



# Sjögren Sendromuna İkincil Gelişen Lakrimal Glandın Marjinal Zon B Hücreli Lenfoması

## Marginal Zone B-Cell Lymphoma of the Lacrimal Gland Secondary to Sjogren's Syndrome

Hatice Deniz İlhan\*, Elif Betül Türkoğlu\*, Ahmet Burak Bilgin\*, Bahar Akkaya\*\*, Mustafa Ünal\*

\*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

\*\*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

### Özet

Sjögren sendromu, tüm ekzokrin bezleri, özellikle de tükürük ve lakrimal bezleri tutarak ağız ve göz kuruluşuna neden olan kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Lenfoma gelişimi en ciddi komplikasyondur. Bu makalede oldukça nadir görülen, Sjögren sendromuna ikincil lakrimal bezde gelişen marjinal zon B hücreli lenfomalı bir olgunun sunulması amaçlanmıştır. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 322-4)

**Anahtar Kelimeler:** Sjögren sendromu, lakrimal gland, marjinal zon B hücreli lenfoma

### Summary

Sjogren's syndrome is a chronic, autoimmune, inflammatory disease which can affect all exocrine glands, particularly the salivary and lacrimal glands, causing dryness of the mouth and eyes. The most serious complication is the development of lymphoma. In this article, we aimed to present a very rare case of marginal zone B-cell lymphoma in the lacrimal gland secondary to Sjogren's syndrome. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 322-4)

**Key Words:** Sjögren's syndrome, lacrimal gland, marginal zone B-cell lymphoma

### Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2008 yılında yaptığı sınıflamaya göre ekstranodal dokularda veya mide, tükürük bezi, tiroid, göz eklemleri gibi organlarda görülebilen marjinal B hücreli lenfoma türü, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoma (MALT) olarak adlandırılmıştır.<sup>1</sup> MALT lenfoma primer ortaya çıkabileceği gibi otoimmün veya enfektif kronik inflamatuvar hastalıklara ikincil de görülebilir. Bu duruma örnek olarak MALT lenfoma, H.Pylori gastritinde midede, C.Jejuni enfeksiyonunda ince barsakta, B.Burgdorferi enfeksiyonunda deride, Sjögren sendromuna (SS) ikincil tükürük bezi ya da lakrimal bezde, Hashimoto tiroiditi veya Graves oftalmopatiye ikincil tiroidde görülebilmektedir.<sup>2</sup>

Bu makalede oldukça nadir görülen, SS'ye ikincil lakrimal bezde gelişen MALT lenfomalı bir olguyu sunduk.

### Olgu Sunumu

Kırk altı yaşında kadın hasta, her iki gözde yanma, batma ve 10 gündür sağ göz üst kapakta şişlik şikayeti ile Akdeniz

Üniversitesi Göz Hastalıkları Bölümü'ne Mayıs 2011'de başvurdu. Anamnezinde 1992'de parotis tümörü şüphesi ile opere edildiği ve patoloji incelemesinde Mikulicz hastalığı ile nonspesifik lenfadenitis tanısı konulduğu öğrenildi. On yıldır SS tanısı ile fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniğinde takip edilmekteydi. Yapılan muayenesinde; sağ gözde lakrimal bez bölgesinde mobil, tarsal konjonktiva altından temporale uzanan yaklaşık 2x2 cm kitle izlendi. Kapak şişliğine bağlı olarak kapakta 2 mm düşüklük izleniyordu (Resim 1A). Göz hareketleri her yöne serbestti, çift görme yoktu. Her iki gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tamdı. Göz içi basınçları 13/16 mmHg idi. Biomikroskopisinde, bilateral korneada filamenter yapılar mevcut olup arka segment doğaldı. Bilateral Schirmer I testi 5 mm/5 dk, gözyaşı kırılma zamanı 2 saniye idi. Orbita MR görüntülemesinde sağ orbita süperolateralinde 2,5x1,5 cm boyutlarında lakrimal bez ile izointens, homojen kontrast tutulum gösteren kitle izlendi (Resim 2). Suni gözyaşı ve topikal siklosporin-A %0,05 (Restasis; Allergan Inc., Irvine, CA, USA) başlanan hasta, 6 ay aralarla Orbita MR ile kontrol

