

## Guzkowy przerost limfoidalny błony śluzowej przewodu pokarmowego u pacjentki z pospolitym zmiennym niedoborem odporności

Nodular lymphoid hyperplasia of the mucosa of gastrointestinal tract in women with common variable immunodeficiency

Anna Torska, Kazimierz Sułek, Janusz Romanowski

Acta  
Haematologica  
Polonica;  
43 (3): 296–298

### STRESZCZENIE

Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID) jest pierwotnym niedoborem odporności charakteryzującym się hipogammaglobulinemią, obniżonym poziomem IgG, IgA lub IgM oraz nawracającymi bakteryjnymi zakażeniami. Choroba ta często dotyczy przewodu pokarmowego z szerokim spektrum symptomów i objawów. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjentki obserwowanej od kilku lat z powodu nawracających biegunek. U chorej stwierdzono w badaniach endoskopowych liczne polipy w dwunastnicy, jelicie cienkim i w końcowym odcinku jelita grubego, histopatologicznie odpowiadające pobudzonym grudkom chłonnym. Chociaż nie zgłaszała zwiększonej podatności na infekcje, jej profil immunologiczny wskazywał na CVID.

**Słowa kluczowe:** pospolity zmienny niedobór odporności, guzkowy przerost limfoidalny, hipogammaglobulinemia

### ABSTRACT

The term of common variable immunodeficiency (CVID) is encompassing primary immunodeficiency characterized by hypogammaglobulinemia with decrease in level of IgG, IgA or IgM as well as recurrent bacterial infections. CVID very often involve alimentary tract with broad spectrum of symptoms and signs. In this paper the case of women suffering for many years from recurrent diarrhea is presented. Endoscopic examination revealed multiple polyps within duodenum, jejunum and terminal ileum with histopathological features of activated lymphoid nodules. The patient didn't reported a greater preponderance to infections despite immunological profile consistent with CVID.

**Key words:** CVID, Nodular lymphoid hyperplasia, Hypogammaglobulinemia

© by Polskie Towarzystwo Hematologów  
i Transfuzjologów  
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 7.01.2012  
Zaakceptowano: 17.09.2012

Klinika Chorób Wewn. i Hematologii Wojskowego  
Instytutu Medycznego w Warszawie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Kazimierz Sułek

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:  
Anna Torska  
Klinika Hematologii WIM  
ul. Szaserów 128  
04-141 Warszawa  
tel/fax: 22 610 83 90

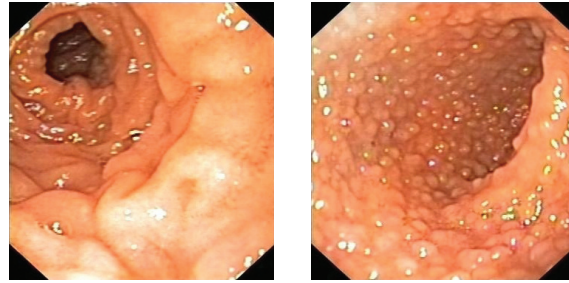
### Opis przypadku

37-letnia pacjentka skarżyła się na utrzymujące się od kilku lat przewlekłe biegunki, bez towarzyszących objawów alarmowych. W badaniu histopatologicznym materiału pobranego w trakcie endoskopii w lipcu 2009 r. uwidoczono utkanie pobudzonych grudek chłonnych w błonie śluzowej dwunastnicy, jelita krętego i jelita grubego (patomorfolog lek. med. K. Sikora). U chorej wykluczono celiakię. W posiewach stolca nie stwierdzono obecności patologicznej flory przewodu pokarmowego (badania w kierunku *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas* i *Plesiomonas shigelloides* dały wynik ujemny). Potwierdzono natomiast obecność owsicy i wdrożono leczenie trimebutyną, zlecając następnie kurację metronidazolem.

