

Menetrier Hastalığı

Ali Tüzün İNCE, Mesut SEZİKLİ

Haydarpaşa Numune Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Menetrier Hastalığı, fundus ve korpusun büyük kurvatura tarafında dev mukozal pililer, histolojik olarak fovealar hiperplazi, glandlarda atrofi ve mukoza kalınlığında artış ile klinik olarak azalmış gastrik asit, artmış mukus sekresyonu ve protein-kaybettiren enteropatiyle karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Menetrier adını verdiği bu hastalığı 1880'li yıllarda, gastrik kanserle ilişkilendirme amaçlı multipl belirgin gastrik polipler (hiperplastik polipler) ve foveolar hiperplaziyle birlikte multipl tabakalar şeklinde adenomalar olmak üzere 2 tip polipoid anormalite olarak tanımlamıştır (1-3).

Menetrier Hastalığı sıklıkla erişkinleri tutan bir hastalıktır. Genellikle 40-60 yaş arası erkeklerde görülür. Erkek/kadın oranı 1/3'dür. Genetik geçiş tam olarak gösterilememiştir, ama ailevi birikimler de vardır (4).

Çeşitli inflamatuvar, infiltratif ve proliferatif durumlar midedeki dev mukozal foldlarla ilişkili olabilir (5-6). Etiyolojiye bağlı olarak hastalığın tutulum yeri mukoza, submukoza veya her ikisinde birden olabilir. Sadece endoskopik görüntüyle altta yatan sebep anlaşılamaz.

Eğer mide mukoza kalınlığı 1,5mm'den fazla ise burada ya hipertrofi ya da hiperplazi vardır; eğer hücre hacminde artış varsa hipertrofi, hücre sayısında artış varsa hiperplazi söz konusudur. Endoskopide, midede genişlemiş mukozal foldlar görüldüğünde sıklıkla Menetrier hastalığı düşünülür. Dev (irileşmiş, büyük) mukozal foldları iki başlık altında incelemek daha uygun olacaktır; hiperplastik gastropatiler ve diğer durumlarla ilişkili dev gastrik foldlar.

Hiperplastik gastropati, korpus ve fundusun foldlarının mukoza epitel hücrelerinin aşırı çoğalması olarak tanımlanır ve 3 tiptir; a) yüzey ve fovealar mukozal hücrelerinde epithelial hiperplazi + oksintik bezlerin normal/atrofik olması (Menetrier hastalığı) b) yüzey ve fovealar mukozal hücrelerinde değişiklik olmadan parietal hücre sayısında artma (Z-E Sendromu) c) miks tip hiperplazi, hem mucus hem de oksintik bez hücrelerinde hiperplazi (lenfositik gastrit ve HP gastrit)

Menetrier hastalığı, histolojik olarak hiperplastik gastropatilerin bir çeşitidir, aslında hiperplastik polipler arasında oldukça nadir gözüktür. Endoskopik olarak hipertrofik gastropati görünümü olan 52 hastadan snare biyopsi alınarak yapılan bir çalışmada; %8 oranda hasta Menetrier tanısı alırken en sık %40 ile kronik gastrit/lenfoid hiperplazi tanısı alınmıştır. Diğer nedenler yoğunluk sırasına göre, benign tümörler (16), maligniteler (%12), Z-E sendromu (%10) oluşturmuştur (7).

PATOGENEZ

Tam olarak anlaşılamamakla beraber transforming growth factor-alfa (TGF- α) ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Gastrik mukus hücrelerinde artmış TGF- α düzeyleri saptanmıştır. TGF- α , asit sekresyonunu azaltır, mukus sekresyonunu ve yüzey mukus hücrelerinin hiperplazisini artırır, oksintik atrofiye neden olur. Transgenik farelerle yapılan çalışmayla da bu durum gösterilmiştir (8). Bunu destekler nitelikte, TGF- α ve epidermal büyüme faktör reseptörüne karşı monoklonal antikorla tedavide başarı elde edilmiştir (9, 10). CMV enfeksiyonu, çocukluk çağı Menetrier hastalığıyla birlikte görülebilir bu durumda da artmış TGF- α salınımı saptan-

