

## ЛИМФОМ ЕКСТРАНОДУСНОГ ЛИМФОИДНОГ ТКИВА У САСТАВУ СЛУЗНИЦА У СУЗНОЈ ЖЛЕЗДИ

Ружица НЕДЕЉКОВ-ЈАНЧИЋ, Биљана МИХАЉЕВИЋ, Милена БАКРАЧ, Милан ПЕТРОВИЋ

Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Лимфом екстранодусног лимфоидног ткива у саставу слузница (*mucosa-associated lymphoid tissue – MALT*) је у жижи интересовања у последњих двадесетак година због својих патолошких и клиничких особености. У питању је *B* ћелијска неоплазма која је настала екстранодусно, која остаје локализована дуго времена, указујући на индолентни малигнитет. Сматра се да је ова врста лимфопрлиферационе неоплазме покренута хроничном антигеном стимулацијом. Томе у прилог говори и чињеница да се ова врста ванжлезданог лимфома често налази на местима који су захваћени хроничним запаљењем, као што су слузнице желуца, респирационог тракта, пљувачних жлезда и штитасте жлезде. Ово обољење ретко настаје у дојци, јетри, бубрегу и жучној кеси. Примарни лимфоми орбите чине 5-14% свих екстранодусних лимфома, а најчешће захваћене ткивне структуре су конјунктива, очни капак и ретробулбусно ткиво. Болест се у сузној жлезди веома ретко јавља, тако да су подаци у литератури о манифестацијама, начинима лечења и препорукама за надзор *MALT* лимфома сузне жлезде оскудни. Приказали смо болесника с примарном локализацијом *MALT* лимфома у сузној жлезди који је успешно лечен применом хируршких метода и зрачне терапије (*TD 30 Gy*).

**Кључне речи:** *MALT* лимфом; сузна жлезда; радиотерапија

### УВОД

Примарни лимфоми орбите најчешће захваћају очни капак, сузну жлезду, конјунктиву и ретробулбусно ткиво [1]. Најчешће су у питању лимфоми екстранодусног лимфоидног ткива у саставу слузница (*mucosa-associated lymphoid tissue – MALT*) с индолентним током. Као засебан ентитет међу нехочкинским лимфомима, *MALT* лимфом је прецизно дефинисан прво према пропозицијама Ревидиране европско-америчке класификације лимфома (*REAL*) [2], а касније и према класификацији лимфоидних неоплазми Светске здравствене организације [3]. Лимфом лимфоидног ткива здруженог с мукозом представља неоплазму малих лимфоцита пореклом из маргиналне зоне лимфних фоликула, а туморску масу чине мали лимфоцити променљиве ћелијске атипичности помешани са моноцитоподобним *B* ћелијама. Могуће је уочити и плазмацитоидне ћелијске облике. Типична морфолошка особина лимфома *MALT* је лимфоепителна лезија, која представља инвазију мукозе туморским ћелијама у виду кластера.

Сматра се да је ова врста лимфопрлиферационе неоплазме покренута хроничном антигеном стимулацијом. Томе у прилог говори и чињеница да се ова врста ванжлезданог лимфома често налази на местима која су захваћена хроничним запаљењем, као што су слузнице желуца, респирационог тракта, пљувачних и сузних жлезда и штитасте жлезде [4, 5]. Ово обољење ретко настаје у дојци, јетри, бубрегу, жучној кеси и конјунктивама. Од свих лимфома орбите 65% чине лимфоми *MALT*. У поређењу са нодусним *B* лимфомима с малим ризиком за наставак обољења, који поред лимфних жлезда могу да захвате и костну срж, *MALT* лимфоми малог степена малигности су обично ограничени на место исходашта (стадијум *IE* и *IIIE* се јавља код 67% болесника). Овако ограничени облици болести најчешће имају индолентан курс, а петогодишње преживљавање бо-

лесника је 80-95%. Описани су и болесници с удаљеним примарним жариштима, који су врло ретки [6]. Болест се јавља код особа старијег животног доба, а при постављању дијагнозе *B* симптоми се уочавају код само 19% болесника [7]. Приказујемо болесника с примарним *MALT* лимфомом десне сузне жлезде који је успешно лечен применом хируршких метода и локалне зрачне терапије.