Pół roku później pacjentka była ponownie hospitalizowana w celu wykonania enteroskopii jelita cienkiego. Wykazała ona obecność grudek chłonnych także w jelicie czczym. Mając na uwadze wyniki badań oraz dobry efekt leczniczy przeprowadzonej ambulatoryjnie kuracji metronidazolem, wysunięto przypuszczenie, iż bezpośrednią przyczyną biegunki była kontaminacja bakteryjna w następstwie zaburzeń immunologicznych, dlatego w lutym 2010 r. chora została przyjęta do Kliniki Hematologii w celu ich bliższej charakterystyki. Przy przyjęciu utrzymywała się biegunka z uczuciem dokuczliwego parcia. Pacjentka nie gorączkowała, nie zgłaszała innych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego ani zwiększonej podatności na infekcje układu oddechowego. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono powiększenia

obwodowych węzłów chłonnych ani hepatosplenomegalii. Wartości morfologii krwi obwodowej wykazały: LEU –  $7,37 \times 10^9/l$ , GRAN –  $5,41 \times 10^9/l$ , LIMF –  $1,29 \times 10^9/l$ , HGB – 11,9 g/dl, MCV – 76,7 fL, PLT –  $270 \times 10^3/\mu L$ . Badania biochemiczne, wskaźniki krzepnięcia, poziom TSH nie odbiegały od normy. Surowicy poziom albumin wynosił 6,6 g/dl. Proteinogram wykazał obniżone stężenie frakcji gammaglobulin: 340 mg/dl (N: 1160–1860 mg/dl). Stężenia immunoglobulin w surowicy wynosiły odpowiednio: IgA – 5 mg/dl (N: 100–300 mg/dl), IgM – 19 mg/dl (N: 50–250 mg/dl), poziom IgG – 312 mg/dl (N: 600–1600 mg/dl). Natomiast wartości podklas IgG wynosiły: IgG1 – 1,81 mg/dl (N: 4,35–11,20 mg/dl); IgG2 – 0,95 mg/dl (N: 1,16–7,02 mg/dl); IgG3 – 0,30 mg/dl (N: 0,23–1,57 mg/dl); IgG4 – 0,03 (N: 0,19–1,13 mg/dl). Poziomy C3 i C4 komplementu dopełniacza wynosiły odpowiednio: 116 mg/dl (N: 62–154 mg/dl) i 30 mg/dl (N: 15–36 mg/dl). Ocena gospodarki żelazowej wykazała poziom żelaza 36  $\mu g/dl$  (N: 60–160  $\mu g/dl$ ), UIBC – 474  $\mu g/dl$  (N: 112–346  $\mu g/dl$ ), TIBC 510  $\mu g/dl$  (N: 250–450  $\mu g/dl$ ) oraz ferrytyny 3,98 ng/ml (N: 6–85 ng/ml u kobiet przed menopauzą). Poziom wit. B<sub>12</sub> wynosił 95,7 pmol/l (N: 139–543 pmol/l), a kwasu foliowego 26,3 nmol/l (N: 7,7–42,7 nmol/l). Nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-HIV, anty-HCV, anty-HBs. Poza tym nie wykazano obecności przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym żołądka (APCA) oraz czynnikowi wewnętrznemu Castle'a (IF). W kale nie wykryto antygenu *Giardia lamblia*. Badanie cytologiczne szpiku kostnego ujawniło mierne cechy dyshematopozy oraz zwiększony odsetek makronormoblastów. W badaniu cytometrycznym krwi obwodowej stwierdzono następujące odsetki limfocytów: 5,1% limfocytów B CD19+, 14,3% limfocytów T CD3+, 8,4% limfocytów T CD4+, 5% limfocytów T CD8+ oraz 3,3% komórek NK. Test transformacji blastycznej limfocytów T wykazał: spontaniczna transformacja –  $595 \pm 288$  cpm (N $\geq$ 150), transformacja pod wpływem PHA –  $18368 \pm 2184$  cpm (N $\geq$ 16000), transformacja anty-CD3 –  $19166 \pm 207$  cpm (N $\geq$ 15000), indeks stymulacji anty-CD3 – 32 (N $\geq$ 60), transformacja pod wpływem pansorbin –  $4028 \pm 669$  cpm (N $\geq$ 2000), indeks stymulacji pansorbin 6,8 cpm (N $\geq$ 5). W USG jamy brzusznej stwierdzono prawidłową wielkość wątroby i śledziony oraz brak powiększenia węzłów chłonnych. Badanie RTG kl.p. nie wykazało istotnych zmian.

Na podstawie wykonanych badań laboratoryjnych i obrazowych u pacjentki rozpoznano guzkowy przerost limfoidalny (*nodular lymphoid hyperplasia*) z towarzyszącą hipogammaglobulinemią (Ryc. 1). Pacjentce zalecono higieniczny tryb życia, unikanie osób zainfekowanych, poza tym poinformowano, iż w przypadku wystąpienia infekcji powinna niezwłocznie zgłosić się do lekarza w celu włączenia odpowiedniego leczenia np. antybiotykoterapii.



