



Çocukta Sitomegalovirüs İlişkili Protein Kaybettiren Gastropati (Menetrier Hastalığı)

Cytomegalovirus-Associated Protein-Losing Gastropathy (Menetrier's Disease) in Childhood

Nafiye Urgancı¹, Seda Geylani Güleç², Önder Kılıçaslan², Tülay Başak³

¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Çocukluk çağında Menetrier hastalığı; etiolojisi tam açıklanamamış, nadir ve seyri erişkinlerden farklı olan klinik bir tablodur. Mide mukozasında hipertrofi ve buradan protein kaybına bağlı hipoalbuminemi ile karakterizedir. Çocuklarda genellikle hastalık kendi kendini sınırlar. Özellikle immün yetersizliği olan hastalarda Menetrier hastalığının en önemli nedenlerinden biri sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonudur. İmmün sistemi sağlam çocuklarda da sitomegalovirus enfeksiyonu görülebilir. Önceden sağlıklı iki buçuk yaşında kız olgu bir haftadır tüm vücudunda şişlik, halsizlik, idrar yapımında azalma yakınması ile Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği'ne getirildi. Periorbital-pretibial ödem, batında distansiyon ve asit saptanan olgunun yapılan tetkiklerinde hipoalbuminemi ve dışkıda alfa-1 antitripsin düzeyi yüksek bulundu. Hastanın nedene yönelik serolojik incelemelerinden CMV IgM antikoru pozitif ve CMV DNA değeri 1170 kopya/mL saptandı. Olguya albumin desteği, proton pompa inhibitörü ve tuzdan fakir yüksek proteinli diyet başlandı. Antiviral tedavi verilmemesine rağmen tedavinin 10. gününde klinik bulguları geriledi. Bu olguyu immün sistemi sağlam bir çocukta protein kaybettiren gastropati etiolojisinde sitomegalovirus saptamamız nedeniyle sunduk. (JAREM 2016; 6: 56-8)

Anahtar Kelimeler: Hipertrofik gastrit, sitomegalovirüs enfeksiyonları, protein-kaybettirici enteropatiler

ABSTRACT

Pediatric Menetrier disease is a rare clinical event with unknown etiology, which has a different course from that in adults. It is characterized by gastric hypertrophy and hypoalbuminemia secondary to protein loss throughout the gastric mucosa. Menetrier disease is usually self-limiting in children. In particular, in patients with immune deficiency, one of the most important cause for Menetrier disease is cytomegalovirus (CMV) infection. This infection can also be observed in immunocompetent children. A girl aged two and a half years with a one-week history of generalized edema, weakness, and decreased urine output was admitted at the Pediatric Department of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital. Periorbital and pretibial edema, abdominal distension, and ascites were detected and laboratory studies revealed hypoalbuminemia and elevated fecal alpha-1 antitrypsin excretion. According to the serological investigations, anti-CMV IgM antibodies were detected positive and CMV DNA values were found to be 1170 copies/mL. The patient was treated with intravenous albumin infusion, PPI therapy, and a high-protein and low-salt diet. On the 10th day of treatment, her condition gradually improved without any antiviral drug. We prepared this presentation because we determined CMV as an etiological agent of protein-losing gastropathy in a child with a healthy immune system. (JAREM 2016; 6: 56-8)

Keywords: Hypertrophic gastritis, cytomegalovirus infections, protein-losing enteropathies

GİRİŞ

Menetrier hastalığı; hipertrofik gastrik foldların varlığı, asit üretiliminin azlığı, mukus sekresyonunun fazlalığı, anemi ve serum albumin düşüklüğü ile karakterize, nadir görülen bir gastropatidir (1). Pediatrik ve erişkin olgularda başlangıç, klinik ve prognoz farklılıklar göstermektedir. Hastalık çocuklarda genellikle kendini sınırlar ve tedavide sadece yüksek proteinli az tuzlu diyet ile destek tedavi yeterli olabilirken, erişkinlerde kronik ilerleyici bir seyir gösterir (2, 3). Fiziopatolojik olarak anormal gastrik mukozadan protein kaybı ile hipoalbuminemi ve ödem görülür. Klinik bulgular arasında bulantı, kusma, karın ağrısı, periferik ödem, asit ve plevral efüzyon görülebilir. Çocukluk çağında Menetrier hastalığının en önemli nedenlerinden biri sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonudur (3-5). Gastroduodenal endoskopi, tanının konması açısından önemlidir. İmmün sistemi sağlam olan olgumuzda CMV enfeksiyonuna bağlı protein kaybettiren enteropati irdelenmiştir.