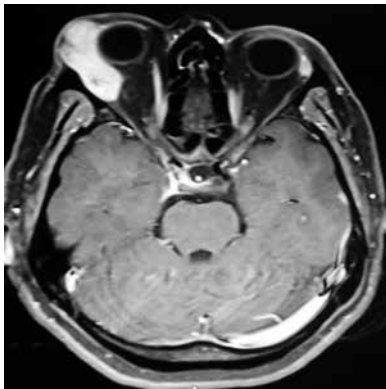
**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Elif Betül Türkoğlu, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Gsm.: +90 532 550 33 96 E-posta: drelifbetul@yahoo.co **Geliş Tarihi/Received:** 30.09.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.02.2014

edildi. Romatoloji kliniğinde de takipleri devam eden hastanın yapılan tükürük bezi ultrasonografisinde, bilateral parotis bezleri ve sağ submandibular bez içerisi septalı, parankimleri hipoeoik izlendi. Sağ submandibular bezde vaskülaritede artış ile birlikte, bilateral submandibular bez komşuluğunda birkaç adet reaktif lenf nodları izlendi. Ultrasonografinin ardından yapılan tükürük bezi biyopsisinde Evre 4 SS saptandı. On sekiz ay sonraki kontrol Orbita MR'da sağ lakrimal bez lokalizasyonundaki kitlenin boyutu 3,8x1,7 cm olarak ölçüldü. Lezyonun büyümesi nedeniyle cerrahi planlandı. Lateral orbitotomi yapılarak kitle eksize edildi. Alınan eksizyonel biyopsi materyalinin immünohistokimyasal incelemesinde küçük neoplastik hücrelerde CD20(+), CD5(-), CD23(-), CD43(-), CD3(-) boyanma paterni saptandı. Lambda ve Kappa ile incelemede plazma hücrelerinin Kappa ile monoklonal boyandığı görüldü. Patolojik değerlendirme sonucunda marjinal zon B-hücreli lenfoma tanısı konuldu (Resim 3A, 3B). Yapılan sistemik taramada yayılım saptanmadı. Hastaya 15 gün süre ile lokal radyoterapi uygulandı. İki ay sonraki muayenesinde, bilateral göz kapakları doğaldı (Resim 1B). Ancak ağır kuru göz bulguları mevcuttu. Yoğun filamenter keratit gelişmesi üzerine suni gözyaşı dozu artırılarak Restasis 4x1 devam edildi



**Resim 1. a)** Sağ gözde lakrimal bez bölgesinde tarsal konjonktiva altından temporale uzanan yaklaşık 2x2 cm kitle  
**b)** Lokal radyoterapiden 2 ay sonraki muayenesinde her iki göz kapağı doğal görünümde

