

Kronik Lenfositik Gastrit

CHRONIC LYMPHOCYTIC GASTRITIS

Kadri GÜVEN*, Figen ÖZTÜRK**

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD KAYSERİ

ÖZET

Kronik lenfositik gastrit son yıllarda tanımlanmış bir histopatolojik entitedir. Karakteristik histopatolojik özelliği, midenin yüzey ve fovea epitelinin lenfositler infiltrasyonudur. Klinik olarak, semptomsuz olabileceği gibi; protein kaybettiren gastropati, kilo kaybı veya iştahsızlıkla seyredebilir. Endoskopik olarak, diffüz veya korpus varioliform gastriti ile uyumludur. Helikobakter pilori infeksiyonu ile birlikteliği %40-50 arasındadır. Çölyak sprue ve özellikle Menetrier hastalığı ile ilişkisi dikkat çekicidir. Menetrier hastalığı olarak teşhis edilmiş vakaların bir kısmının, lenfositik gastrit olması muhtemel görünmektedir. Teşhis endoskopik biyopsi ve histopatolojik inceleme ile konur. Varioliform gastrit benzeri endoskopik patoloji oluşturan hastalıkların ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Tedavide, semptomlara yönelik destekleyici yaklaşım önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik gastrit, Varioliform gastrit

T Klin Gastroenterohepatoloji 1996, 7:34-37

Son yıllarda gastrit sınıflamalarına yeni ve nadir bir kronik gastrit antitesi daha katılmıştır. Haot ve ark (1) tarafından tanımlanan bu antite, "(Kronik) lenfositik gastrit" (LG) olarak adlandırılmaktadır. LG'in gerek endoskopik, gerekse histopatolojik görünümü oldukça karakteristik özellikler içermektedir. LG; endoskopik olarak, hemen çoğu zaman diffüz olarak veya korpusta, kalınlaşmış mide plileri ve üzerleri erozyon ya da aftöz oluşumlar gösterebilen küçük nodüler lezyonlarla karakterdedir. Bu görünüm "varioliform gastrit" olarak anılmaktadır (1-4) LG'in tipik histopatolojik özelliği, mide

Geliş Tarihi: 2.1.1996

Yazışma Adresi: Dr.Kadri GÜVEN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD, 38039, KAYSERİ

SUMMARY

Chronic lymphocytic gastritis is a recently described histopathological entity. It is characterised by lymphocytic infiltration of gastric surface and foveolar epithelium. It may clinically course with protein losing gastropathy, weight loss, anorexia, or even asymptotically. It correlates with diffuse or corporeal varioliform gastritis, endoscopically. Relationship to helicobacter pylori infection is about 40-50 %. Association with celiac sprue and more likely Menetrieris disease is remarkable. At least some of the patients previously diagnosed as Menetrieris disease seem to be lymphocytic gastritis. This disorder is diagnosed via endoscopic biopsy and histopathologic examination. Lymphocytic gastritis is to be considered in the differential diagnosis of features which resemble to varioliform gastritis. Supporting approach is recommended for the treatment

Key Words: Chronic lymphocytic gastritis, Varioliform gastritis

T Klin J Gastroenterohepatol 1996, 7:34-37

yüzey epiteli ve yüzeyel pitlerin, küçük ve olgun lenfositlerle yoğun infiltrasyonudur (1,4). Sydney sistemine göre, endoskopik değerlendirmede, kategorisi ruğal hiperplastik, düz veya kabarık eroziv, topografisi ise korpus gastriti ile uyumludur (3). Etiyolojisi patogenezi, Mink önemi, seyri, çeşitli hastalıklarla ilişkisi (Menetrier hastalığı ve çölyak sprue) ve tedavisi hakkındaki bilgilerimiz, sınırlı sayıda vaka bulunması nedeniyle yeterince kesinleşmiş değildir.