**Ryc. 1.** Obraz endoskopowy guzkowej hiperplazji limfoidalnej  
Fig. 1. Picture of endoscopic nodular lymphoid hyperplasia

Ponieważ pacjenci z niedoborem odporności humoralnej częściej zapadają na choroby wywołane przez drobnoustroje otoczkowe, takie jak wirus grypy, pneumokoki czy meningokoki, chorej zalecono szczepienia przeciwko wymienionym patogenom. Poza tym zwrócono uwagę na coroczną kontrolę endoskopową przewodu pokarmowego z uwagi na zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory przewodu pokarmowego i choroby rozrostowe układu chłonnego.

## Omówienie

Przedstawiany przypadek jest zaliczany do stosunkowo rzadko występującego stanu złego wchłaniania z długostrawnymi utrzymującymi się biegunkami, których podłoże zostało wyjaśnione dopiero po paru latach w wyniku badań histopatologicznych i proteinologicznych. Podobne przypadki hipogammaglobulinemii z zespołem złego wchłaniania zostały opisane po raz pierwszy już w latach pięćdziesiątych przez Gitlina i wsp. [1]. Następnie w 1966 r. Hermans [2] doniósł o skojarzeniu hipogammaglobulinemii z przerostem grudek jelita cienkiego i zespołem złego wchłaniania, a na początku lat siedemdziesiątych Ajdukiewicz [3] przedstawił bardziej szczegółowy zbiór 23 przypadków guzkowego przerostu limfoidalnego. Następnie Webster i wsp. [4] przedstawił badania funkcji limfocytów *in vivo* oraz *in vitro* w 6 przypadkach pierwotnej hipogammaglobulinemii z guzkowym przerostem limfoidalnym jelita.

Webster uważa, że guzki obecne w jelitach bardziej przypominają strefę grudek kępek Peyera. Brak takich guzków u zdrowych osób tłumaczy neutralizacją antygenów bakteryjnych lub wirusowych atakujących gospodarza przez prawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy [4]. Szacuje się, że guzkowy przerost limfoidalny występuje u ok. 20% chorych z pospolitym zmiennym niedoborem odporności [5], ale może on też wystąpić u chorych z selektywnym niedoborem IgA, przypominając celiakię i limfocytowe zapalenie jelita.

Literatura zawiera opisy podobnych jak nasz przypadków, ale z towarzyszącymi powikłaniami infekcyjnymi górnych dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, zwłaszcza *Giardia lamblia* [5, 6]. Nasza pacjentka

nie miała częstych zakażeń dróg oddechowych i nie wykryto *Giardia lamblia*, lecz zakażenie owsicą, skutecznie wyleczone typowym postępowaniem. Być może wynika to z faktu stosunkowo niewielkiego stopnia obniżenia reaktywnych limfocytów (niskie indeksy stymulacji PHA i anty-CD3) przy zwiększonej spontanicznej transformacji blastycznej. Pełny panel immunoglobulin wykazał istotne obniżenie ich poziomu z wyjątkiem IgG3 (jest to nieraz obserwowany fakt u chorych z panhipogammaglobulinemią). U chorej współistniał niedobór żelaza i witaminy B<sub>12</sub>. To zapewne sprawiło, że MCV było tylko nieznacznie obniżone (MCV-76,7fl). Trudno wypowiadać się na temat patogenyzy tych niedoborów, poza brakiem typowego dla niedokrwistości Addisona i Biermera obrazu nieżyty znikowego błony śluzowej żołądka. Ten fakt sugeruje, że zaburzenie wchłaniania tej witaminy miało miejsce na poziomie jelita. Istniały morfologiczne wykładniki niedoboru obu czynników hematopoetycznych w postaci obecności mikro- i makrocytów, a w szpiku 15% makronormoblastów, który to obraz całkowicie znormalizował się po leczeniu substytucyjnym preparatami żelaza i wit. B<sub>12</sub>.

Uważa się, że ci chorzy mają zwiększone ryzyko transformacji nowotworowej hiperplazji guzków w chłoniaki złośliwe [7–9], natomiast najpewniej ta guzkowa hiperplazja nie ma związku z celiakią [10]. Opisano też przypadek grudkowego przerostu limfoidalnego jelita grubego bez hipogammaglobulinemii lub zespołu złego wchłaniania [11].