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник, стар 43 године, јавио се лекару због отока латералног дела горњег десног капка и притиска на десно око. Ове тегобе су трајале последње две године, а системске тегобе није запазио. Физичким прегледом уочени су: значајан оток и тумор латералног дела десне орбите, сужен очни прорез и потиснута десна обрва нагоре (Слика 1). Вид и мотилитет десног ока су били очувани. Периферне лимфаденопатије и спленохепатомегалије није било. Урађена су потпуна лабораторијска и радиографска испитивања, као и биопсија костне сржи. На налазу компју-



**СЛИКА 1.** Физичким прегледом уочени су: значајан оток и тумор латералног дела десне орбите, сужен очни прорез и потиснута десна обрва нагоре.

**FIGURE 1.** Physical examination revealed a significant swelling and tumour of the lateral part of the right orbit, a narrowed ocular rim and the pushing up of the right eyebrow.

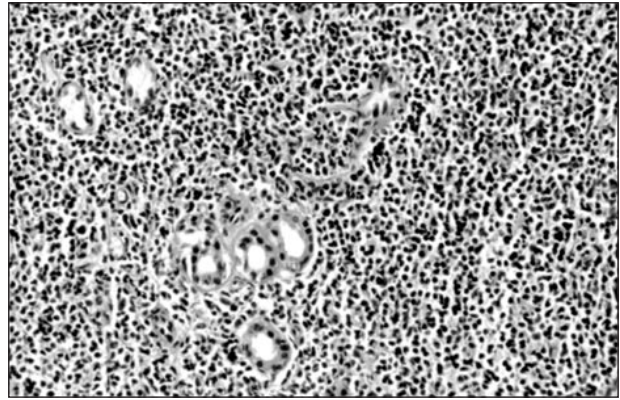


**СЛИКА 2.** Компјутеризованом томографијом главе уочена је мекоткивна туморска промена испред десне очне јабучице, у десној сузној жлезди, пречника од 26 mm.

**FIGURE 2.** A computerized tomograph of the head revealed a tumour in front of the right eyeball in the right lacrimal gland, 26 mm in diameter.

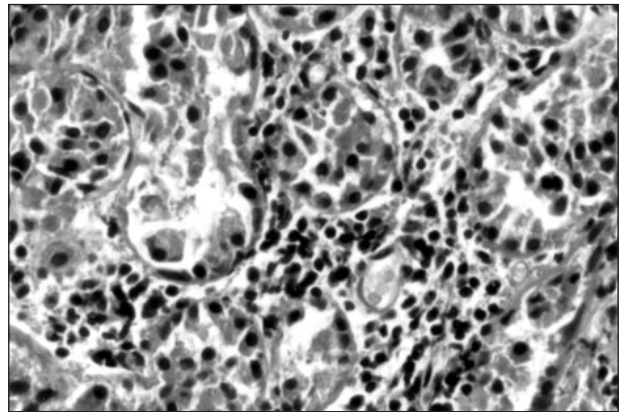
теризоване томографије главе уочена је евидентна проминенција испред десне очне јабучице, односно постојање тумора у десној сузној жлезди пречника од 26 mm (Слика 2). Тумор се није ширио ретробулбусно. Резултати свих лабораторијских тестова и биопсија костне сржи били су нормални. Хируршким приступом типа суперолатералне орбитотомije урађена је максимална екстирпација тумора.