LG Tanımı: Hastalığın kesin tanı koyduran karakteristik özelliği, yüzey epiteli ve yüzeyel pitlerin olgun lenfositlerle infiltrasyonudur. Ancak gerek normal mukozada, gerekse diğer gastrit formlarında da çeşitli oranlarda lenfosit infiltrasyonu bulunabileceği için, tanı objektif lenfosit sayıları ile belirlenmektedir. Histolojik olarak, mide mukozasında normal kabul edilen ortalama lenfosit sayısı 2.5+2.4 (1-9 lenfosit) ile 3.5±1.9 arasın-

dadır (2,7), LG tanısı için, 100 epitei hücresine (EH) karşılık en az 30 lenfosit (L) bulunmalıdır (1). Lenfositik infiltrasyon yoğunluğunun sahadan sahaya farklılıklar gösterebilmesi ve aynı hastanın biyopsi materyelinde dahi sayısal değişiklikler olabilmesi sebebiyle, tercihen en az 500 epitelyal hücre sayılması ve daha sonra 100 hücreye karşılık gelen lenfosit sayısının değerlendirilmeye alınması tavsiye edilmektedir (5). İki ayrı biyopsi materyelinden, 200'er epitel hücresi sayılarak da değerlendirme yapılabilir (2,6). LG tanısı konmuş hastalarda yüzey epitelindeki lenfosit sayısı ortalama 57 ± 20.4 L/100 EH (31-138), 46.5 ± 18.5 L/100 EH ve 55.3 ± 19.5 /100 EH olarak bildirilmektedir. (2,5,7).

LG İnsidansı: 1980-1986 yılları arasındaki 11064 vakalık en geniş serili çalışmada 92 LG (%0,83) tanısı konmuştur (1). 1985-1987 yılları arasında incelenen 4840 mide biyopsi materyelinde ise, LG oranı (67 vaka) %1.38 olarak tesbit edilmiştir (2) 586 biyopsinin incelendiği bir diğer çalışmada, 4 LG (%0.7) bulunmuştur (8). Böylece, mide biyopsileri içinde LG oranı %0.7-1.38 arasında değişmektedir. Kronik gastritler arasındaki oranı ise, toplam 382 gastrit vakalı seride %4.5 (17 vaka) olarak bulunmuştur (5).

LG Endoskopik Bulguları: LG'in endoskopisinde büyük çoğunlukla diffüz veya korpusta hakim, hava ile distansiyona rağmen sebat eden iri, düzensiz, genişlemiş ve kalınlaşmış mide plileri mevcuttur. Beraberinde merkezinde çökük olabilen erozyon görüntüsü (aftoid nodul), ya da çöküntü olmayan iri nodüller (polipoid nodul) eşlik edebilir. Kalınlaşmış veya düz mukozada erozyonlar da görülebilir. Bu bulgular "varioliiform gastrit" olarak tarif edilir. Bu lezyonların bir veya fazlası kombine halde bulunur. Dolayısıyla tipik endoskopik görünüm polimorfizm gösterir. Çoğu zaman bu görüntüdeki mukoza, kalın ve belirgin bir mukus tabakası ile örtülü olabilir (1,2,6). LG endoskopik olarak, %76 diffüz %18 korpus ve sadece %6 vakada antropiöririk varioliiform gastritle uyumlu bildirilmiştir (1). Diffüz tutulumda bile antrum makroskopisi pek etkilenmemiştir. Bir diğer çalışmada ise varioliiform gastrit diffüz olduğunda %100 (35/35), korpusta olduğunda %90 (18/20) ve antrumda ise ancak %9 (1/11) LG histopatolojisi ile uyumlu bulunmuştur (2). Bu çalışmada da özellikle antral varioliiform gastritin histolojik olarak LG'e sıklıkla uymadığına dikkat çekilmiştir. Sadece antruma yerleşmiş, özellikle erozyonlarla seyreden antral varioliiform gastrit vakalarında sebep, çoğunlukla B tipi kronik aktif gastrittir. Bu tip gastritin etyolojisi çoğu zaman *Helicobacter pylori* infeksiyonuna, seyrek olarak safra reflüsü veya LG'e bağlıdır. Bir başka çalışmada, varioliiform gastrit tanısı konan 35 vakada, histolojik olarak 26 (%74.3) LG bulunmuştur (6).

Bu bulgular, varioliiform gastritlerin LG'le korelasyonunun özellikle diffüz veya daha az olarak korpus

tutulumlu olarak mevcut olduğunu, yanı sıra LG'lerin ta marnının da endoskopik olarak varioliiform gastrit yapısı göstermeyebileceğini ortaya koymuştur (5).

