

## BİR ALFA-AĞIR ZİNCİR HASTALIĞI VAKASI VE TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nahide Konuk\*

Orhan S. Şardaş\*\*

Dilek Dinçol\*\*\*

Ağır zincir hastalıkları lenfosit ve plazma hücresi bozuklukları arasına giren hastalıklardır. İmmünoproliferatif hastalıklar olarak da isimlendirilmektedirler. Ağır zincir hastalıklarında immünglobülin (Ig) sentez eden hücrelerin malign proliferasyonu ve beraberinde inkomplet ağır zincirlerin immünoşimik karakterlerine sahip monoklonal proteinlerin fazla miktarda yapılması sözkonusudur. Klinik bulguları multiple myelomadan çok lenfomalara benzer (3).

Ağır zincir hastalığı (AZH) ilk defa Franklin tarafından 1963'de tarif edilmiş ve bu tarihten sonra artan sayıda hasta yayınlanmıştır (3). Yapısal farklılıkları olan 5 ayrı ağır zincir tesbit edilmiştir; Gama (IgG), Alfa (IgA), Mü (IgM), Delta (IgD), Epsilon (IgE). Bugüne kadar alfa, gama, mü ağır zincir hastalığı vakaları bildirilmiş, ancak delta ve epsilon ağır zincir vakalarına henüz rastlanılmamıştır.

Alfa AZH ilk defa 1968'de Seligmann ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (13). Serumda hafif zincir içermeyen inkomplet IgA ağır zincirlerinin mevcudiyeti ile belirlenir (6). Semptomlar sekretuar IgA'nın başlıca yapım yeri olan gastrointestinal kanal veya akciğerler ile ilişkilidir (11,12,14). Klinik olarak sindirim sistemi semptomlarının hakim olduğu tip Akdeniz ve Orta Doğu bölgesinde daha sıktır (12,14).

Pulmoner semptomların hakim olduğu tip ise, gelişmiş batı ülkelerinde görülmekte olup daha nadir bir hastalıktır.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Doçenti

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Başkanı

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi.

Bugüne kadar yayınlanan alfa AZH vaka sayısı 200'ün üzerindedir. En geniş vaka serilerinden birisi A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalına aittir (7).

Bu makalede demonstrasyon amacıyla tipik bir alfa AZH vakası sunulmaktadır.

### VAKA TAKDİMİ

Yirmi yaşında erkek hasta. İki buçuk yıldır zaman zaman tekrarlayan diyare, karın ağrısı, kilo kaybı şikayetleri mevcut. Bu şikayetlerin tamamen kaybolduğu normal dönemler de tanımlıyor. Son 2,5 aydır diyare aralıksız devam ediyor. Yaklaşık 2 aydır kullandığı tetrasiklinden yarar görmemiş. Bu arada 17 kg zayıflamış. Diyare su gibi olup kan ve mukus içermiyormuş. Hastada ateş yükselmesi hiç olmamış.

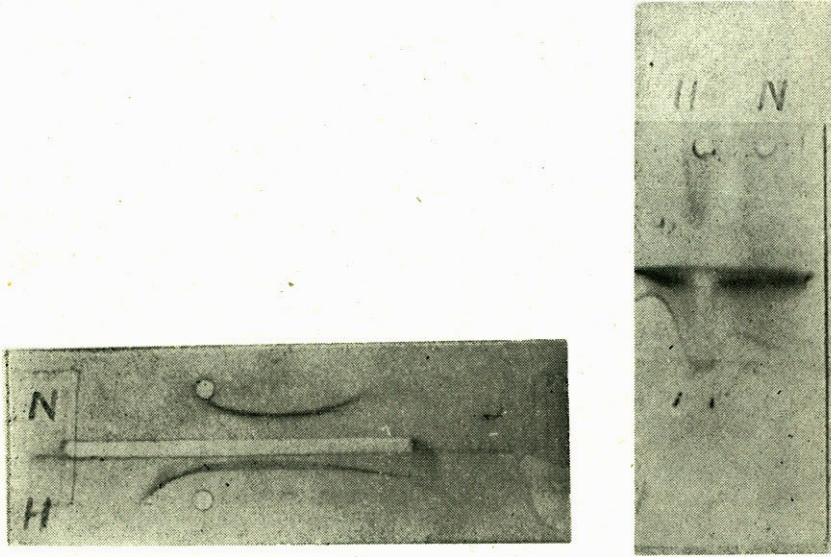
Fizik muayene : Kan basıncı 100/60 mmHg; Nabız 100/dk, ritmik; Ağırlık 43 kg; boy 1.63 m. Hastada kaşeksi ve adinami mevcut. Cilt dehidrate, turgor ve tonus azalmış. Karında barsak sesleri artmış. Lenfadenopati ve organomegali yok.

