

Primer Proksimal intestinal Lenfoma

ZAFER PAYKOÇ*

ÖZDEN UZUNALİMOĞLU **

Primer intestinal lenfomalann (PİL), lenfoid dokudan zengin olan terminal ileumda geliştiği eskiden beri bilinmektedir. Bunlar genellikle soliter ve vejetan kütleler oluşturduğundan ve bölge lenf düğümlerini geç istila ettiğinden, cerrahi tedavileri az sayıdaki vaka kada kabil olabiliyordu. Sitostatik tedavi çabaları da, geçici remisyon dışında, ancak nadir vakalarda şifa sağlayabilmekteydi. Histolojik olarak lenfositik veya lenfoblastik lenfomalar ve histiositer lenfomalar en sık rastlanan örnekleri teşkil etmekteydi. Bu tür lenfomalara nadir olmayarak, sindirim sisteminin diğer bölgelerinde, örneğin midede, kolon ve rektumda, özofagusta, abdominal periton boşluğunda, toraks organlarında rastlanmakta, nadir de olsa vücudun herhangi başka bir bölgesinde de görülebilmektedir.

1960 yıllarından itibaren yurdumuzda proksimal intestinal lokalizasyon gösteren ve kronik seyrene (bazen malabsorbsiyon) ve çomak parmakla seyreden bir tip lenfomanın varlığı dikkatimizi çekti. Bu yeni antitenin, distal primer lenfomadan farklarını belirterek 1. Türk Gastroenteroloji Kongresinde 1966'da tebliğ etmiştik¹. Bu tip lenfoma genellikle duodenumu ve proksimal jejunumu tutmakta, bazen mide ve nadiren özofagusu da atake etmekteydi. Benzer vakalar 1963 yılında Peru'dan² ve 1966'da İsrail'den³ yayınlandı. Bunu, diğer Ortadoğu (Lübnan, Suriye, Irak, İran) Kuzey Afrika (Cezayir, Tunus, Fas), yakın ve Uzak Doğu (Pakistan, Hindistan, Kamboçya), ve Avrupa (İtalya, İspanya, Portekiz, Türkiye, Yugoslavya, Yunanistan, Finlandiya), Güney Afrika, Güney Amerika (Kolombiya, Arjantin) ülkelerinde görülen vakalar takip etti. öncelikle Akdeniz çevresinde yer alan ülkeler halklarında sık görüldüğünden hastalığa Akdeniz tipi lenfoma adı verilmiştir. 1968 yılında Rambaud⁴ ve ark.⁴ ile Seligmann ve ark.⁵, hastaların pek çoğunun serum ve barsak sıvısında alfa-ağır zincir proteini bulunduğunu tesbit ederek bu özelliği dolaşısıyla hastalığa *alfa-zincir Hastalığı* demişlerdir. Daha sonraki araştırmalarda, hastaların bir kısmında hasta ince barsak bölgelerinde yalnız immün lenfosit ve plazmositlerden ibaret bir infiltrasyon tesbit edildiği,

mağn transformasyon gösteren hücrelerin bulunmadığı gösterilmiş ve bu dönemdeki hastaların antibiyotik tedavisi ile şifa bulduğu, erken teşhis ve tedavi edilmezlerse malign lenfomaya dönüştükleri gösterilmiştir. Bu sebeple de hastalığa *immünoproliferatif hastalık* da denmektedir.

Memleketimiz için özel bir önemi olan primer proksimal incebarsak lenfoması (PPİL) hakkında literatür bilgilerini, kendi vaka dizimizin katılmalarını da ekleyerek aşağıda sunmaktayız.

Bugünkü bilgilerimize göre PİL iki değişik örnekte görülmektedir (Tablo: 1). Primer proksimal ince-

Tablo 1

Primer İncebarsak Lenfoması (PİL)

- I. Primer proksimal incebarsak lenfoması (PPİL): Genellikle duodenum, proksimal jejunumda diffüz lezyon
 - a- Başlangıç tip. (Alfa-zincir hastalığı; İmmünoproliferatif hastalık; akdeniz tipi Lenfoma)
 - b- Lenfoma tipi (Malign histiositer, blastik tip)
- II. Primer distal incebarsak lenfoması (PDİL): Genellikle terminal ileumda, lokalize lezyon.