LG Histopatolojisi: Yüzey ve fovea epitelinde, dar sitoplazmalı küçük ve olgun lenfositlerin infiltrasyonu, küçük büyütmelede yoğun bir bazofilik görünüm oluşturur. Büyük büyütmelede lenfositler berrak bir haio ile çevrili görünür. Pitler hafifçe uzamış ve düzensizdir. Sekretuar aktivitetlerinde belirgin bir azalma yoktur. Çoğu vakada lamina propria plazma hücresi ve lenfosit ile, seyrek nötröfil ve eozinofil infiltrasyonu vardır (1,10). Makroskopik olarak erozyonlu görülen sahalarda, tabloya belirgin ödem ve miks tipte intertisyel hücre infiltrasyonu ilave olur. Foveolalar genişlemiş, düzensiz ve nötrofillerle infiltre olmuştur. Bazen genişlemiş bez lümenlerini müküs tıkaçları ve nötröfiller doldurur (kript apseleri). Antrum ve korpustaki derin bez epiteli etkilenmemiştir. Seyrek olarak, inflamasyonlu epitel sahalarında fokal intestinal metaplazi gözlenebilir. İnfiltrate epitelin organizasyonu bozulmuştur. Nükleuslar çok sıralı hal almıştır (bu değişiklikler sprue vakalarının yüzey epitelindeki değişikliklere benzer). Lenfositler kümeler oluşturmaktan ziyade tek tek bulunurlar (2,4,5,7).

LG ve *Helicobacter pylori* (Hp) ilişkisi: LG'li hastalarda Hp pozitifliği, %41 ile %55.5 oranlarında bulunmuştur. Buna karşılık Tip B kronik gastritte, Hp (+)'liği %90'ın üzerindedir (5,8). Protein kaybettiren gastropatisi olan LG'li hastalardan 1'inde Hp [+] bulunmuş ve bu hastada koloidal bizmut subsitrat ile Hp eradikasyonundan sonra 3 ay içinde klinik, laboratuvar, endoskopik ve histolojik tam düzelme bildirilmiştir. Aynı yazıda sunulan diğer LG'li vakada ise Hp'ye rastlanmamıştır (11). LG ve Menetrier hastalığı ile birlikte bulunan bir mide karsinomu vakasında da Hp (-) bulunmuştur (10).

Sonuç olarak, LG'li hastalarda Hp infeksiyonu genel bir bulgu olmadığı gibi, Hp (+) hastaların çoğunda da LG'in endoskopik ve histolojik özelliklerine rastlanmaz.

İmmünohistokimya! Özellikler: LG'li vakalarda yapılan immünohistokimya! çalışmalarda: iifraepitelyal ya da lamina propnadaki lenfositlerin MT-1 ve UCHL-1 monoklonal antikorları ile boyandıkları ve HML-1 eksprese ettikten gösterilmiştir (5,7). Sitotoksik/ siipresor fenotipleri de gösterilerek, bu lenfositlerin hemen tamamen T lenfosit oldukları tesbit edilmiştir (11).

Klinik ve Laboratuvar Bulguları: LG herhangi bir şikayet oluşturmayabilir (4). Ancak çalışmalarda %66 vakada kilo kaybı ve %33 vakada iştahsızlık şikayetleri bulunduğu tesbit edilmiştir (9). LG'li 160 vakalık bu seride, alt ekstremitede ödem tesbit edilen 18 hastanın 4'ünde, hipoproteinemi ve protein kaybettiren gastropati bildirilmiştir. Crampton ve ark (11) ise, LG'li 2 vakanın protein kaybettiren gastropati şeklinde seyrettiğini gösterdiler. İlk hastaları iştahsızlık, kilo kaybı, adele erime-

si ve alt ekstremitede ödem ile başvurmuştu. Hipoproteinemi ve hipoalbuminemi sebebi olarak, Cr - işaretli klorid ve 99 m-Tc işaretli human albumin ile mideden protein kaybı gösterildi. Endoskopide belirgin mide pillerinden alınan biyopsilerde, karakteristik LG bulguları görüldü. Diğer hastalarında ise, kilo kaybı, iştahsızlık ve alt ekstremitede ödem şikayeti araştırıldı. Hipoproteinemi ve hipoalbuminemi olan ve Hp (+) -LG tanısı konan bu hasta, Hp eradikasyonu ile tamamen düzeldi. LG, Menetrier hastalığı ve mide kanseri birlikteliği olan bir vakada ise, epigastrik ağrı, kilo kaybı ve kusma şikayetleri tesbit edildi ki, bunları sadece LG'ye bağlamak zordur (10).