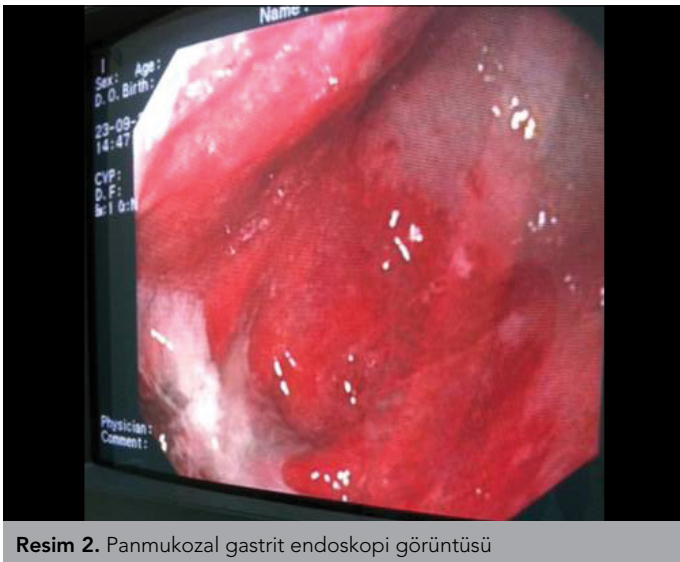
OLGU SUNUMU

İki buçuk yaşında kız hasta, tüm vücudunda şişlik, halsizlik, idrar yapımında azalma yakınması ile hastaneye getirildi. Öyküsünden; bir hafta önce halsizlik, ateş, iştahsızlık yakınması ile başvurdukları özel bir klinikte tonsillit düşünülerek oral amoksisilin-klavulanik asit tedavisi verildiği ve daha sonra vücudunda şişlik ile idrar yapımında azalmanın gözlemlendiği öğrenildi. Süt çocuğu kliniğine yatırılan olgunun öz ve soy geçmiş öyküsünde özellik saptanmadı. Fizik muayenesinde; periorbital-pretibial ödem, batında distansiyon ve asit saptandı. Her iki akciğer bazal zonlarda solunum sesleri az duyuluyordu (Resim 1). Laboratuvar tetkiklerinde total protein: 2,2 gr/dL, albumin: 0,8 gr/dL, Na: 126 mEq/L, Hb: 9,5 gr/dL, lökosit: 9300/mm³, trombosit: 296000/mm³ saptandı. Tam idrar incelenmesinde özellik saptanmadı. 24 saatlik idrar proteini negatif saptanan hastanın trigliserid, kolesterol değerleri normaldi. Serum immunglobulin-G (134 mg/dL) ve C3 düzeyi (53 mg/dL)

düşük iken immunglobulin A, M ve C4 düzeyi normal saptandı. Batın ultrasonografisinde yaygın asit, akciğer filminde bilateral bazallerde plevral efüzyon tespit edildi. Dışkıda alfa-1 antitripsin düzeyi yüksek (320 mg/dL) bulunan hastanın nedene yönelik serolojik incelemelerden anti *Helicobacter pylori*, IgG antikoru ve gaitada Giardia antijeni negatif bulunurken, CMV IgM pozitif ve CMV DNA 1170 kopya/mL saptandı. Olgunun üst gastrointestinal sistem (GIS) endoskopisinde; korpustaki foldlarda ödem ve hiperemi, hiperemik megafoldlar ve hemorajik gastrit ile uyumlu görünüm gözlemlendi (Resim 2). Patolojik olarak kronik panmukozal gastrit bulguları saptandı. Dokuda hemotoksilen eosin boyama ile CMV pozitif intraepitelyal inklüzyon cisimcikleri görüldü (Re-