mıştır. Çocukluk çağında CMV veya diğer enfeksiyonlarla birliktedir ve bu nedenle hastalık bir kaç haftada spontan olarak düzelir. Öte yandan, eğer erişkinlerdeki Menetrier Hastalığı HP enfeksiyonu veya başka durumlarla birlikteyse antibiyotikler, asit süpresyonu, oktreotid ve antikolinerjiklerle kısmi fayda görür. Bunlar bize hastalık patogenezinin tek bir nedenden çok mültifaktöriyel olduğunu ima etmektedir.

KLİNİK

Hastalar nonspesifik şikayetlerle doktora başvurabilirler. Dönemsel olabilen iştahsızlık, şişkinlik, kusma, epigastrik ağrı, kilo kaybı gibi şikayetler olabilir. Üst GIS kanama (%20-40) (anemi sebebi) ile presente olabilir (11), veya %15 sıklıkla özofageal/gastrik kanserlerle birliktelik gösterebilir (12). Kırk hastalık bir seride; epigastrik ağrı hastaların %65'inde, asteni %60'ında, anoreksi %45'inde, kilo kaybı %45'inde, ödem %38'inde, bulantı-kusma ise %38'inde saptanmıştır (13). Ekstraintestinal bulgular olarak sık pulmoner enfeksiyonlar, pulmoner ödem ve tromboembolik fenomenler (kardio-pulmoner, intestinal) görülebilir.

Laboratuvar bulguları olarak hipoalbuminemi, ödem ve hipoklorhidri (artmış mukus sekresyonu sonucu) gelişir. Değişik serilerde hipoalbuminemi sıklığı %20–100 oranda bildirilmiştir (14). Hipoalbuminemi varlığı şart değildir. On hastayla yapılan bir çalışmada IgM katabolizmasının albumine oranla çok daha fazla olduğu, sadece 1 vakada albumin seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir (15). Jones ve ark, 6 Menetrierli hastadan 5'inde albumin metabolizmasını çalışmış ve bunların hiçbirinde hipoalbuminemi görülmemiş, ama I-131-Albumin ile ölçülen absolu katabolizma oranının kontrollerle aynı olmasına rağmen fraksiyonel albumin katabolizmasının arttığını göstermiştir (16). Davis ve ark, Menetrierli 6 hastayla yaptığı kliniko-patolojik çalışmada, sadece 1 hastada ayak ödemi yapacak derecede hipoalbuminemi olduğunu, 4 hastada ise normalin altında albumin seviyesi olmasına rağmen ödem olmadığını belirtmiştir (17). Bazal ve uyarılmış asit sekresyonu normal veya azalmıştır (18). Serum gastrin seviyesi hafif veya orta derece artkındır (19). Periferik yaymada %61 oranında hastada eozinofili saptanır (20).

Radyolojik olarak mide duvar kalınlığında artış, düzensiz, kalın, kıvrımlı, angular gastrik foldlar, mukus nedeniyle ince retiküler baryum patterni, mide boşalma güçlüğü, antral darlıkla birlikte pilorospazm saptanabilir.

PATOLOJİ

Hastalığının tanı ve ayırıcı tanısı için tam kat/snare/suction biyopsi gereklidir. Tanıda hiperplastik mukozal hücrelerin varlığı tek başına yeterli değildir, histoloji klinikle korele olmalıdır. Gross patolojide; mide duvar kalınlığı artmıştır, gastrik foldlar yaklaşık 1–3 cm büyüklükte ve beyin gyruslarına benzer, korpus ve büyük kruvatura tutulur, çocuklar hariç antrum tutulmaz. Biyopsilerin mikroskopik görünümünde; süperfisiyel ve foveolar bezler hiperplazik, oksintik bezler normal veya atrofik, glandlar zamanla mukus üreten glandlarla yer değiştirir ve kistik yapılar (gastritis cystica profunda) oluşur, süperfisiyel ödem ve değişik derecede inflamasyon, muskularis mukozada hipertrofi ve hiperplazi, zamanla mukozada atrofi ve bunun sonucu olarak klinikte ilerleyici hipoklorhidri gelişir.