barsak lenfomasının (PPİL) malign tipini, primer distal incebarsak lenfomasından (PDİL), lokalizasyonları dışında, patolojik yönden de ayırmak kabil olabilmektedir. Birincisinde daha çok malign plazmositer (histiositer) bir lenfoma, diğerinde ise lenfositler ve lenfoblastik bir lenfoma bahis konusudur. Hücrelerin yüzeylerinin immünolojik işaretlerinin (surface markers) incelenmesi, ayırım yapılmasında çok önemlidir. Esasında lenfomalann sıralanması konusunda son on yıl içinde büyük ilerlemeler olmuş, fakat o nisbette de anlaşmazlıklar ortaya çıkmış bulunmaktadır.

HASTALIĞIN KLİNİĞİ

A.ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde teşhis ettiğimiz PPİL vakalarını 1964-1974 ve 1974-1983 yılları arasında iki dönemde topladık (Tablo: 2).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim Üyesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim Üyesi.

Türkiye Klinikleri - Cilt: 3, Sayı: 2, Haziran 1983

Tablo 2

Primer proksimal incebarsak lenfomaları (A.Ü.T.F Gastroenteroloji Kliniği)

Yıl	Vaka	E	K	(E:K)	Yaş dağılımı
1964-1974	14	11	3	(4:1)	9-25
1974-1982	31	22	9	(2:1)	13-58

Toplam 43 vakalık bu dizide erkekler kadınlardan iki kat fazla olup yaş ortalaması 29.4, vakaların 2/3'ü 30 yaşından gençtir.

Vakalarımızın klinik belirtileri tablo-3'de sunulmuştur. En karakteristik belirtileri şu şekilde özetleyebiliriz.

- 1- Kilo kaybı, halsizlik
- 2- Karında gaz, şişkinlik ve diyare
- 3- Çomak Parmak.

Diyare, akut veya kronik olarak başlayabilmektedir. Bazı vakalar günde beş-on defa abdeste çıktıkları halde, diğerlerinde günde 2-3 defa sulu, bol, fena kokulu ve lapa gibi malabsorbsiyon örneği görülebilmektedir. Malabsorbsiyon örneği gösteren vakadan çölyak hastalığını andırır ve beslenme bozukluğuna bağlı olarak değişik bir semptomlar topluluğu (ödem, kanamalar, anemi..) arz edilebilir. Keza malabsorbsiyon varlığını gösteren pek çok laboratuvar tetkikleri (feçesle günde 6 g'dan fazla yağ atılması, D.xylose, Schilling'in radyoaktif B₁₂ testi ve diğer absorpsiyon testleri) PPİL de tanı için önemlidir. Bu konuda PPİL ye özgü ve ayırıcı tanıda önemli bazı noktalara değinmekte yarar görüyoruz. Karında seyrek de olsa az miktarda asitosis, mezenter lenfadenopatilerinin oluşturduğu ufak, bazen multipl tümör kitleler, akut invajinasyon belirtileri veya perforasyon, PPİL'yi lüştürmelidir. PPİL'de ince barsak kaynaklı alkalen fosfataz serumda yükselmiş olarak bulunur. Gerekli testler yapılmak suretiyle barsaklardan protein kaybedildiği tesbit edilebilir (protein kaybettiren

Tablo 3

*PPİL 'de Klinik Özellikler
(A.Ü.T.F. Dizisi, 1964 -1974)*

SEMPTOMLAR	Görülme Oranı
Diyare	100
Karın ağrısı	100
Zayıflama	100
Çomak parmak	100
Kusma	41
Adenopati	33
Hepatomegali	25
ödem	16
Ateş	16
Karında kitle	16

enteropati). Bu amaçla kan proteinlerinin incelenmesi ve I¹³¹ bağlanmış polivinil piroolidon (PVP) zercedilerek ne kadar miktarının barsağa geçtiği araştırılır.

Tanıda diyare, zayıflama ve çomak parmak karakteristik bir triad oluşturur. Bu triada ek olarak peroral incebarsak biyopsisi, radyolojik tetkik, endoskopi ve alfa-ağır zincir proteinin serumda gösterilmesi kesin teşhise götüren yöntemlerdir.