Resim 1. Olgunun başvuru sırasındaki akciğer grafisi

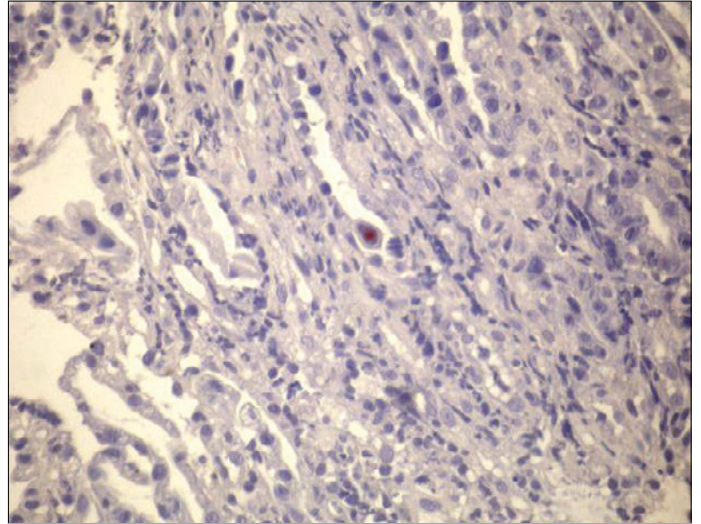


Resim 2. Panmukozal gastrit endoskopi görüntüsü

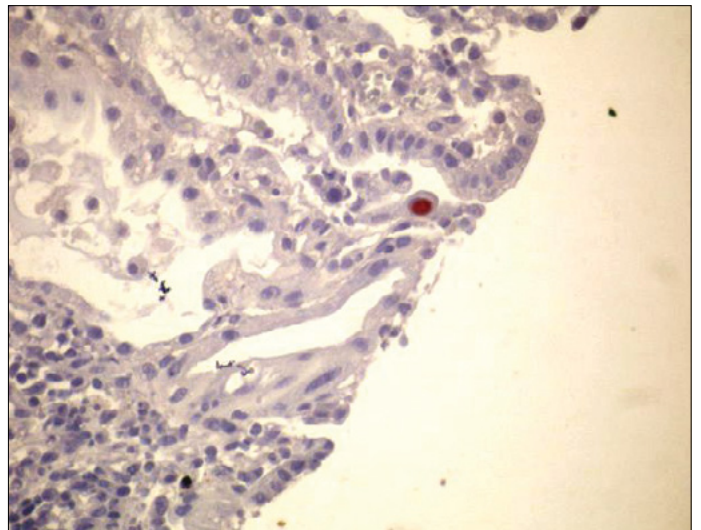
sim 3, 4). Olguya bu bulgularla CMV enfeksiyonuna bağlı Menetrier hastalığı tanısı kondu. Hastaya albumin desteği ve proton pompa inhibitörü (omeprazol) başlandı. Tuzdan fakir yüksek proteinli diyet verildi. Antiviral tedavi (Gancyclovir) verilmemesine rağmen tedavinin 10. gününde klinik bulguları gerileyen hastanın kan protein değerleri normale döndü. Olgu bir yıldır çocuk gastroenteroloji bölümünden izlenmektedir. Takipte her hangi bir sorunu olmadı. Olgunun ailesinden yazılı onam alındı.

TARTIŞMA

Hipoproteinemik hipertrofik gastropati (Menetrier hastalığı); çocukluk çağında nadir görülen, klinik gidişi erişkinlere oranla farklılık gösterebilen, kendini sınırlayıcı bir hastalıktır. Bu geçici, selim seyirli hastalıkta midede mukus salgılayan hücrelerde belirgin hipertrofi sonucu gastrointestinal sistemden protein kaybı ve hipalbuminemi olur. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte, transforming growth faktör alfanın (TGF- α) çeşitli faktörlerle aşırı üretimi



Resim 3. Panmukozal gastrit ve intraepitelyal inklüzyon cisimciği (HEX40)



Resim 4. Panmukozal gastrit ve intraepitelyal inklüzyon cisimciği (HEX100)

ve epidermal growth faktör reseptörüne (EGFR) artmış uyarı göndererek gastrik mukozayı kalınlaştırdığı düşünülmektedir (3, 4). Hastalık genellikle 10 yaştan küçük çocuklarda kusma karın ağrısı ve periferik ödem şeklinde ortaya çıkar ve erkeklerde daha sık görülür. Hastamızda da periorbital ve pretibial ödem, batında asit ve plevral effüzyon mevcuttu. Hipoalbüminemi ve gaitadan protein kaybı saptandı. Etiyolojide; kimyasal iritanlar, toksinler, diyet, nöro-duygusal, endokrin, immünolojik ve anatomik anormallikler, allerji, immünolojik bozukluklar, CMV ve *H. pylori* gibi enfeksiyöz ajanlar neden olabilmektedir. Menetrier hastalığı ile birlikteliği en iyi bilinen enfeksiyöz ajan Cytomegalovirus olup, *Helicobacter pylori*, Herpesvirus, Giardia, Mikoplazma ile birlikte olan olgular da bildirilmiştir (3, 6-8). Tam anlaşılammakla birlikte az sayıda çalışmada CMV'nin immünoaktif bir yolla TGF- α 'yı arttırdığı saptanmıştır (5). CMV enfeksiyonu gastrik fundus ve korpusta genellikle bulgu verir, duvar kalınlaşmasına, ülserasyon, hemoraji ve perforasyona yol açabilir (9). Karakteristik histolojik bulgular gastrik mukozada hipertrofi ile birlikte foveolar hiperplaziyi içermektedir. Ek olarak hipertrofik gastrik bezler, interstisyel enflamatuvar reaksiyon, glanduler atrofi ve muköz hücrelerde kist gibi bulgular görülebilir. Biz de serolojik olarak CMV IgM pozitif saptadığımız olgumuzun üst GIS endoskopisinin incelenmesinde ödemli corpus, hiperemik megafoldlar ve hemorajik gastrit saptadık. Histopatolojik olarak kronik panmukozal gastrit ve dokuda CMV pozitif intraepitelial inklüzyon cisimcikleri görüldü. Bunun görülmesinin hastalığın erken fazi için demostratif olduğu, geç dönemlerde ise görülemeyeceği belirtilmektedir (9). Gastrointestinal CMV enfeksiyonu çoğunlukla immün yetersizliği olan hastalarda görülür. Bu olgularda gastrointestinal sistemin bir bölümünü tutabilir ya da yaygın enfeksiyon yapabilir. İmmün yetmezlikli hastalarda CMV enfeksiyonu daha sıklıkla kolon, mide ve özefagusta görülürken, immün sistemi normal hastalarda en sık mide etkilenmektedir (9-11). Tanıda rutin taramada CMV serolojisinin kullanılması oldukça önemlidir. Ancak Menetrier hastalığında antikor ve virus atılımı saptanamayabilir. Bu nedenle gastrik biyopside CMV inklüzyon cisminin görülmesi daha önemlidir. Ancak bu her zaman gösterilemez. Yine biyopsi materyalinde CMV DNA'nın PCR ile saptanması serolojiden daha hassas bir yöntemdir. Ancak pahalı olması ve her yerde yapılamaması tetkikin uygulanmasını sınırlandırmaktadır. Tanı için önerilen yöntem serolojik testin rutin olarak yapılması ve gastrik biyopsi materyalinin immünohistokimyasal olarak ve PCR ile incelenmesidir (5).