Хистолошки тумор, који је дифузно инфилтрисао већи део жлезде, састојао се од мањих лимфоидних ћелија компактног хиперхроматичног једра оскудне цитоплазме сличних центроцитима, као и крупних лимфоидних ћелија обилне светле цитоплазме (моноцитоидне В ћелије), које су често распоређене у виду нодула, и фокусно распоређених имуноблеста. Међу туморским ћелијама уочавали су се и ретки еозинофилни леукоцити и плазмоцити. На неколико места је уочен продор туморских ћелија у епител жлезданих ацинуса и изводних канала у облику лимфоепителних лезија (Слике 3 и 4). Имунохистохемијска анализа са моноклонским антителима која користе стрептавидин-биотин комплекс потврдила је дијагнозу *MALT* лимфома сузне жлезде. Ћелије тумора су биле позитивне за *LCA*, *CD20*, *CD79-α*, површинске и цитоплазматске *IgM* и *HLA-DR* антигене. Велики део ћелија тумора је експримирао *CD43* антиген. Како лимфомска жаришта нису утврђена ван десне сузне жлезде, болесник је, сходно критеријумима класификације према Ен Арбор (*Ann Arbor*), сврстан у *I AE* клинички стадијум. Лечење болесника је настављено применом локалне радиотерапије са укупном дозом од 30 Gy на лежиште тумора, уз адекватну заштиту осталих структура орбите. Одговор на терапију је био врло повољан, у виду потпуне ремисије која се одржава 28 месеци. Болесник редовно долази на контроле будући да се код мањег броја болесника током времена може јавити дисеминовани облик болести.



**СЛИКА 3.** Туморски инфилтрат су чинили мали лимфоцити помешани са моноцитоидним В ћелијама, ћелије сличне центроцитима и плазма ћелијама (HE, увеличање x20).

**FIGURE 3.** Tumour infiltration was caused by small lymphocytes mixed with monocytoid B-cells, similar to centrocytes and plasma cells (HE, magnification x20).



**СЛИКА 4.** Продор туморских ћелија у епител жлезданих ацинуса и изводних канала у облику лимфоепителних лезија (HE, увеличање x40).

**FIGURE 4.** Penetration of tumour cells into the epithelium of acinus glands and exit channels in the form of lymphoepithelial lesions (HE, magnification x40).

## ДИСКУСИЈА

Према подацима најновијих студија, најчешћи тип нехочкинског лимфома са локализацијом у аднексима ока јесте лимфом *MALT* [8]; следе: фоликулни лимфом, мантл ћелијски лимфом, дифузни крупноћелијски В лимфом, лимфоплазмоцитни и изузетно ретко Т-ћелијски лимфоми.

*MALT* лимфом морфолошки одликују ћелије сличне центроцитима, моноцитоидне В ћелије, плазмоцити и лимфоепителне лезије [2, 3, 7]. Поменути мешовита ћелијска структура уочена је микроскопском анализом тумора код нашег болесника. *MALT* лимфоме раних клиничких стадијума, поред индолентног клиничког тока, одликује и дуго задржавање болести на исходишном месту. Системска дисеминација болести током дужег временског периода дешава се ретко. Та особина *MALT* лимфома, уз примену локалне терапије, чини их потенцијално излечивим [9-11].

Примарно исходиште *MALT* лимфома могу бити органи чију хистолошку грађу чини и лимфоидно ткиво, али и органи који га нормално немају. Су-

зне жлезде, које су по хистолошкој грађи сличне паротидним жлездама, могу секундарно стећи лимфоидно ткиво после хроничног аутоимунског запаљења. Према подацима из литературе, код болесника са Сјогреновим (*Sjögren*) синдромом постоји већи ризик за развијање лимфома пљувачних и сузних жлезда [5]. Код нашег болесника није било клиничких симптома, нити присутних ANA, односно SS-B антитела у серуму, што би указивало на примарни Сјогренов синдром.

За разлику од примарних MALT лимфома орбите, агресивнији облици нехочкинских лимфома ове локализације су праћени системским тегобама, имају агресивнији клинички ток, тако да је у њихово лечење неопходно укључити и хемиотерапију [12]. Група аутора која се бавила проблемом лечења примарних орбитних лимфома су закључили да је, уопштено гледајући, ток ових болести променљив и захтева мултидисциплинарно терапијско лечење [12-15]. Међутим, има и аутора који сматрају да је радиотерапија, са хемиотерапијом или без ње, незаобилазна терапијска могућност када су у питању примарни лимфоми орбите [16, 17].