Röntgen Bulguları: -Patolojik değişikliklere uygun olarak radyolojik incelemede, hastalığın tuttuğu bölgelerde, genellikle duodenum ve jejunumda hem lenfomaya, hem de malabsorbsiyona işaret eden oldukça tipik bulgular tesbit edilir. Lenfoma belirtisi olarak plilerde kalınlaşma, yer yer plastik genişleme ve daralmalar, büyümüş lenfoid foliküllerin yaptığı multipl küçük yuvarlak defektler ve bazen şiş mezenter bezlerinin dıştan baskısına ait daha geniş ve lümene doğru yuvarlak ve/veya oval çöküntüler göze çarpar (Şekil 1-2). Kural olarak lezyonlar uzun bir barsak segmenti boyunca devamlılık gösterir. Hasta bölgelerde sağlam yer yoktur. Röntgen bulguları en çok duodenum ve proksimal jejunumda belirgin ve karakteristiktir. Bütün ince barsağı tutan formlarda bulgular gittikçe silikleşerek çekuma kadar uzanır. Ancak Peyer plaklarında lenfomatöz odaklar oluşmuşsa, bu değişikliğe ait bulgular belirtilebilir. Hastalık genellikle kolona atlamaz.

Radyolojik malabsorbsiyon belirtilerini göstermek için, topaklaşmayan, iyi homojenize baryum sülfat süspansiyonları kullanmak şarttır. İncebarsağın sağlam ve nisbeten korunmuş kısımlarında *yetmezlik örneği* diye anılan granüler bir dağılım, hipersegmentasyon ve flokülasyon örnekleri ve hatta mulaj belirtileri göze çarpar. Çölyak hastalığındaki deneylerimiz arttıkça malabsorbsiyonun radyolojik görüntüsünün

güvenilir ve her zaman tekrarlanabilen özellikler göstermediği anlaşılmıştır. Esasen lenfoma infiltrasyonu dolayısıyla normal görüntüsü bozulmuş olan incebarsağın radyolojik manzarasının, villus atrofisi temelinde dayanan malabsorbsiyon örneğinin tanınmasını güçleştireceğine şüphe yoktur.

Endoskopi Bulguları: PPİL vakalarının incelenmesinde tipik endoskopik bulguların varlığı tarafımızdan gösterilmiş bulunmaktadır⁶. Bu bulguları ikiye ayırarak mütalaa ediyoruz:

1- İmmünoproliferatif hastalık örneğinde duodenumda büyüklükleri birbirine denk, submüköz ufak ve sarımsı renkte nodüller tesbit edilmiştir. Bu nodülleri *Portakal kabuğu görüntüsü* şeklinde tanımlıyoruz.

Bu nodüllerden yapılan biyopsilerde lenfo-plazmositer hücre infiltrasyonu görülmüştür. Erozyon ve psödo-membran, bu tipte seyrek olarak görülür.

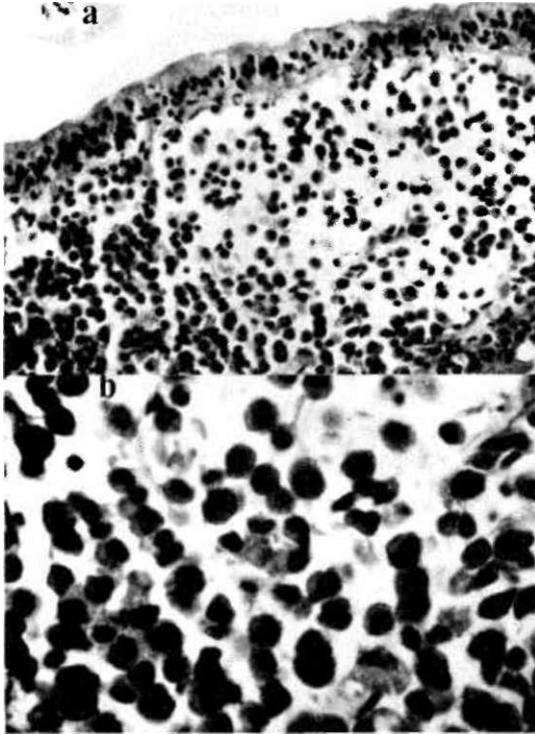
2- Malign lenfoma örneğinde ise nodüller, irili ufaklı ve daha büyüktür. Sık olarak erozyon ve psödomembranlara rastlanır.