TANI

Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları bizi uyarabilir fakat endoskopik görünümün varlığı gereklidir ama genişlemiş gastrik foldların ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Endoskopik olarak uygun biyopsi alınmalı, uygun histolojik görünümün (glanduler atrofi ile beraber aşırı foveolar hiperplazinin gösterilmesi) saptanmalı ve kliniğin uyumlu olması (hipoproteinemisi, hipoklorhidri, anemi, periferik ödem, protein kaybı yapan diğer sebeplerin yokluğu (renal vs)) gereklidir. İmmünohistokimyasal yolla dokuda CMV ve *H. pylori* varlığının gösterilmesi yardımcıdır. Ayırıcı tanı için serum gastrin seviyeleri ölçülmelidir. Gerekirse yüksek TGF- α seviyesinin saptanması için test yapılabilir.

AYIRICI TANI

Genişlemiş gastrik foldlar sadece Menetrier hastalığında görülmez (Tablo 1).

DEV GASTRİK FOLD GÖRÜNÜMÜ VEREN DİĞER HASTALIKLAR (Tablo 2).

Zollinger Ellison Sendromu (ZES): Aşırı asit sekresyonu, antrum hariç fundus ve korpusta dev foldlar, diyare, epigastrik ağrı, multipl ve atipik yerleşimli ülserlerle karakterizedir. Parietal hücre sayısında aşırı artış vardır ve gastrin hormon seviyesi yüksektir (>1000 pcg).

Helikobakter Piloni Enfeksiyonu: Akut ve kronik *H. pylori* gastritinde inflamasyon nedeniyle fundus ve korpusta glandular hiperplaziyle birlikte olan dev rugal foldlar görüle-

Tablo 1. Genişlemiş gastrik foldların ayırıcı tanısı

Menetrier Hastalığı	Sistemik Mastositoz
Zolinger Ellison Sendromu	Granulomatöz Hastalıklar
Varioliform Gastritis	Enfeksiyonlar (Tüberküloz, Sifiliz)
Linitis Plastica (Karsinoma)	Sarkoid
Lenfoma	Crohn Hastalığı
Prostaglandin Tedavisi	Eosinofilik Gastrit
Allerjik Gastrit	Peptik Ülser Kenarı
Gastroenterostomi Stomasının Prolabe Olmuş Genişlemiş Mukozası	Refluks Gastropatisi
Hiperplastik Polipler	

Tablo 2. Dev gastrik foldların morfolojik ve klinik bulguları

Hastalık	Yüzeyel Mukus Hücreleri	Glandular Komponent	Gastrin	Ülserler	Protein Kaybı
Normal Varyant	Normal	Normal	(-)	(-)	(-)
Zollinger Ellison Sendromu	Normal	Hiperplastik	(+)	(+)	(-)
Hipertrofik Hipersekretuar Gastropati	Hiperplastik	Hiperplastik	(-)	(+)	(-)
Menetrier Hastalığı	Hiperplastik	Atrofik	(-)	(-)	(+)
Hipertrofik Hipersekretuar Protein Kaybettiren Gastropati	Hiperplastik	Hiperplastik	(-)	(-)	(+)

bilir (21, 22). ZES yokluğu, gastrik hipersekresyon durumu vardır. Hipoalbuminemi olabilir veya olmayabilir.

Hipertrofik Hipersekretuar Gastropati; korpusta glandular hiperplazi, normal yüzey komponentleri, hipergastrinemi olmadan peptik ülser hastalığı olur. Endoskopik görünüm ZES'e benzer ama gastrin seviyesi normal ve parietal hücrelerde artış yoktur.