Ayrırcı Tanı: Midede iri, düzensiz, kalın, kaba pillerin ve eşlik ediyorsa nodüller veya erozyonların tesbiti halinde şu hastalıklar düşünülmelidir (6,10,12):

1. Lenfositik gastrit.
2. Menetrier hastalığı.
3. Zollinger-Ellison sendromu.
4. Diffüz infiltratif adenokarsinom.
5. Malign lenroma.
6. Cronkhite-Canada sendromu.
7. Crohn hastalığı.

LG ve Menetrier hastalığı (MH) ilişkisi: MH, 37 sinomini bulunan, hemen daima korpusta ve büyük kurvaturada kalın, düzensiz, iri mukozal pilleri ile karakterize bir gastropatidir. Protein kaybettiren bu hastalıkta, bazan asit sekresyonu azalması ve preferik ödem bulunabilir. 1888'de tanımlandığı günden bu yana, ancak 300 kadar ve çoğu da seyrek vaka takdimleri şeklinde bildirilmiştir. Mikroskopik özellikleri: korpus mukozasının genişlemesi ve kıvrımlarının artması, mide bezlerinde kıstık dilatasyon, yüzey kriptleri arasında düz kas lifleri, lamina propriada aşırı hücre infiltratı bulunması ve muskularis mukozanın hipertrofik ve hiperplastik olmasıdır (10,12,13).

Mesnier ve ark (10), daha önce LG ve Menetrier hastalığı birlikteliğini, mide kanserli bir vakada bildirdiler. Haot ve ark (12), kliniklerinde daha önce Menetrier hastalığı tanısı konmuş 6 hastada LG ile ortak histopatolojik değişiklikler bulunduğunu gösterdiler. Endoskopik görünümleri, klinik ve hatta mikroskopik bulguları son derece benzediği için bu 2 hastalık arasındaki ilişkiye ait varsayımlar öne sürülmüştür. LG'in MH'yla ilişkisi olmayan, tesadüfi süperimpoze bir inflamatuvar reaksiyon olabileceği veya LG'in MH patogeneziinde bir aşamada rolü bulunabileceği iddia edilmiştir. Zaten son derece nadir olan MH'nın, tüm vakalarda LG ile beraber olması, istisnai ve dikkat çekici bir birliktelik olarak yorumlanmıştır. Bu ilginç ve dikkat çekici husus, MH tanısı konmuş, en geniş vakalı bir çalışmada açıklanmaya çalışılmıştır (13). Önceden endoskopik ve histopatolojik olarak MH tanısı konmuş vakalarda, aslında 2 farklı alt öp bulunduğu gösterilmiştir. Makroskopik görü-

nümleri ayırt edilememesine karşılık, 23 MH hastasının, 13 tanesinde intraepitelyal lenfositler ve lamina propria da inflamasyondan oluşan tipik (hipertrofik) LG ile 10 vakada belirgin foveola hiperplazisi baskınlığı ve minimal inflamasyon gösteren 2 alt grup ayrılmıştır. Birinci tip, hipertrofik lenfositik gastrit (hypertrophie lymphocytic gastritis- HLG) ve 2. tip yaygın foveola hiperplazisi (massive foveolar hyperplasia - MFH) olarak kabul edilmiştir. MFH'de; mukozanın daha kalın olduğu, minimal inflamasyon gösterdiği, foveola/bez oranının ve mukozal ödemin daha fazla olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca bezlerde atrofi, inflamasyonun yama tarzında olması, granülasyon dokusu fazlalığı ve eozinofil artışı da bu tipe ait özellikler olarak belirlenmiştir. Hp infeksiyonu açısından aralarında fark bulunmamıştır (HLG: %39, MFH: %30). Kik kaybı ve iştahsızlık 2 grupta da bulunmasına karşılık, MFH'de daha belirgindir. Bu çalışma ile, MFH olarak teşhis ettikleri vakaların klasik Menetrier hastalığı, HLG'li vakaların da Menetrier hastalığı tanısı konmuş LG vakaları olabileceği öne sürüldü.