Şekil 1. PPİL. Radyolojik görünüş:
Başlangıç (Benign) evre. Duodenum ve jejunumda diffüz, homojen nodüller, plilerde kalınlaşma.



Şekil 2. PPİL. Radyolojik görünüş:
İlerlemiş (malign) evre. Duodenum ve jejunumda irili ufaklı nodüller, yer yer daralma ve genişlemeler.



Şekil 3. a- Primer proksimal incebarsak lenfoması. Mukozada yaygın plazmasit infiltrasyonu.
b- Fazla büyütme ile.

PATOLOJİ

Benign (Alfa-ZH) ve malign vakaların patolojik özelliklerini ayrı ayrı gözden geçirmek prognoz ve tedavi yönünden daha uygundur.

1- Alfa ZH'ında incebarsağın seroza yüzü normal görüntüsünü koruduğu halde, barsak duvarı palpasyonda kalınlaşmış ve sertleşmiş olarak görülür. Mezenter lenfa düğümleri normal veya hipertroftiktir. Lümen açıldığında mukoza plileri hemen daima hipertrofik olarak görülür.

Histolojik olarak lamina propria yuvarlak hücrelerle/istila edilmiştir (Şekil: 3). Bu hücrelerin çoğu plazmasitlerden oluşur. Bunlar arasında büyük ve küçük lenfositler, plazmasit ve lenfosit arasında geçiş şekilleri büyük protoplazmalı hücreler olarak dikkati çeker. Bazı vakalarda biyopsilerde önce lenfoid hücreler görülür, plazmasitler sonra sahneye çıkar. Bazen folliküller oluşabilir. Plazma-lenfositler infiltrasyona en çok duodenum ve proksimal jejunumda rastlanır, bazen olay ileuma uzanır.

2- Lenfoma vakalarında ise, Alfa-ZH'ında görülen patolojiye geniş stoplazmalı, çok nükleol içeren parçalı nükleusa sahip immünoblastlar eklenir^{7,8}. Patoloji barsağın her katma yayıldığı gibi, mezenter lenfa düğümlerini de atake eder ve laparatomide irili ufaklı yaygın adenopatiler meydana gelir. Bazen retroperitoneal bezler de hastalığa iştirak eder. Bu immüno-

blastların görüntüsü, bir çok vakanın eskiden histiositer veya lenfoblastik sarkoma olarak adlandırılmasına sebep olmuştur. Dalak ve karaciğer genellikle normaldir. Çok ilerlemiş vakalarda gastrik ve rektal bölgelerde de hastalık belirtilerine rastlanır. Kemik iliğinin atake olduğu, periferik dolaşımda plazmasitlerin görüldüğü vakalar yayınlamıştır.

Benign ve malign tipler birlikte alınarak hazırlanan tabloda, hastalığın evreleri gösterilmiştir (Tablon).

Tablo 4

Primer İncebarsak Lenfomasında, Evrelendirme

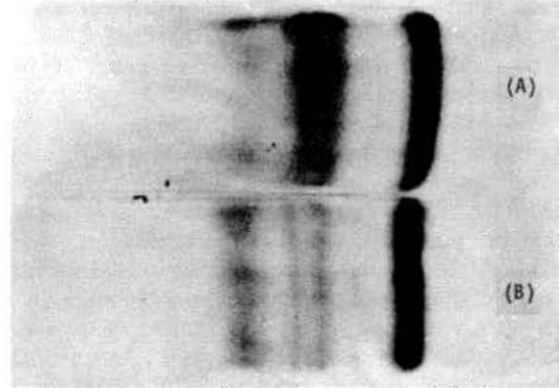
0. (Alfa-ağır zincir sekresyonu -) Reversibl başlangıç lezyonu
 - I. Barsak mukozasına sınırlı lenfoma
 - II. Barsak duvarı ve az sayıda, belirli mezenter bezlerini tutan form
 - III. Barsak duvarı + masif mezenter bezlerini tutan form
 - IV. Barsakta + mezenter bezleri dışına yayılmış form (Bu tip, primer veya sekonder olabilir).

Bazı vakalarda benign ve malign histolojik bulgulara, incebarsağın değişik bölgelerinde aynı hastada rastlanabilmektedir.

İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

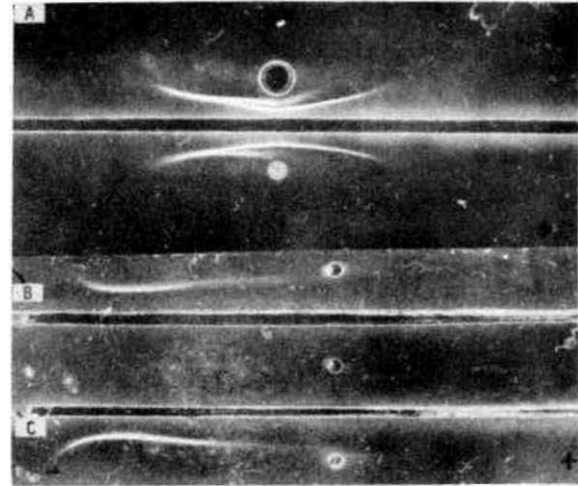
(PPİL'de serumda ve incebarsak sıvısında normalden değişik bir protein, alfa-ağır zincir proteini (Alfa-ZP) bulunur. Bu protein, plazmasitlerden salgılanır ve hafif zincirden yoksun, dolayısıyla eksik, bir IgA proteindir. Bunu salgılayan plazmasitler, normal karıştılarından farklı, muhtemelen mutasyon yoluyla gelişmiş bir hücre klonu (clone) oluştururlar. Alfa-ZP'i, malign lenfomaya dönüşmüş vakalarda seyrek olarak görüldüğü halde, yaygın plazmositer ve lenfositer infiltrasyon gösteren, daha malign evreye geçmemiş vakalarda sıklıkla görülmektedir. Bu tür vakalara "immüno-proliferatif hastalık" denmekte ve genellikle pre-malign bir evre olarak kabul edilmektedir. Bu evredeki hastaları antibiyotik tedavisiyle remisyona sokmak veya azan bir maligniteye dönüşmelerini önlemek kabil olabilmektedir. Bu sebeple, bu reversibl evredeki vakaların teşhisinde, alfa-ZP'nin gösterilmesi çek önemüdür. Zira diğer yöntemlerle kesin tanı konulamaz. Bu evrede biyopside, immün incelemeler yapmaksızın (immünfluoresan Anti - Ig A tekniği), plazmasitlerin normal veya patolojik olduğu ayırd edilemez. Klinik bulgular ise (çomak parmak ve diyare) patognomonik değildir. Serumda yeterli konsantrasyonda Alfa-ZP'i mevcutsa, elektroforezde Alfa-2 ve/veya Beta-1 bölgesini tutan geniş bir şerit halinde görülebilir (Şekil: 4). Vakaların yarısında ise albüminde ve gama globülünde azalmadan başka bir şey görülmez.

Alfa-ZP'i daha iyi gösterebilmek için poli, tercihan mono-antikör içeren immün serumlarla çalışmak gerekir. Diğer taraftan hafif zincir antikörleriyle



Şekil 4. A-Alfa-Zincir proteini. Protein elektroforezinde alfa,, ile Beta-1 bölgesini tutan anormal protein bandı. B-Normal protein elektroforezi.

la (anti-kappa, anti-lambda) hasta serumu presipitasyon çizgisi vermez. Fakat polivalan immün serum ile Alfa-1 veya Beta-2 bölgelerinde heterojen (bazen çatalı, bazen çift), bir presipitasyon çizgisi görülür. Bu çizgi monovalan Anti-Ig A ile daha net ve kaide olarak heterojen bir çizgi görülür (Şekil: 5). Alfa-ZP'nin



Şekil 5. Alfa-zincir proteini:
A- Anti IgA ile. Üstteki hasta serumu ve normal serum birlikte. Altta yalnız hasta serumu ile. Her ikisinde de heterojen çizgi görülüyor.
B- Anti-Lambda ile: hasta serumu ile.
C- Anti-kappa ile : hasta serumu ile
Her ikisinde de presipitasyon yoktur.