Badanie histopatologiczne wykazuje hiperplazję grudek limfoidalnych w obrębie śluzówki lub podśluzówki tworzących widzialne w badaniu endoskopowym guzki. W przypadku wyraźniejszej hiperplazji grudek (>3 w mikroskopowym polu widzenia) i znacznej ich liczby na terenie śluzówki – może się rozwinąć zespół złego wchłaniania z jego następstwami w postaci biegunek, a także niedokrwistość i zaburzenia produkcji czynników krzepnięcia [10].

O chorobie tej należy myśleć, ilekroć mamy do czynienia z przewlekłymi biegunkami, zwłaszcza u osób z hipogammaglobulinemią w obrazie białek surowicy. Badaniem umożliwiającym rozpoznanie jest badanie endoskopowe przewodu pokarmowego. Rozstrzygające jest badanie histopatologiczne stwierdzonych zmian makroskopowo przypominających polipy lub guzki, w badaniu mikroskopowym odpowiadających grudkom limfatycznym.

Niestety nie ma specyficznego leczenia tego stanu. Pozostaje leczenie objawowe i monitorowanie pod kątem transformacji w chłoniaka złośliwego. Wówczas postępowanie powinno być zgodne z zasadami leczenia chłoniaków przewodu pokarmowego.

W diagnostyce różnicowej hipogammaglobulinemii oprócz zaburzeń genetycznych należy wziąć pod uwagę hipogammaglobulinemię polekową (leki prze-

ciwmalaryczne, kaptopril, karbamazepina, glikokortykosteroidy, diklofenak, sole złota, penicylina, fenytoina, sulfasalazyna), a także niedobór odporności spowodowany hiperkatabolizmem immunoglobulin czy nadmierną ucieczką immunoglobulin (zespół nerczycowy, oparzenia, limangiektazje, ciężka biegunka). Parametrem umożliwiającym pośrednią ocenę utraty immunoglobulin przez przewód pokarmowy lub układ moczowy, będącą wyrazem uogólnionej utraty białek osocza, jest surowiczy poziom albumin [12]. Poza tym aktywna infekcja wiąże się z obniżeniem stężenia immunoglobulin, dlatego należy wykluczyć zakażenie wirusem HIV, HCV, HBV, Epstein i Barr.

#### Piśmiennictwo:

1. Gitlin D, Gross PAM, Janeway CA: The gamma globulins and their clinical significance. II Hypogammaglobulinemia. *New Engl J Med* 1959;260:72–76.
2. Hermans PE, Huizenga KA, Hoffman HN, Brown AL, Markowitz H: Dysgammaglobulinaemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine. *Amer J Med* 1966;40:78–89.
3. Ajdukiewicz AB, Youngs GR, Bouchier AD: Nodular lymphoid hyperplasia with hypogammaglobulinaemia. *Gut* 1972;13:589–595.
4. Webster ADB, Kenwright S, Ballard J, et al. Nodular lymphoid hyperplasia of the bowel in primary hypogammaglobulinaemia: study of in vivo and in vitro lymphocyte function. *Gut* 1977;18:364–372.
5. Jonsson OT, Birgisson S, Reykdal S: Resolution of nodular lymphoid hyperplasia of the gastrointestinal tract following chemotherapy for extraintestinal lymphoma. *Dig Dis Sci* 2002;47:463–2465.
6. de Weerth A, Gocht A, Seewald S, et al. Duodenal nodular lymphoid hyperplasia caused by giardiasis infection in a patient who is immunodeficient. *Gastrointest Endosc* 2002;55:605–607.
7. Aguilar FP, Alfonso V, Rivas S, et al. Jejunal malignant lymphoma in a patient with adult-onset hypogammaglobulinemia and nodular lymphoid hyperplasia of the small bowel. *Am J Gastroenterol* 1987;82:472–5.
8. Ryan JC: Premalignant conditions of the small intestine. *Semin Gastrointest Dis* 1996;7:88–93.
9. Matuchansky C, Touchard G, Lemaire M, et al. Malignant lymphoma of the small bowel associated with diffuse nodular lymphoid hyperplasia. *N Eng J Med* 1985;313:1666–1671.
10. Rubio-Tapia A, Hernandez-Calleros J, Trinidad-Hernandez S, Uscanga L: Clinical characteristics of a group of adults with nodular lymphoid hyperplasia: A single center experience. *World J Gastroenterol* 2006;12:1945–1948.
11. Tomita S, Kojima M, Imura J, et al. Diffuse nodular lymphoid hyperplasia of the large bowel without hypogammaglobulinemia or malabsorption syndrome: a case report and literature review. *Int J Surg Pathol* 2002;10:297–302.
12. World Health Organization Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1997;109:1–28.