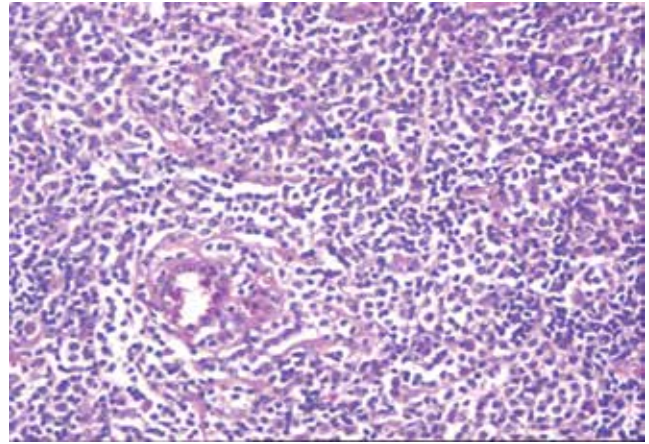


**Resim 2.** Orbita MR; sağ orbita süperolateralinde 2,5x1,5 cm boyutlarında lakrimal bez ile izointens kitle

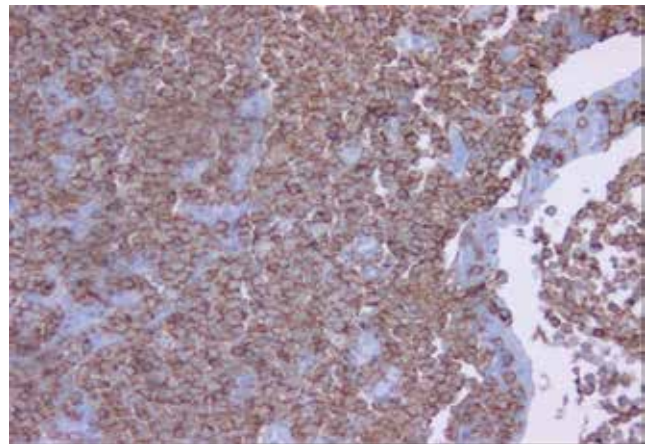
ve punktum tıkaçı yerleştirildi. Bir ay sonraki kontrolünde filamenter keratit bulguları tamamen geriledi.

## Tartışma

Sjögren sendromu, tüm ekzokrin bezleri, özellikle de tükürük ve lakrimal bezleri tutarak ağız ve göz kuruluşuna neden olan mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Sebep olan immunoregülatuar bozukluğa bağlı ekzokrin, tükürük ve gözyaşı bezlerinde lenfositik infiltrasyon ve B lenfosit hiperreaktivitesi görülmektedir. En korkulan komplikasyonu malign lenfoma gelişimi olup, normal popülasyona göre risk 44 kat fazladır. Folliküler lenfoma, diffüz geniş B hücreli lenfoma, immünoblastik lenfoma gibi değişik histolojik alt tipler görülmekle birlikte, en sık %46-%56 oranında MALT lenfoma izlenmektedir. MALT lenfoma genellikle gastrointestinal sistemde görülmekle birlikte SS zemininde geliştiğinde tükürük bezi, göz eklemleri (gözkapağı, konjonktiva, orbita yumuşak dokusu, lakrimal yapılar), lenf nodu ve kemik iliği tutulumu olmaktadır.<sup>2-4</sup>



**Resim 3a.** Orbita MR; sağ orbita süperolateralinde 2,5x1,5 cm boyutlarında lakrimal bez ile izointens kitle



**Resim 3b.** X200 büyütmede Hematoksilin Eozin ile boyanan neoplastik lenfositik hücreler

Yapılan çalışmalarda, SS gibi otoimmün hastalıklara bağlı malignensi gelişiminde, hastalara uygulanan sitotoksik veya immünosupresif tedavi gibi çevresel faktörler ile genetik yatkınlığın etkili olduğu ortak görüştür.<sup>5-7</sup> SS zemininde gelişen NHL için diğer predispozan faktörler ise parotidomegali, splenomegali, lenfadenopati, düşük doz parotid irradyasyonu, sitotoksik terapi, miks kriyoglobulinemi, serum poliklonal Ig'de azalma, düşük C3, C4 düzeyleri, daha önce var olan anti Ro/La ve ANA antikorlarının kaybolması gösterilmektedir.<sup>3</sup> Bizim hastamızda da yapılan muayene ve tetkikler sonucunda, parotidomegali tespit edilmiş olup, diğer predispozan faktörler izlenmedi.

