur. Histolojik kesitlerde plazma hücrelerinin görülmemesi tipiktir (10). Yetersiz antikor yanıtı nedeniyle negatif antikor profilinin Gluten enteropatisi olasılığını ekarte edemeyeceği akılda tutulmalıdır. Çoğu hastada Haemophilus influenzae and pneumococci gibi etkenlerin katıldığı, alt ve üst solunum yolları enfeksiyonları (11) ve Giardia lamblia enfestasyonuna bağlı diyare ortaya çıkmaktadır. Hastalarda 8-13 kat artmış malignensi riski vardır. Non-Hodgkin lenfoma en sık görülen malignite iken, mide ve kolon adenokarsinomlarının sıklığında da artış izlenmektedir. Malignitenin pik yaptığı yaş 5.-6. dekadlardır. C. Bloch-Michel ve arkadaşlarının 17 CVID'li hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, bunların %16'sında NLH, %35'inde ishal, %41'inde splenomegali, %17'sinde de gastrointestinal lenfadenopati olduğu görülmüştür (9).

Hastamızda düşündüğümüz ilk olası tanı Gluten enteropatisi idi. Antikorlar içinde en düşük

sensitiviteye sahip olan anti-Gliadin IgG pozitif idi. Endoskopik bakıda gördüğümüz noduler manzara karşısında Gluten enteropatisi olasılığından uzaklaştık. Bununla birlikte iki ay süreyle uyguladığımız glutensiz diyetten yanıt alınmadı. Bu arada taradığımız literatürde NLH ile CVID birlikteliği bize yeni bir tanı olasılığını ortaya koydu. Yapılan klinik, laboratuvar ve histopatolojik değerlendirmeler sonunda Common variable immün yetmezlik zemininde, intestinal noduler lenfoid hiperplazinin kaçınılmaz tanı olduğunu gördük.

Tedavi olarak metronidazol (250 mg 3/gün po.) ile beraber aylık intravenöz immünglobulin infüzyonları (400 mg/kg) uyguladık. Tetkiklerde Giardia izine rastlanmasa da başvurduğumuz yöntemlerin yetersiz kalmış olabileceğini düşünerek, düşük maliyetli antiprotozoal tedaviyi vermeyi uygun bulduk. Dört kür immünglobulin tedavi-

sinden sonra hastanın vücut tartısı 6 kg arttı. İlk kez aksiler, pubik kılınma gelişti ve hasta adet gördü. Günlük ishal sayısı ortalama 6 defadan, 2 defaya düştü. Sinüzit gibi solunum yolları enfeksiyon sıklığında önemli ölçüde azalma olduğunu belirtti. CVID hastalarının çoğunda düşük vitamin A düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Aukrust ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tedaviye vitamin A eklenmesinin immünglobulin sentezini arttırdığı ve inflamatuvar yanıtı baskıladığı gösterilmiştir (12). Bu nedenle hastamızı bu tedaviden faydalandırmayı düşündük. Hastayı daha önce sözünü ettiğimiz malignite riski bakımından yakın takibe aldık. Sonuç olarak, kronik ishal ile başvuran bireylerde endoskopik bakıda NLH ile uyumlu görünüm ve bunun histolojik desteğinin varlığı halinde, CVID mutlaka düşünülmeli, destek tedavisi sağlanmalı ve malignite gelişimi bakımından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Spickett GP, Misbah SA, Chapel HM. Primary antibody deficiency in adults. *Lancet* 1991; 337: 281-4.
2. Luzi G, Zullo A, Iebba F, Rinaldi V, et al. Duodenal pathology and clinical-immunological implications in common variable immunodeficiency patients. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(1): 118-21.
3. Bastlein C, Burlefinger R, Holzberg E, et al. Common variable immunodeficiency syndrome and nodular lymphoid hyperplasia in the small intestine. *Endoscopy.* 1988; 20(5): 272-5.
4. Riddell RH, Petras RE, Williams GT, et al. Lymphoproliferative disorders of the intestines. In: Riddell RH, Petras RE, Williams GT, Sobin LH, eds. *Tumors of the intestines.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2003: 395-430. *Atlas of tumor pathology; 3rd series, fascicle 32.*
5. Aguilar FP, Alfonso V, Rivas S, et al. Jejunal malignant lymphoma in a patient with adult-onset hypo-gamma-globulinemia and nodular lymphoid hyperplasia of the small bowel. *Am J Gastroenterol.* 1987; 82(5): 472-5.
6. Matuchansky C, Touchard G, Lemaire M, et al. Malignant lymphoma of the small bowel associated with diffuse nodular lymphoid hyperplasia. *N Engl J Med.* 1985 18; 313(3): 166-71.
7. Iglesias Alzueta J, Matamoros Flori N. Common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2001 May-Jun; 29(3): 113-8.
8. Isgro A, Marziali M, Mezzaroma I, Luzi G, et al. Bone marrow clonogenic capability, cytokine production, and thymic output in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2005 15; 174(8): 5074-81.
9. Bloch-Michel C, Viillard JF, Blanco P, Liferman F, Neau D, et al. Common variable immunodeficiency: 17 observations in the adult. *Rev Med Interne.* 2003; 24(10): 640-50.
10. Sanchez Rodriguez A, Martinez JM, de Letona L, et al. Nodular lymphoid hyperplasia of the small bowel with IgA deficiency and hemolytic anemia. *Med Clin (Barc).* 1980 10; 75(6): 261-5.
11. Van der Hilst JC, Smits BW, van der Meer JW. Hypogammaglobulinaemia: cumulative experience in 49 patients in a tertiary care institution. *Neth J Med.* 2002; 60(3): 140-7.
12. Aukrust P, Muller F, Ueland T, et al. Decreased vitamin A levels in common variable immunodeficiency: vitamin A supplementation in vivo enhances immunoglobulin production and downregulates inflammatory responses. *Eur J Clin Invest.* 2000; 30(3): 252-9.