hastadan hastaya değişebilen heterojen görünüşünün sebebi kesinlikle biUnmemekle beraber, N-terminal asid amine sırasının değişik olmasından veya bu proteinin polimerize olabilen yüksek miktarda karbon-

hidrat içermesinden ileri geldiği düşünülmektedir. 8u güne kadar alfa-zincire özgü antikor elde edilememiştir. Bu, antijenik yeteneğin çok zayıf olduğunu gösterir. Genetik olarak Alfa-1 zinciri ile hafif zincirin sentezini idare eden ayrı genlerin varlığı kabul edilmektedir. Alfa-zincir hastalığı, ince barsakta diffüz plasmasit infiltrasyonu, buna bağlı malabsorbsiyon sendromu, ayrıca serum ve incebarsak sıvısında alfa-zincir proteini salgılanması ile karakterize bir hastalık olarak tarif edilmektedir. Bu plazmasitler B- hücrelerinden gelişmektedirler. Aynı B hücrelerinden ileride atipik lenfoma hücreleri gelişebilecektir. Bu malign hücrelerin sitoplazmalarında, immünofluoresan tekniklerle ve Anti-Ig A kullanılarak yapılan incelemelerde artık Alfa-ZP gösterilmektedir. Alfa-ZP üretebilme evresi, hastalığın reversibil ve kendi kendini sınırlayabilen benign bir dönemini temsil etmesi ve antibiyotik tedavisinin maligniteye geçişi durdurabilmesi, alfa-zincir hastalığının insanda enterasan bir onkojenep örneğini oluşturduğu görülmektedir.

ETYOLOJİ VE PATOJENEZ

Alfa-ZH ve PPİL'nin etyoloji ve patojenezi hakkındaki bilgilerimiz çok sınırlıdır. Belirli coğrafi bölgelere özgü patolojik antitelere, çevresel faktörlerin etyopatojenezde direkt veya indirekt yoldan önemli rolleri olması gerekir. Akdeniz'i çevreleyen ülkelerde daha çok görülen bu hastalıkta, etyoloji ve patojenez bakımından henüz bir ip ucu elde edilememiştir. Bir virüs veya parazitöz suçlanmamıştır. Ancak, PPİL ve Alfa-ZH'nin, immün yeteneği tam olan çocuk ve gençlerde görülmediği dikkati çekmiştir. İmmün yetersizlik halinde ise, gelişen lümen içi infeksiyonların etkisiyle, incebarsak duvarındaki B hücrelerinin sürekli immün stimülasyonu sonucu veya mutasyonla, veya kişinin uygun genetik eğilimiyle, Alfa-ZP üretebilen hücrelerden oluşan yeni bir hücre topluluğunun (klon) oluşabileceği ileri sürülmektedir. Bir çok vakada jejunumda aerobik ve anaerobik bakterilerde aşın üreme tesbit edilmiştir¹⁰. Bu değişiklik malabsorbsiyona yol açabileceği gibi, plazmasitlerin değişmesinde de etkili olabilir. Bu hastalığın enterasan bir özelliği de, Alfa-ZH vakalarında miyeloma oluşmamakta ve Bence-Jones proteini üretilmemektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda bu hastalığa yakalanan kişilerde genetik bir defekt tesbit edilememiştir. Beklerin anne sütüyle beslenmesi, beslenme ve diğer hijyen şartlarının düzeltilmesiyle PPİL'in azaldığı hakkında İsrail ve Güney Afrikalı araştırmacıların gözlemleri yayınlanmıştır.

TEDAVİ

Yalnız Diffüz plazmasit infiltrasyonu ve Alfa-ZP ile seyreden ve laparatomide barsak ve mezenter düğümlerinde malign blastik hücrelerin (immünoblastlar) tesbit edilmediği vakalarda (Alfa-ZH) tek bir antibiyotik (Terramycine, 2 g/gün) uygulanarak tamamen şifa bulan ve antibiyotik kesildikten sonra 1-15 yıl geçmesine rağmen nüks göstermeyen vakalar yayınlanmıştır^{12,13,14}

Bizim vaka dizimizde de terramycine tedavisiyle 2-7 yıldan beri tamamen şifa bulmuş görünen 5 vaka vardır. Diğer 6 vaka değişik süreler yaşamıştır. (Tablo: 5). Tetracycline tedavisine aylarca, histolojik

Tablo 5

Alfa-ZH vakalarından antibiyotik tedavisi sonucu sağ kalma durumu

Vaka Sayısı	Yaşadığı Süre	şimdiki durum
5	2-5 yıl	öldü
1	9 yıl	"
5	2-7 yıl	yaşıyor.

ve immünolojik işaretlerin tamamen düzelmesine kadar devam etmektedir, üç ila altı aylık bir süre sonunda şifa hâlâ sağlanamamışsa, hastanın değişik sitostatik protokollardan biriyle de tedavisi gerekir. Bu tedavi malign lenfoma evresine girmiş vakalarda uygulanan tedavinin aynıdır. Yalnız malabsorbsiyonun düzelmesi, buna karşılık histolojik ve immünolojik parametrelerde düzelmeme, tedavinin başarılı olmadığı şeklinde yorumlanmalıdır.

