

Прогресија нодалног лимфома маргинална зоне у дифузни крупноћелијски Б лимфом код болесника са Сјегреновим синдромом

Наташа Чоловић^{1,2}, Татјана Терзић¹, Милица Радојковић^{1,3}, Вук Палибрк², Ана Видовић^{1,2}

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Клиника за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клиника за интерну медицине, Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Сјегренов (*Sjögren*) синдром је хронично аутоимунско обољење код којег постоји ризик од настанка неходжкинског (*non-Hodgkin*) лимфома, најчешће лимфома маргинална зоне.

Приказ болесника Код мушкарца старог 66 година с примарним Сјегреновим синдромом развио се након годину дана нодални лимфом маргинална зоне са лимфомским ћелијама у периферној крви које су имале следећи имунофенотип: *CD19*, *CD20*, *CD22*, *CD19/κ*, *CD79b+*. После шест циклуса хемиотерапије према протоколу *CHOP* (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон) постигнута је ремисија која је трајала четири месеца, а затим се поново јавило увећање лимфних жлезда свих предела, као и спленомегалија и веома увећана десна паротидна жлезда. Биопсијом коштане сржи утврђен је лимфом истог морфолошког и имунофенотипског изгледа као и у време постављања дијагнозе болести. Биопсијом паротидне жлезде и патохистолошким и имунохистохемијским испитивањем установљено је лимфоидно туморско ткиво које су чиниле бластне ћелије овалног или округлог изгледа с више нуклеолуса и које су одговарале центробластима, а у мањој мери било је и имунобласта. Имунофенотип ових ћелија је био: *CD79a+*, *CD20+*, *CD3-*, *bcl-2-*; пролиферативна активност мерена *KI-67* била је висока (60%). Овај налаз је указивао на истовремено постојање дифузног крупноћелијског Б лимфома у паротидној жлезди. И поред примене интензивне хемиотерапије према протоколу *ESHAP* (вепесид у дози од 200 *mg i.v.* 1. и 2. дана и 100 *mg* 3, 4. и 5. дана; цисплатин у дози од 20-20-10 *mg* од 1. до 4. дана), болест је имала прогресиван ток.

Закључак Код болесника са Сјегреновим синдромом треба мислити на могућност настанка лимфома и у сумњивим случајевима благовремено предузети дијагностичке и терапијске мере.

Кључне речи: Сјегренов синдром; нодални лимфом маргинална зоне; имунохистохемија; дифузни крупноћелијски Б лимфом

УВОД

Сјегренов (*Sjögren*) синдром (СС) је аутоимунско обољење које се одликује лимфоцитном инфилтрацијом пљувачних жлезда и њиховом прогресивном разградњом због стварања аутоантитела [1]. Ово обољење се може јавити као примарни СС или бити удружен са другим системским болестима; тада се говори о секундарном СС. Сматра се да вирус, посебно Епстин–Бар (*Epstein-Barr*) вирус (ЕБВ), могу имати улогу у настанку СС. Главна компликација СС је појава неходжкинског (*non-Hodgkin*) Б лимфома (НХЛ), најчешће лимфома маргинална зоне [1-4].

Приказујемо болесника са СС и нодалним (неходжкинским) лимфомом маргинална зоне (НЛМЗ) код којег се годину дана од постављања дијагнозе лимфома у оболелој пљувачној жлезди развио дифузни крупноћелијски Б лимфом. Претпоставља се да је дошло до хистолошке трансформације постојећег нодалног лимфома маргинална зоне у агресивнији крупноћелијски Б лимфом.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 66 година разболео се марта 2007. године. Лекару се јавио због болова у трбуху, ноћног знојења, сувоће уста и губитка око седам килограма у телесној тежини за четири месеца. Због сувоће уста, испитиван је на обољење пљувачних жлезда. Сцинтиграфија паротидних жлезда је показала да су жлезде натечене и да постоји јаче накупљање радиофармака у десној паротидној жлезди. Лабораторијске анализе су указале на постојање антинуклеусних антитела (АНА).

Годину дана касније појавиле су се увећане лимфне жлезде на врату, пазуху и препонама. Ултразвучним прегледом утврђен је пречник јетре од 183 *mm* и величина слезине од 200×80 *mm*. Компјутеризованом томографијом (СТ) трбуха, поред увећања слезине и јетре, уочене су и увећане интраабдоменске лимфне жлезде у свим пределима. Урађена је биопсија лимфне жлезде чији је налаз показао да је реч о НЛМЗ са имунофенотипом *CD19*, *CD20*, *CD22*, *CD19/κ* и *CD79b+*.