LG ve Çölyak Supru ilişkisi: LG'in histolojik özelliklerinin çölyak supru'daki ince barsak mukozasının villöz epitelinin lenfositik infiltrasyonu ile benzerliği dikkat çekmiş ve ilişkileri araştırılmıştır (7). Yirmiiki çölyaklı hastadan eş zamanlı olarak mide ve ince barsak (distal duodenum veya proksimal jejunum) biyopsileri alınmış ve karşılaştırılmıştır. Çölyaklı 22 hastanın 10 tanesinde (%45) LG'in tipik özellikleri ile kesin tanı konmuştur. LG'li hastaların mide epitelindeki ortalama lenfosit sayıları 46.5 ± 18.5 L/100 EH iken, ince barsak epitelinde 47.2 ± 7.0 L/100 EH tesbit edilmiştir. Ancak bu çalışmada dikkat çekici nokta, LG için sıklıkla beklenen varioliform gastrit tablosuna hiç bir hastada rastlanmamış olmasıdır. Ayrıca biyopsilerin çoğunluğu da antrumdan alınmıştır. Yalnızca 5 hastada gastrik endoskopik anormallik görülmüş olup, bunlar korpus ya da antrumda mukozal incelleme, erozyon veya ülserasyonlardır. Tedavi sonrası mide biyopsisi kontrolleri 2 vakada yapılabilmektedir. Klinik düzelmeye karşılık, 2 vakada da ince barsak lezyonları sürerken, 1 hastada LG bulguları kaybolmuştur.

Aynı fenotipte (MT-1) lenfosit infiltrasyonuna karşılık, sebep-sonuç ilişkisi ile endoskopik ve histopatolojik uyumsuzluklar, 2 hastalık arasındaki birlikteliğin şüphe ile karşılanması gerektiğini düşündürmektedir.

Tedavi: LG aylar içinde kendiliğinden düzelebilir (9). Protein kaybettiren gastropatili Hp (+) bir LG vakasının koloidal bizmut subsitrat tedavisi ile tamamen düzeldiğinin bildirilmesi, Hp (+) vakalarda Hp eradikasyonunun yerinin olabileceğini düşündürmektedir. Lenfosit infiltrasyonunu baskılamak açısından, steroid tedavinin de kullanılabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (11). Bu yöntemler dışında semptomlara yönelik destekleyici tedavi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Haot J, Hamiohi L, Waieez L, Mainguet P. Lymphocytic gastritis: a newly described entity: a retrospective, endoscopic and histological study. *Gut* 1988; 29:1258-64.
2. Haot J, Jouret A, Willette M, Gossuin A, Mainguet P. Lymphocytic gastritis-prospective study of its relationship with varioliform gastritis. *Gut* 1990; 31:282-5.
3. Tytgat GNJ. Gastritis. In: Misiewicz JJ, Pounder RE, variables CW, eds. *Diseases of the gut and pancreas*. Oxford: Blackwell Scien Pub, 1994:221-35.
4. Appelman HD. Gastritis: terminology, etiology, and clinicopathological correlations: another biased view. *HUM PATHOL* 1994; 25:1006-19.
5. Dixon MF, Wyatt JI, Burke DA, Rathbone BJ. Lymphocytic gastritis-relationship to *Campylobacter pylori* infection. *J Pathol* 1988; 154:125-32.
6. Haot J, Berger F, Andre C, Mounlinier B, Mainguet P, Lambert R. Lymphocytic gastritis versus varioliform gastritis. A historical series revisited. *J Pathol* 1989; 158:19-5.
7. Wolber R, Owen D, DelBuono L, Appelman H, Freeman H. Lymphocytic gastritis in patients with celiac sprue or sprue-like intestinal disease. *Gastroenterol* 1990; 98:310-5.
8. Jaskiewicz K, Price SK, Zak J, Louwrens HD. Lymphocytic gastritis in nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1079-83.
9. Haot J, Waynand B, Mourin AJ. Chronic lymphocytic gastritis (letter). *Gut* 1990; 31:840.
10. Mosnier JF, Flejou JF, Amouyal G, Gayet B, Molas G, Henin D, et al. Hypertrophic gastropathy with gastric adenocarcinoma: Menetrier's disease and lymphocytic gastritis? *Gut* 1991;32:1565-67.
11. Crampton JR, Hunter JO, Neale G, Wight DGD. Chronic lymphocytic gastritis and protein losing gastropathy. *Gut Festschrift* 1989; 30 (suppl):71-4.
12. Haot J, Bogomoletz WV, Jouret A, Mainguet P. Menetrier's disease with lymphocytic gastritis: an unusual association with possible pathogenic implications. *HUM PATHOL* 1991; 22:379-86.
13. Wolfsen HC, Carpenter HA, Talley NJ. Menetrier's disease: a form of hypertrophic gastropathy of gastritis? *Gastroenterol* 1993; 10:1310-19.