Belirli malign lenfoma karakteri gösteren vakalarda, karaciğer ve dalağın korunması şartıyla tüm kanna ışın tedavisi yapılması tavsiye edilmektedir. Bunu izleyen bir aylık istirahat 3ü sonra sitostatik uygulamasına geçilmektedir. Veya ışın tedavisine başvurmadan doğrudan doğruya sitostatik tedavi yapılabilir. Sitostatik tedavi olarak geleneksel COPP, MOPP veya CHOP protokollardan birisi, ayda bir hafta uygulanmak suretiyle 1-2 yıl süreyle denenmelidir. Bazı vakalarda adriamycine de eklenebilir. Bu yoğun tedaviye rağmen, malign evredeki vakaların prognozu yüz güldürücü değildir, üç yıldan fazla yaşayan vakalar nadirdir. Hastalığın yaygın karakteri nedeniyle PPİL vakalarında cerrahi tedavi, distal ve lokalize, ince barsak lenfomalannın aksine, uygulanmamaktadır. Ancak tıkanma veya delinme gibi komplikasyonlarda palyatif bir değer taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1- Paykoç Z, Aktan H, Sümer N, Kovalı E. İncebarsak lenfomalannın Milli Türk Tıp Kong. Zabıttan, 1966, 327-330.

2- Lanera, RP et Al. Linfoma Maligno primario difuso del intestino delgado Con sindroma de mala absorción. Arch

- Peruanos Patol clin 1963, 17: 223-228
3. Eidelman S. et Al. Abnormal lymphoma presenting as malabsorption: a clinical pathology study of 9 cases in israil and a review of the literature. *Medicine* 1966, 45: 111-137
 4. Rambaud JC et Al. CBnico-pathological study of a patient with "mediterranean" type of abdominal lymphoma and a new type of IgA abnormality ("alpha-chain disease"). *Digestion* 1968, 1: 321-336
 5. Seligman M. et Al. Alpha-chain disease: a new immunoglobulin abnormality. *Science*, 1968, 162: 1396-1397.
 - 6/a. Paykoç Z. intestinal maun lenfomada endoskopik bulgular. *H.GE Kongresi*, 1972.
 - 6/b. Paykoç Z. Endoscopic findings in mediterranean lymphoma. *Internat. Congress of Gastroenterol.* 1976 Madrid.
 7. Rambaud, JC et Al. La maladie des chaînes alpha. Rapport avec le "lymphome mediterranean"; Diagnostic orientations thérapeutiques actuelles. *Ann. Gastroent. hepatoL* 1972,8:481-494
 8. Lageron A et Al. Etude histo-enzymologique et ultrastructural d'un cas de maladie de chaîne lourde alpha. *Acta histochem.* 1974, 48: 349-357.
 9. Dutz, W. intestinal Lymphoma. *Med. Digest.* 1982 8: No: S.March, 15-20
 - 10- Roge J, Druet P and Marche C. Lymphomes méditerranéen avec maladie des chaînes alpha. Triple remission clinique, anatomique et imminologique. *Pathologie et biologie.* 1970, 18:851-858
 11. Barrua L and Rivas Quintalla E. Control with antibiotics of diarrhoea and malabsorption in Whipple's disease and in diffuse lymphosarcoma of the small bowel: a connecting link between the two conditions. *Gastroent.* 1964,46:521.
 12. Monges H, Aubert L. et al. Maladie des chaînes alpha a forme intestinal. Presentation d'un cas traite par antibiotherapie avec remission elinique, histologique et imminologique. *Arch Fr. Mal. App. Dig.* 1975, 64: 223-231
 13. Manousos ON et Al. Alpha-chain disease with clinical, immunological and histological recovery. *B. Med. J.* 1974.2:409-412