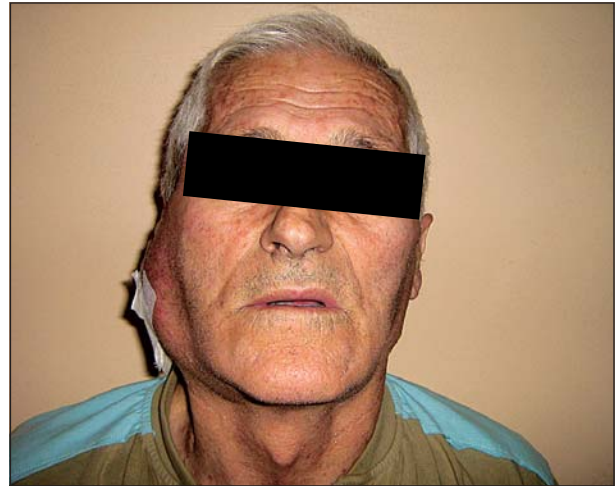
Correspondence to:

Nataša ČOLOVIĆ
Klinika za hematologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 2
11000 Beograd
Srbija
marcolov@sbb.rs

Лабораторијске анализе су у периферној крви показале следеће: хемоглобин 116 g/l, леукоцити $7,6 \times 10^9/l$ (диференцијална леукоцитна формула: сегментовани леукоцити 45%, еозинофили 2%, лимфоцити 42%, моноцити 11%), тромбоцити $213 \times 10^9/l$. Имунофенотипизацијом лимфоцита периферне крви утврђен је имунофенотип (CD19, CD20, CD22, CD19/к, CD79b, FMC7)+ и (CD5 и CD23)-, што је потпуно одговарало имунофенотипу лимфома маргиналне зоне. Биопсијом коштане сржи утврђена је нодуларна инфилтрација ћелијама НХЛ истог имунофенотипа. Резултати испитивања функције јетре и бубрега били су у границама референтних вредности. Вирусолошке анализе су указале на повишен титар *EBV-IgG* антитела.

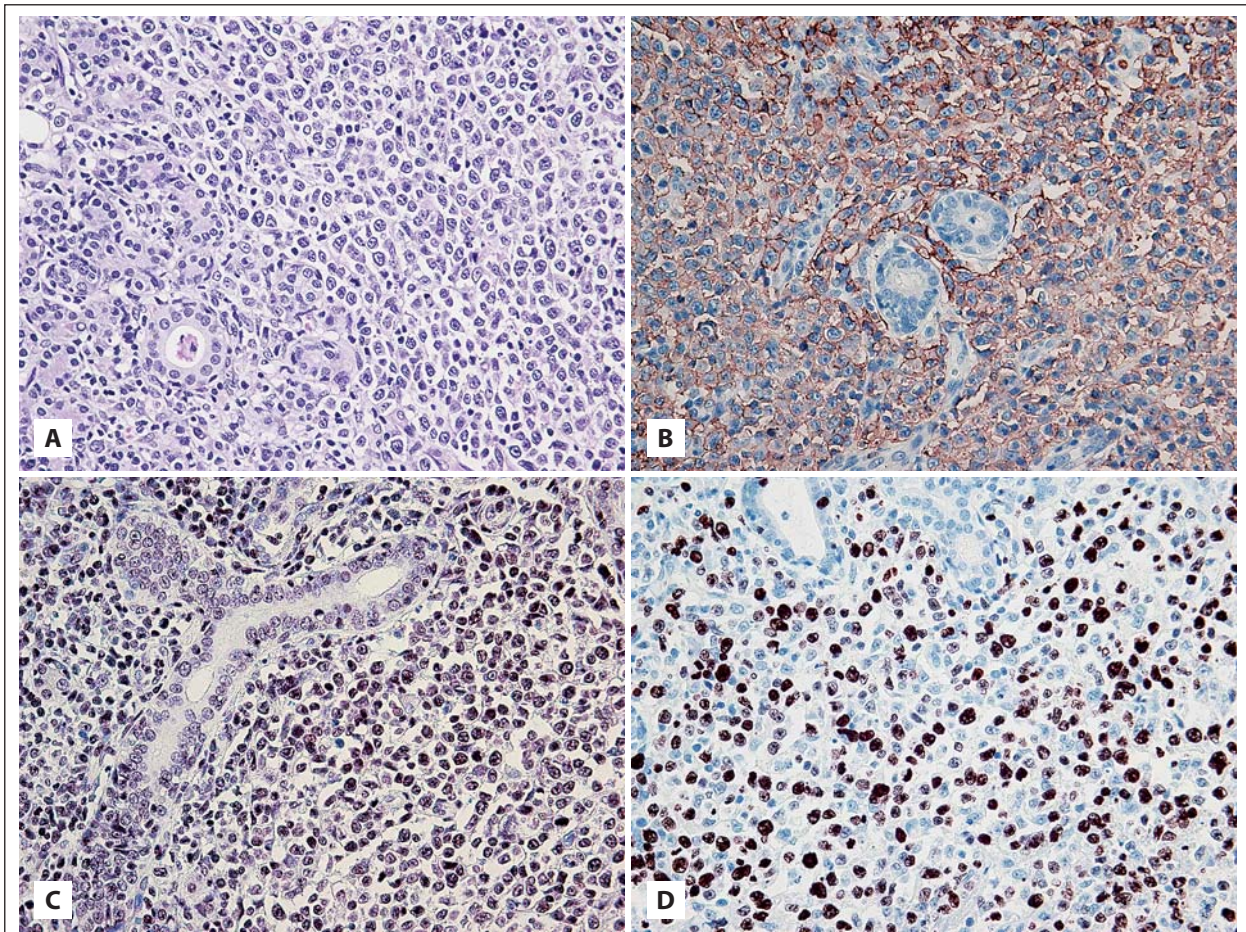
Закључено је да пацијент болује од СС и НЛМЗ четвртог клиничког стадијума, те је започето лечење према протоколу *CHOP* (циклофосфамид у дози од 1400 mg i.v., адриабластин од 90 mg i.v. и онковин од 2 mg i.v. само првог дана; пронизон од 40+40+20 mg уз ранисан 2x1 таблета од 1. до 5. дана). Болесник је примио шест циклуса овог протокола. Жлезде су се повукле и није било знакова обољења.