SONUÇ

Yaygın ödemle başvuran hastaların idrar incelemesinde proteinüri saptanmadığında noninvazif bir test olan gaitada alfa-1 antitripsin bakılması ve protein kaybettiren enteropati ya da gastropati nedenlerinden biri olan CMV enfeksiyonu akılda tutulmalıdır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.U., S.G.G.; Tasarım - N.U.; Denetleme - N.U., S.G.G.; Analiz ve/veya Yorum - S.G.G., Ö.K., T.B.; Literatür Taraması - N.U., S.G.G.; Yazıyı Yazan - N.U., S.G.G., Ö.K., T.B.; Eleştirel İnceleme - S.G.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients' parents who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.U., S.G.G.; Design - N.U.; Supervision - N.U., S.G.G.; Analysis and/or Interpretation - S.G.G., Ö.K., T.B.; Literature Search - N.U., S.G.G.; Writing Manuscript - N.U., S.G.G., Ö.K., T.B.; Critical Review - S.G.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Strisciuglio C, Corleto VD, Brunetti-Pierri N, Piccolo P, Sangermano R, Rindi G, et al. Autosomal dominant Menetrier-like disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 717-20. [\[CrossRef\]](#)
2. Canan O, Ozçay F, Bilezikçi B. Menetrier's disease and severe gastric ulcers associated with cytomegalovirus infection in an immunocompetent child: a case report. *Turk J Pediatr* 2008; 50: 291-5.
3. Son KH, Kwak JJ, Park JO. A case of cytomegalovirus-negative Menetrier's disease with eosinophilia in a child. *Korean J Pediatr* 2012; 55: 293-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Di Nardo G, Oliva S, Aloï M, Ferrari F, Frediani S, Marcheggiano A, et al. A pediatric non-protein losing Menetrier's disease successfully treated with octreotide long acting release. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2727-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Megged O, Schlesinger Y. Cytomegalovirus-associated protein-losing gastropathy in childhood. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1217-20. [\[CrossRef\]](#)
6. Hochman JA, Witte DP, Cohan MB. Diagnosis of cytomegalovirus infection in pediatric Menetrier disease by in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2588-9.
7. Hamlin M, Shepherd K, Kennedy M. Resolution of Menetrier disease after *Helicobacter Pylori* eradication therapy. *N Z Med J* 2001; 114: 382-3.
8. Ladas SD, Tassios PS, Malamou HC, Protopapa DP, Raptis SA. Omeprazole induces a long-term clinical remission of protein losing gastropathy of Menetrier's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 811-3. [\[CrossRef\]](#)
9. Yokose N, Tanabe Y, An E, Osamura Y, Sugiura T, Hosone M, et al. Acute gastric mucosal lesions associated with cytomegalovirus infection in a non-immunocompromised host. *Intern Med* 1995; 34: 883-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Trout AT, Dillman JR, Neef HC, Rabah R, Gadepalli S, Geiger JD. Case 189: Pediatric Menetrier disease. *Radiology* 2013; 266: 357-61. [\[CrossRef\]](#)
11. Patra S, Samal SC, Chacko A, Mathan VI, Mathan MM. Cytomegalovirus infection of the human gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 973-6. [\[CrossRef\]](#)