Laboratuvar bulguları : Sedimentasyon 18 mm/st., hemoglobinin 13 gr/dl, hematokrit % 42, eritrosit 4,1 milyon/mm<sup>3</sup>, lökosit 8400/mm<sup>3</sup>, trombosit 15600/mm<sup>3</sup>, lökosit formülü normal. Tam idrar tetkiki, AKŞ, SGOT-SGPT ve serum kalsiyum-fosfor değerleri normal sınırlarda. Kan proteinlerinden albümin % 4 gr, globülin % 3,8 gr, protein elektroforezinde albumin % 60,6 alfa 1 globulin % 5, alfa 2 globulin % 9,4, beta globulin : 11,5, gamaglobulin % 13,2. Alkalin fosfat 142 İÜ/dl (Normali 15-69 İ.Ü. arasında), serum potasyum düzeyi 2,5 mEq/dl, sodyum düzeyi ise 132 mEq/dl. PPD (+). E rozet testi % 52 (normal). IgA 800 mg/dl, IgM 60 mg/dl, IgG 900 mg/dl.

Monospesifik antiserumla yapılan immünoelektroforezde ve roket immünoelektroforezinde alfa ağır zincirine ait aktivite artışı saptanmıştır (Şekil : 1).

Hastanın radyolojik tetkiklerinden PA akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. İnce barsak grafilerinde mukozal kabalaşması saptanmıştır.

tandı. Gastroduodenoskopide mukoza önemli ve kaba görünümde idi. Buradan alınan biopside yaygın iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. İnce barsak biopsisinde ise mukozada atrofi, tunika propriada bol miktarda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu, kriplerde azalma saptandı (Şekil : 2). Abdominal ultrasonografide paraaortik lenf-adenopati tesbit edildi.



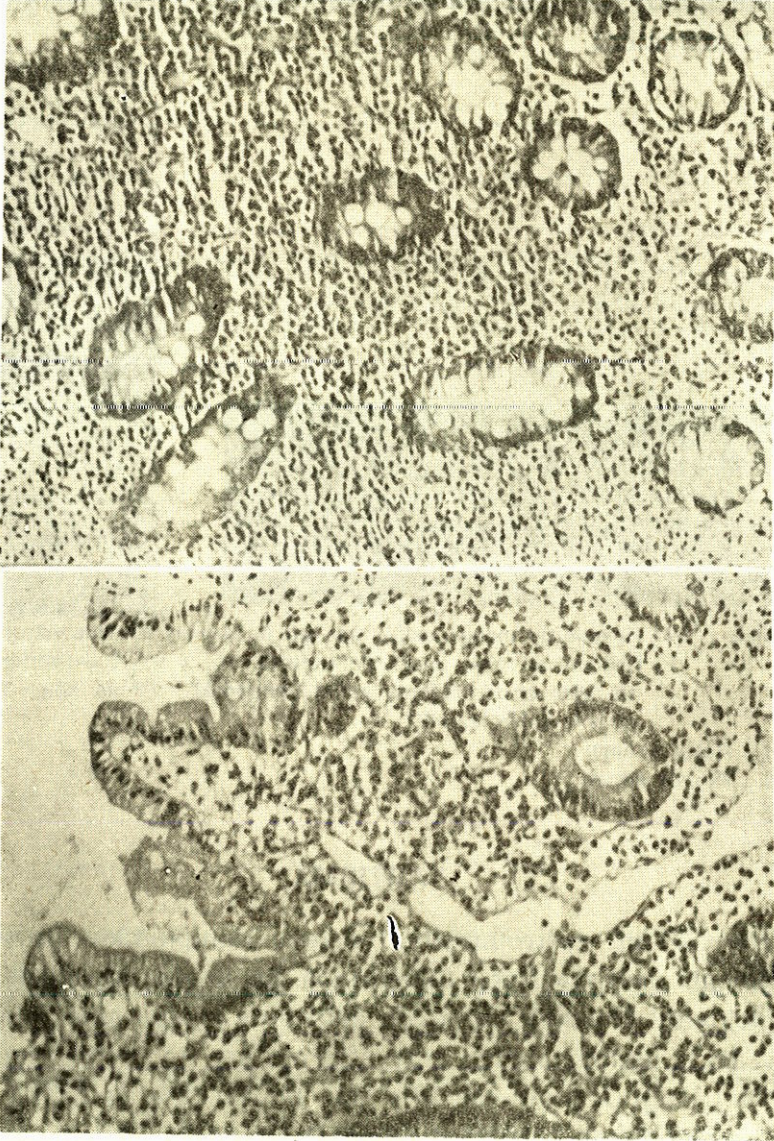
Şekil 1 : A) Hastamızın monospesifik anti IgA ile yapılan immünelektroforezi  
B) Hastamızın roket immünelektroforezinde,  $\lambda$  ve K antikorları ile hafif zincirler çöktürüldükten sonra serumdaki artmış ağır zincire ait aktivite (okla işaretli).