Болесник се осећао добро до фебруара 2009. године, када је поново приметио увећање лимфних жлезда



Слика 1. Увећана десна паротидна жлезда
Figure 1. Enlarged right parotid gland

на левој страни врата. Ултразвучним прегледом трбуха уочени су конгломерати лимфних жлезда у хилусу бубрега и изразита хепатоспленомегалија. Маја 2009. дошло је до изразитог увећања десне паротидне жлезде, која је била промера 7x5 cm, чврсте конзистенције и болна на палпацију, а кожа изнад ње била је сјајна



Слика 2A-D. Дифузни крупноћелијски Б лимфом пљувачне жлезде: А. Дифузна инфилтрација пљувачне жлезде крупним лимфоидним ћелијама упадљивих једараца (H&E бојење, x400); В. Туморске ћелије показују мембранску експресију CD20 (имунопероксидаза, x400); С. Лимфоидне ћелије позитивне на ЕБВ (имунопероксидаза, x400); D. Висока пролиферативна фракција откривена помоћу KI-67 (имунопероксидаза, x400).
Figure 2A-D. Diffuse large B-cell lymphoma in the salivary gland: A. Diffuse infiltration of salivary gland by large lymphoid cells with prominent nucleoli (H&E stain, x400); B. Tumour cells show membranous expression of CD20 (immunoperoxidase stain, x400); C. Lymphoid cells positive for EBV (immunoperoxidase stain, x400); D. High proliferation fraction detected by KI-67 (immunoperoxidase stain, x400).

и црвена (Слика 1). Уочене су и увећане цервикалне, аксиларне и ингвиналне лимфне жлезде, пречника 1-2 *cm*. Језик је био сув, јетра се палпирала 6 *cm*, а слезина 10 *cm*. Ултразвучним и СТ прегледом утврђено је да је јетра била пречника 200 *mm*, а слезина пречника 180 *mm*. Установљене су и увећане лимфне жлезде у хепатодуоденалном лигаменту, перипанкреатично, ретроперитонеално, параортално и интераортикокавално. У лабораторијским налазима забележене су следеће вредности: фибриноген 5,27 *g/l*, LDH 920 *IU/l*, хаптоглобин 2,38 *g/l*, β 2-микроглобулин 6,27 *mg/l*, CRP 101 *mg/l*; IgG 7,8 *g/l*, IgA 1,42 *g/l* и IgM 0,27 *g/l*; ANA 1/160, ANCA негативна. Патохистолошким прегледом биоптата коштане сржи (паратрабекуларно) утврђени су локализовани нодуларни лимфоидни инфилтрати који су чинили 25% ћелијске популације сржи. Ћелијску популацију инфилтрата већим делом чиниле су ћелије које су одговарале центрцитима, а у мањем броју лимфоидне ћелије које су одговарале центробластима фоликуларних центара. Имунохистохемијским бојењем утврђен је имунофенотип који је потпуно одговарао ћелијама НЛМЗ лимфних фоликула.