Protein Kaybıyla Birlikte Olan Hipertrofik Hipersekretuar Gastropati; Menetrier hastalığı ile ZES arasında bir geçiş formunu temsil eder. Histolojide foveolar hiperplazi ve derin kistler, hafif glandular atrofi ve lenfosit/plazma hücre infiltrasyonu saptanır. Erken dönemde asit hipersekresyonu vardır. Vakaların çoğunda hipoalbuminemi ve ödem görülür. Nadiren gastrik ülserle birliktelik olabilir.

Hiperplastik Polipler; Polip şeklinde, lokalize, genellikle 2 cm'den küçük, antrumda sık görülür. İnflamatuar infiltrat ve rejeneratif değişiklikler sıktır. Komşu mukozada kronik atrofi ve intestinal metaplazi vardır.

Lenfoma; Mukozayı alttan infiltre ettiğinde yüzey epitelinde

benzer şekilde hiperplastik değişiklikler yapabilir. Özellikle yüzey örneklerde problem olabilir. Derin biyopsilerde lamina propria içindeki atipik hücre infiltrasyonunu görmek gerekir.

ÇOCUKLARDA MENETRIER HASTALIĞI

Çok nadirdir, allerji, otoimmünite, enfeksiyon, hastalığı presipite eden inek sütü proteiniyle birlikte etyolojide rol oynayabilir. Sıklıkla CMV enfeksiyonuyla birlikte, CMV varlığı kan, idrar ve mide dokusunda gösterilebilir. Bu nedenle ganciclovir tedavisi başarılı olmaktadır (23). Atipik lenfositoz ve geçici hepatosplenomegali, eosinofili izlenebilir. Protein kaybı birkaç haftada kendiliğinden düzeler. Yüz ödemi ve periorbital ödem (%88), bulantı (%78), karın ağrısı (%45), iştahsızlık, üst GİS kanama (%12) diğer şikâyetleri oluşturur. Erişkinlerin aksine antrum belirgin olarak tutulur.

TEDAVİ

Çocuklar genellikle spontan olarak düzeliyorken erişkinlerde prognoz iyi değildir. Erişkinlerde semptomlar H-2 blokerler, antikolinergikler, antibiyotikler (*H. pilori* tedavisi) (24) ve

gastrointestinal protein kaybını azaltan steroidler ve octerotid (25) ile düzelebilir. Bir çalışmada TGF- α reseptörüne karşı monoklonal Anb ile deneysel tedavide başarı elde edildiği bildirilmiştir (9). Dirençli ağrı, hipoalbumineminin neden olduğu ödem, hemoraji, pılör obstrüksiyonu ve malignitenin ekarte edilemediği durumlarda cerrahi tedavi metodu seçilebilir. Cerrahi olarak parsiyel veya total gastrektomi önerilmektedir. Total gastrektominin anastomoz kaçacağı gibi komplikasyonu ve gastrik kanser gelişimini önlediği için parsiyel gastrektomiye göre tercih edilmesi gerektiğini belirten yayınlar vardır.