Sjögren sendromu ile lakrimal glandda MALT lenfoma birlikteliği çok nadir görülmektedir. Literatürde MALT lenfoma ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalarda SS ile lakrimal glandda MALT lenfoma birlikteliği izlenmemiştir.<sup>3,5</sup> Bu kadar nadir görülen bir durumun ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Lenfoid hiperplazi, psödolenfoma veya inflamatuvar psödötümör gibi iyi huylu lenfoproliferasyonlar en çok karışan hastalıklardır.<sup>8</sup> Bizim hastamızda da öncelikli olarak SS'ye bağlı infiltrasyon düşünülerek takip edildi, lezyonun büyümesi nedeniyle eksizyonel biyopsi yapıldı. Bunun sonucunda MALT lenfoma tespit edildi.

Sjögren sendromu ile birliktelik gösteren MALT lenfomada tedavi hala tartışmalıdır. Tedavi lokal radyoterapi, kemoterapi, cerrahi eksizyon ve bu yöntemlerin kombinasyonunu içermektedir.<sup>2,9</sup> Bizim olgumuza da 15 gün süre ile lokal radyoterapi uygulandı ve göz kuruluşunda artış görüldü. Literatürde de Charlotte ve ark.<sup>10</sup>, 23 MALT lenfomalı hasta ile yaptıkları çalışmada radyoterapi uygulanan 9 hastanın 4'ünde şiddetli kuru göz, konjonktivit ve katarakt; bir hastada radyasyon retinopatisi geliştiğini belirtmektedirler. Kemoterapi ise kemik iliği depresyonu ve diğer sistemik yan etkilere yol açabilir. Bu nedenlerle Portlock ve Rosenberg<sup>11</sup>, agresif seyirli olmayan düşük dereceli MALT lenfomalı hastalarda tedavi uygulamadan gözlemlenmeyi tavsiye etmektedirler.

Son yıllarda genelde rekürren konjonktival lenfoma tedavisinde kullanılan anti-CD20 monoklonal antikor rituksimab, lakrimal bez lenfomasının tedavisinde de kullanılmaktadır. Heinz ve ark.<sup>9</sup>,

radyoterapinin gözdeki yan etkilerinin aksine rituksimab ile hem tümörün boyutlarında küçülme hem de gözyaşı sekresyonunda artış izlendiğini belirtmektedir.

Sonuç olarak SS tanısı ile takip edilen hastalarda konjonktival hiperemide artış, propitozis, periorbital şişlik, pitozis, ateş yüksekliği, kilo kaybı gibi bulgular izlendiğinde aklımıza lenfoma olasılığı mutlaka gelmeli ve biopsi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Hastanın lenfoma evresine, göz kuruluşunun şiddetine ve genel durumu dikkate alınarak uygun tedavi planlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Özkal S, Güncel Lenfoma Sınıflandırması. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics*. 2012;5:1-8.
2. Tonami H, Matoba M, Yokota H, Higashi K, Yamamoto I, Sugai S. Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: initial and follow-up imaging features. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:485-9.
3. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, et al. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood*. 1997;90:766-75.
4. Ruiz A, Reischl U, Swerdlow SH, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of the ocular adnexa: multiparameter analysis of 34 cases including interphase molecular cytogenetics and PCR for Chlamydia psittaci. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:792-802.
5. Kao SC, Kau HC, Tsai CC, et al. Lacrimal gland extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:311-6.
6. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:51-60.
7. Abu Shakral M, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus and cancer: associated or not? *Lupus*. 2002;11:137-44.
8. Asproudis I, Gorezis S, Charonis GC, Tolis C, Tsanou E, Agnantis NJ. Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the lacrimal gland: a case report. *In Vivo*. 2005;19:1105-9.
9. Heinz C, Merz H, Nieschalk M, et al. Rituximab for the treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1563-4.
10. Charlotte F, Doghmi K, Cassoux N, et al. Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma: a clinical and pathologic study of 23 cases. *Virchows Arch*. 2006;448:506-16.
11. Portlock CS, Rosenberg SA. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med*. 1979;90:10-3.