Патохистолошким прегледом биоптата паротидне жлезде откривено је лимфоидно туморско ткиво које су чиниле бластне ћелије овалног или округлог изгледа са више нуклеолуса, које су одговарале центробластима, а у мањој мери било је и имунобласта. Имунофенотип ових ћелија био је следећи: CD79 α +, CD20+, CD3-, bcl-2-; пролиферативна активност мерена KI-67 била је висока (60%). Овакав морфолошки налаз допуњен имунохистохемијским испитивањем одговарао је дифузног крупноћелијског Б лимфому (Слика 2А-Д).

Испитивањем гастродуоденума езофагогастродуоденоскопијом нису нађени знаци лимфомске инфилтрације.

Због Рихтерове (*Richter*) трансформације лимфома маргиналне зоне започето је лечење према протоколу ESHAP (вепесид у дози од 200 *mg i.v.* 1. и 2. дана и 100 *mg* 3, 4. и 5. дана; цисплатин у дози од 20-20-10 *mg* од 1. до 4. дана; цитарабин од 2 *g/m²* од 1. до 5. дана; урбазон од 500 *mg i.v.* од 1. до 5. дана). Након примене прве куре овог протокола дошло је до потпуне регресије тумора у десној паротиди, али након 20 дана појавили су се оток леве паротидне жлезде и оток регионалних лимфних жлезда.

ДИСКУСИЈА

У групу Б лимфома маргиналне ћелијске зоне лимфоидног ткива, која се налази изван фоликуларне *mantle* зоне, убрајају се: MALT лимфом (енгл. *mucosa associated lymphoid tissue lymphoma*), нодални лимфом маргиналне зоне (НЛМЗ) и спленични лимфом са вилоним лимфоцитима (СЛВЛ). Они имају сличне морфолошке особине, изглед и имунофенотип ћелија и припадају групи лимфома ниског степена агресивности [5, 6]. Једино НЛМЗ из ове групе почиње безболним увећањем лимфних жлезда, најчешће на врату, затим пре-

понама или другим местима на телу. Лимфомске ћелије у НЛМЗ ретко се налазе и у периферној крви [6].

Нехочкински лимфоми (НХЛ) чине око 3% свих тумора пљувачних жлезда. Појава НХЛ је најтежа компликација СС [2]. Учесталост НХЛ код болесника са СС је 44 пута већа него у општој популацији [1]. Испитивања удружености НХЛ и СС су показала да су предиспонирајући фактори за настанак НХЛ паротидомегалија, спленомегалија, лимфаденопатија, цитотоксична терапија и моноклонална компонента у серуму или урину [1, 3].

Дифузни крупноћелијски Б лимфоми пљувачних жлезда су ретки. Сматра се да настају секундарно, трансформацијом лимфома ниског степена ризика MALT типа или *de novo* [7]. Код приказаног болесника установљени су паротидомегалија и антитела на ЕБВ, као могући чиниоци настанка лимфома већег степена малигности (дифузног крупноћелијског Б лимфома).

У литератури су описани разни подтипови НХЛ удружени са СС: Валденстромова (*Waldenström*) макроглобулинемија [8], фоликуларни лимфом [5], дифузни крупноћелијски Б лимфом [3], а најчешће MALT лимфоми [6].

НЛМЗ се могу развити у дифузне крупноћелијске Б лимфоме. Инциденција трансформације НЛМЗ у лимфом већег степена агресивности је мања него код фоликуларних лимфома (25-60%), и *mantle* ћелијским лимфомима (11-39%), а слична је трансформацији Б хроничне лимфоцитне леукемије (1-10%) [9]. Ројер (*Royer*) и сарадници [1] су приказали групу од 16 болесника са СС и удруженим НХЛ. Код девет болесника дијагностикован је MALT лимфом, код три НЛМЗ, а код четири болесника крупноћелијски Б лимфом који је највероватније настао услед хистолошке трансформације лимфома маргиналне зоне у агресивнији крупноћелијски Б лимфом.

Код приказаног болесника НЛМЗ је дијагностикован на основу биопсије лимфне жлезде и имунохистохемијског налаза. У време постављања дијагнозе болести лимфом је био већ у четвртом клиничком стадијуму и са моноклоналним Б лимфоцитима у периферној крви, који су доказани имунофенотипизацијом помоћу моноклоналних антитела и проточном цитометријом. Болесник је био позитиван на ЕБВ, што је уобичајена појава, која се може повезати са СС и настанком лимфома. Развој лимфома из нижег степена ризика у агресивнији облик болести указује на вишестепени процес онкогенезе који је вероватно условљен секвенцијалном активацијом протонкогена [1, 10, 11]. Код НЛМЗ ретко је захваћена крв. Код нашег болесника она је, међутим, била захваћена већ у време дијагнозе, што је указивало на агресивнији ток болести. За разлику од MALT и СЛВЛ лимфома, НЛМЗ брже прогредирају и уопште имају агресиван ток болести, са средњим временом преживљавања болесника од пет година, нарочито уколико у хистолошком препарату постоји већи број крупних ћелија.