H : Hasta serumu  
N : Normal serum

## TARTIŞMA

Alfa-AZH'nın gastrointestinal sistem semptomları ile seyreden tipi Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde, bu arada ülkemizde de, sık görülmektedir. Hastalık daha çok gençlerde ortaya çıkmaktadır (12, 14). Akdeniz lenfomalarının, alfa-AZH'nın geç dönemdeki malign fazını teşkil ettiği düşünülmektedir (12). Bu düşünce ile İPSİD (İmmü-noproliferatif Small Intestinal Disease) teriminin Akdeniz lenfoması ve alfa-AZH için kullanılması gerektiği ileri sürülmektedir (14). Alfa

-AZH'da en sık görülen klinik bulgular Tablo : 1'de özetlenmiştir. Vakamız hastalığın belirtilen epidemiyolojik ve klinik özelliklerini taşımaktadır. Ancak bu hastalarda sıklıkla görülen çomak parmak bizim hastamızda gözlenmemiştir. Hastamızın ince barsak biopsisinde mukozada kriplerde azalma, tunika propriada bol lenfosit ve plazma



Şekil 2 : Hastamızın ince barsak biopsi preparatlarından iki görüntü. Yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve mukozada atrofi izlenmekte.

Tablo 1 : Alpha Ağır Zincir hastalığının semptom ve Fizik bulguları

- 
- Ağır malabsorbsiyon semptom ve bulguları
  - Sık sık tekrarlayan diyare
  - Asteni ve aşırı kilo kaybı
  - Karın ağrısı
  - Bazen barsak tıkanması veya perforasyon
  - Spontan remisyon ve nüksler
  - Abdominal distansiyon
  - Çomak parmak
  - Bazı vakalarda büyümüş lenf bezlerinin palpasyonu (periferik lenf bezi yoktur.)
  - Hepatosplenomegali (nadir)
- 

hücresi infiltrasyonu vardır; atipik hücre ve anormal mitotik aktivite saptanmamıştır. Bu histopatolojik bulgular ile hastalığın, Galian ve arkadaşlarının histopatolojik evrelendirmesine göre (4) (Tablo : 2), evre A ile B arasında geçiş döneminde olduğu kabul edildi.

Vakamız histopatolojik olarak benign plazma hücresi infiltrasyonu dönemindeyken klinik olarak ağır bir malabsorbsiyon tablosu sergilemekteydi. Kaşeksi ve hipopotasemiye bağlı adinami nedeniyle konuşmakta dahi güçlük çekiyordu ve parestezileri vardı. Hastanın genel durumunun kötü olması nedeniyle evrelendirme laparatomisi yapılamadı.

AZH'nın geniş serilerde uygulanmış ve etkinliği kanıtlanmış belirli bir tedavi programı yoktur. Çünkü bugüne kadar bildirilen vakaların sayısı azdır ve birçok farklı merkezden bildirilmişlerdir. Çeşitli serilerde COPP (siklofosamid + prednizolon + prokarbazin), CHOP (siklofosamid + adriamisin + vinkristin + prednizolon), radyoterapi + prednizolon, prednizolon + tetrasiklin tedavileri denenmiştir. (5,12,14). Bir vakada 9 COPP küründen sonra tam remisyon tarif edilmiştir (9). Bir hastada da radyoterapi + steroid tedavisi ile 12 yıllık bir sürvive sağlanmıştır (6).

Serumda alfa ağır zincir düzeyi düşükken tedaviye başlamanın kür elde etme şansını artırdığı bildirilmektedir (14). Bu görüş ve tet-