KAYNAKLAR

- Menetrier P, Des polyadenomas gastriques et de leur rapports avec le cancer l'estomac. Arc Physiol Norm Pathol 1888;1:32 and 1:236.
- Ming SC, Epithelial polyps of the stomach. In: Pathology of the gastrointestinal tract, Ming SC, Goldman H, (Eds), Saunders, Philadelphia 1992. p 548.
- Ming SC, Hyperplastic gastropathy. In: atlas of tumor pathology, Fascicle 7, 2nd series, Tumors of the esophagus and stomach, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1973. p.115
- Ibarolla C, Rodriquez-Pinilla M, Valino C, et al: An unusual expression of hyperplastic gastropathy (Menetrier type) in twins. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:441.
- Schmidt, PN, Blirup-Jensen, S, Svedsen, PJ, Wandall, JH. Characterization and quantification of plasma proteins excreted in feces from healthy humans. Scand J Clin Lab Invest 1995;55:35.
- Acciuffi, S, Ghosh, S, Ferguson, A. Strengths and limitations of the Crohn's disease activity index, revealed by an objective gut lavage test of gastrointestinal protein loss. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:321.
- Komorowsky RA, Caya JG, Green JE: The morphologic spectrum of large gastric folds: Utility of snare biopsy: Gastrointestinal endosc 1986; 32:190.
- Dempsey PJ, Goldenring JR, Soroka CJ et al; Possible role of transforming growth factor alpha in the pathogenesis of Menetrier's disease: Supportive evidence from humans and transgenic mice. Gastroenterology 1992;103:1950.
- Settle SH, Washington K, Lind C et al; Chronic treatment of Menetrier's disease with Erbitux: clinical efficacy and insight into pathophysiology. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:654.
- Burdick JS, Eunkyung C, Tanner G, et al; Treatment of Menetrier's disease with a monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor. N Eng J Med 2000;343:1697-1703
- Scharschmidt BF. The natural history of hyperthrophic gastropathy (Menetrier's disease). Report of a case with 16 year follow-up and review of 120 cases from literature. Am J Med 1977;63:644.
- Mellsdo-Catllerro JM, Ibanoz-Delgado F, Alcanta-Giroj F et al; Localized Menetrier's disease associated with gastric adenocarcinoma. Rev Esp Enform Dig 2008;100:60-1
- Waldmann, TA. Protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1966; 50:422.
- Kelly DG, Miller LJ, Malagelada JR et al: Giant hypertrophic gastropathy (Menetrier's disease): Pharmacologic effects on protein leakage and mucosal ultrastructure. Gastroenterology 1982;83:581.
- Jarnum S, Jensen KB. Plasma protein turnover (albumin, transferrin, IgG, IgM) in Ménétrier's disease (giant hypertrophic gastritis): evidence of non-selective protein loss. Gut 1972;13:128-37.
- Jones EA, Young WB, Morson BC et al. A study of six patients with hypertrophy of the gastric mucosa with particular reference to albumin metabolism. Gut 1972;13:270-7.
- Davis JM, Gray GF, Thorbjarnarson B. A clinicopathologic study of sex cases. Ann Surg 1977;185:456-61.
- Sundt TM 3d, Compton CC, Malt RA. Menetrier's disease. A trivalent gastropathy. Ann Surg 1988;208:694.
- Komorowski RA, Caya JG. Hyperplastic gastropathy. Clinical correlations. Am J Surg Pathol 1991;15:577.
- Ponomere AA, Kudriartseva TV, Zakkarow IN. Menetrier disease in children. Pediatrics 1985;10:75-77.
- Herz, R, Lombardi, E, Wipping, F, et al; Helicobacter pylori-associated hypertrophic gastritis. Imitation of Menetrier's disease. Fortschr Med 1992;110:37.
- Stolte, M, Batz, CH, Eidt, S. Giant fold gastritis — a special form of Helicobacter-pylori associated gastritis. Z Gastroenterol 1993;31:289.
- Hoffer V, Finkelstein Y, Balter J, et al; Ganciclovir treatment in Menetrier's disease. Acta Pediatr 2003;983.
- Bayerdorffer E, Ritter MM, Hatz R et al; Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of Helicobacter pylori - Is Helicobacter pylori a pathogenic factor in Menetrier's disease? Gut 1994;35:701-704.
- DeGadour MO, Salman AH, El Samman el Tel W et al; Menetrier's disease: an excellent response to octreotide. A case report from the Middle East. Trop Gastroenterol 2005;26:129-31.

PROGNOZ

Menetrier hastalığının doğal gidişatı tam anlaşılammıştır. Semptomları yıllar boyunca sürebilir. Kabul edilmiş bir protokol olmasa da endoskopik takip önerilmektedir. Hastalık süresinceki mide kanser riskinin %2-15 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu farklı oranların sebebi olarak, bazı Menetrier vakalarının gerçekte mide Ca ile ilişkili kalınlaşmış foldlar olabileceği düşüncesidir.

Not: Bu derleme, Türk Gastroenteroloji Derneği İstanbul Şubesi, 2009 yılı Mayıs ayı "Vakalarla Gastrointestinal Traktus" adlı bilimsel toplantısında sunulmuştur.