Код болесника са СС најчешће се јавља MALT лимфом. НЛМЗ се јавља ређе, а дифузни крупноћелијски Б

лимфом најређе, и сматра се трансформацијом постојећег лимфома ниског степена ризика у лимфом високог степена ризика услед напредовања болести. Прогноза код тих болесника је лоша, а преживљавање кратко и поред примене савремених протокола хемиотерапије.

НАПОМЕНА

Израду и објављивање овог рада помогло је Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије финансирањем пројекта број 41004.

ЛИТЕРАТУРА

- Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, Agbalika F, Cayuela JM, Soussi T, 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.
- Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med*. 1978; 89:888-92.
- Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med*. 1978; 299:1215-20.
- Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 1972; 10:199-221.
- Hyman GA, Wolff M. Malignant lymphomas of the salivary glands. Review of the literature and report of 33 new cases, including four cases associated with the lymphoepithelial lesion. *Am J Clin Pathol*. 1976; 65:421-38.
- Issacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology*. 1987; 11:445-62.
- Quintana PG, Kapadia SB, Bahler DW, Johnson JT, Swerdlow SH. Salivary gland lymphoid infiltrates associated with lymphoepithelial lesions: a clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic study. *Hum Pathol* 1997; 28:850-61.
- Talal N, Sokoloff L, Barth WF. Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma", macroglobulinemia). *Am J Med*. 1967; 43:50-65.
- Camacho FI, Mollejo M, Mateo MS, Algara P, Navas C, Hernandez JM, et al. Progression to large B-cell lymphoma in splenic marginal zone lymphoma: a description of a series of 12 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25:1268-76.
- Berger F, Felman P, Thieblemont C, Pradier T, Baseggio L, Bryon PA, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood*. 2000; 95:1950-6.
- Voulgarelis S, Giannouli S, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Long term remission of Sjögren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:1033-7.

Progression of Nodal Marginal Zone Lymphoma into Diffuse Large B Cell Lymphoma in a Patient with Sjögren's Syndrome

Nataša Čolović^{1,2}, Tatjana Terzić¹, Milica Radojković^{1,3}, Vuk Palibrk², Ana Vidović^{1,2}

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Hospital of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Hospital of Internal Medicine, Clinical Hospital Centre "Dr. Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune disorder carrying the risk of the development of non-Hodgkin's lymphoma, most frequently marginal zone lymphoma.

Case Outline A 66-year-old male patient with Sjögren's syndrome, after a year of the disease, developed a nodal marginal zone lymphoma with lymphoma cells in peripheral blood which had the following immunophenotype: CD19, CD20, CD22, CD19/kappa, CD79b+. After six cycles of chemotherapy according to CHOP protocol (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) disease remission was achieved lasting four months, followed by enlargement of lymph nodes in all areas (generalized lymphadenopathy), splenomegaly and enlargement of the right parotid gland. Bone marrow biopsy and histology confirmed lymphoma of the same morphologic and immunohistochemic profile. Biopsy of a very enlarged hard right parotid gland, by using histology and immunohistochem-

istry, showed lymphoid tumour tissue with blast appearance and a number of nucleoli corresponding to centroblasts and less to immunoblasts. Immunophenotypes of these cells were as follows: CD79alpha+, CD20+, CD3-, bcl-2-; proliferative activity measured with KI-67 was high rating 60%. Histology and immunohistochemistry showed the co-existence of a diffuse large B cell lymphoma with marginal zone lymphoma. In spite of aggressive chemotherapy treatment according to protocol ESHAP (Vepesid 200 mg i.v. on 1st and 2nd day and 100 mg on 3rd, 4th and 5th day; Cisplatin 20-20-10 mg on 1st to 4th day) the disease showed a progressive course.

Conclusion In patients with Sjögren's syndrome, the possibility of lymphoma should be kept in mind and in suspected cases timely diagnostic and therapeutic measures should be undertaken.

Keywords: Sjögren's syndrome; nodal lymphoma of marginal zone; immunohistochemistry; diffuse large B cell lymphoma

Примљен • Received: 05/08/2009

Прихваћен • Accepted: 09/02/2010