rasiklin tedavisinin hastamızda etkisiz oluşu gözönüne alınarak, histopatolojik olarak malign fazda olmamasına rağmen tedavide COPP kombinasyonu kullanıldı. İkinci kürden sonra diyare durdu ve hastanın genel durumu düzeldi, belirgin kilo artışı oldu. Üçüncü kür sonunda hasta toplam 19 kg almıştı ve klinik olarak tam remisyonda idi. Bu dönemdeki ince barsak biopsisinde halen lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu devam etmekteydi. Ağır zincir düzeyinde de belirgin bir azalma yoktu. Bu nedenle tedaviye adriamisin eklenerek CHOP kombinasyonu uygulanmaya başlandı. Üç kür CHOP tedavisinden sonra hasta kendi isteğiyle tedaviye 4 ay ara verdi. Bu süre sonunda tekrar başvurduğunda yine diyare, aşırı kilo kaybı, karın ağrısı ve ileri derecede halsizlik yakınması vardı. CHOP tedavisine tekrar başlandı ve 2 kür verildi, ancak yanıt alınmadı. Bunun üzerine radyoterapi-steroid uygulaması planlandı ve 60 mg/m<sup>2</sup> dozda prednizolon başlandı. İkinci gün diyarede belirgin azalma oldu ve 4. gün tamamen kesildi. Bu sonuç üzerine radyoterapiden vazgeçildi; böylelikle radyoterapi komplikasyonlarından da kaçınılmış oldu. Klinik tam remisyon sağlanıncaya kadar tedaviye aynı dozla devam edildi. Daha sonra 1,5 ay içinde doz yavaş yavaş azaltılarak prednizolon kesildi. Hastada 12 aydır, başka bir tedavi uygulanmadan, remisyon durumu devam etmektedir ve ilk tanı konulduğu tarihten 31 ay sonra hasta halen sağ ve takiptedir. Burada ilgi çekici olan konu, hastaya CHOP kürü sırasında da prednizolon verildiği halde yarar sağlanmaması, aynı doz prednizolonun tek başına verilmesi ile kısa sürede olumlu yanıt alınmasıdır.

## ÖZET

Alfa-AZH seyrek görülen, gastrointestinal sistemi tutan bir monoklonal gamopati türüdür. Vakamız bu hastalığın klinik, epidemiyolojik, immünolojik özelliklerinin çoğunu taşımaktadır. Kendisine 3 kür COPP, 4 kür CHOP tedavisi verilmiş ve dramatik bir iyilik sağlanmıştır. Hastanın tedaviye ara vermesi nedeniyle hastalık nüksetmiş ve CHOP kürüne yanıt alınmamıştır. Buna karşılık tek ajan olarak prednizolon (60 mg/m<sup>2</sup>) ile klinik tam remisyon elde edilmiştir. On iki aydır önemli bir şikayeti olmadan izlenen hastanın toplam takip süresi 31 aydır.

## SUMMARY

### **Alfa heavy chain disease : a case report and evaluation of the treatment.**

Alfa heavy chain disease (alfa-HCD) is an uncommon form of monoclonal gammopathy which involves frequently gastrointestinal tractus. Our case has most of the clinical, immunological and epidemiological characteristics of this disease. Having been given 3 times COPP and 4 times CHOP regimens, it was obtained a dramatical remission. Because of the patient's refusing the therapy for a period of 3-4 months, the disease relapsed and didn't respond to CHOP regimen, but it responded to prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup>/d as a single agent. The patient has been still alive for 31 months and he has been in remission for 12 months without therapy.

## KAYNAKLAR

1. Crow J, Asselah F : Immunoproliferative Small Intestinal Disease in Algerians Cancer 54 : 1908-1913. 1984.
2. Florin-Christensen A, et al : Alpha chain disease with pulmonary manifestations. Br Med J 20413, 1974.
3. Franklin EC, et al : Heavy chain disease. A new disorder of serum gammaglobulins. Am J Med 37 : 332, 1964.
4. Galian A, et al : Pathological study of alpha-chain disease, with special emphasis on evolution. Cancer 59 : 2081. 1977.
5. Monous ON, et al : Alpha chain disease with clinical, Immunological and histological recovery. Br Med J 2 : 409, 1974.
6. Novis BH, et al : Long survival in a patient with alpha-chain disease. Cancer 53 : 970-973, 1984.
7. Paykoç Z, Uzunalimođlu Ö : Primer Proksimal intestinal Lenfoma. Türkiye Klinikleri 3 : 2, 1983.
8. Rambaud JC, Seligmann M : Alpha heavy chain disease. Lancet 1 : 1430, 1973.
9. Rambaud JC and et al : Alpha heavy chain disease without qualitative serum IgA abnormality. Cancer 51 : 686-693, 1983.

10. Rambaud JC et al : Natural history of Alpha-chain disease and the so-called Mediteranean ymphoma. *Recent Results Cancer Res* 64 : 271, 1978.
11. Seligmann M, et al. : Heavy chain disease : current findings and concepts. *Immunol Rev* 48 : 145, 1979.
12. Seligman M, Rambaud JC : Alpha chain disease : a possible model for the pathogenesis of human lymphomas. In the *Immunopathology of Lymphoreticular Neoplasms, Comprehensive Immunology, Vol 4*, Twomey JJ and Good RA (eds). New York : Plenum Medica lBook Company, p 425, 1978.
13. Seligmann M. et al : Alpha chain disease : a new immunoglobulin abnormality. *Science* 162 : 1396, 1968.
14. Who report : Alpha chain disease and related small intestinal lymphoma : a memorandum. *Bull WHO* 54 : 615, 1976.
15. Zlotnick A, Levy M. : Alpha chain disease, a variant of Mediterranean lymphoma. *Arch Int Med* 128 : 432, 1971.