Рационалан приступ у лечењу болесника с примарним MALT лимфомом аднекса ока треба засновати на подацима из литературе. Тако у до сада најбројнијој студији од шест болесника са лимфомима сузних жлезда Џефри (*Jeffrey*) и сарадници [18] приказују четири са MALT лимфомом. Сва четири болесника су лечена применом супроталне хируршке ресекције и постоперационог локалног зрачења.

### ЗАКЉУЧАК

У избору лечења болесника с примарним MALT лимфомом сузних жлезда придружимо се групи аутора која сматра да је циљана радиотерапија, после хируршке ресекције, довољна за увођење болесника у потпуну ремисију болести [19].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Cavalli F. Extranodal lymphomas. In: Magrath IV, editor. The Non-Hodgkin's lymphomas. London: Arnold; 1997. p.1007.

2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-92.
3. Isaacson PG, Muller-Hermelink HK, Piris MA, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. Pathology & Genetics: tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2001. p.157-60.
4. Ochoa ER, Harris NL, Pilch BZ. Marginal zone B-cell lymphoma of the salivary gland arising in chronic sclerosing sialoadenitis (Kuttner Tumor). *Am J Surg Pathol* 2001; 25(12):1546-50.
5. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, et al. Primary Sjögren's Syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scand J Rheumatol* 1995; 24:342-5.
6. Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, et al. Importance of extensive staging in patients with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma. *Br J Cancer* 2000; 83(4):454-7.
7. Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin in Hematol* 1999; 36:139-47.
8. Cho EY, Han JJ, Ree HJ, et al. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: extranodal marginal zone B-cell lymphoma constitutes the vast majority of ocular lymphomas among Koreans and affects younger patients. *Am J Hematol* 2003; 73:87-96.
9. Auw-Haedrich C, Coupland SE, Kapp A, Schmitt-Graff A, Buchen R, Witschel H. Long-term outcome of ocular adnexal lymphoma subtyped according to the REAL classification. Revised European and American Lymphoma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(1):63-9.
10. Agulnik M, Tsang R, Baker MA, Kazdan MS, Fernandes B. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the lachrymal gland: case report and review of literature. *Am J Clin Oncol* 2001; 24(1):67-70.
11. Kiratli H, Soylemezoglu F, Bilgic S, Ruacan S. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the lachrymal gland. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999; 15(4):272-6.
12. Cahill M, Barnes C, Moriarty P, et al. Ocular adnexal lymphoma – comparison of MALT lymphoma with other histological types. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:742-7.
13. Galieni P, Polito E, Leccisotti A, et al. Localized orbital lymphoma. *Haematologica* 1997; 82(4):436-9.
14. Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Foss HD, Hummel M. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. *Ophthalmology* 1998; 105(8):1430-41.
15. Čolović M, Janković G, Čemerikić-Martinović V, Latković Z, Donfrid M. Primary intraocular marginal zone B-cell (MALT) lymphoma. *Eur J Haematol* 1997; 58:1-2.
16. Lee SW, Suh GO, Kim GE, et al. Role of radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:261-5.
17. Schick U, Lermen O, Unsold R, Hassler W. Treatment of primary orbital lymphomas. *Eur J Haematol* 2004; 72(3):186-92.
18. Jeffrey PB, Cartwright D, Atwater SK, et al. Lachrymal gland lymphoma: a cytomorphologic and immunophenotypic study. *Diagn Cytopathol* 1995; 12:215-22.
19. Uno T, Isobe K, Shikama N, et al. Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: a multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer* 2003; 98:865-871.

## MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE LYMPHOMA OF THE LACHRYMAL GLAND – A CASE REPORT

Ružica NEDELJKOV-JANČIĆ, Biljana MIHALJEVIĆ, Milena BAKRAČ, Milan PETROVIĆ  
Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### ABSTRACT

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma has drawn attention in the last twenty years due to its pathological and clinical characteristics. It is a question of B-cell neoplasm with extranodal origin, and with invariable prolonged localisation, indicating indolent malignancy. It is believed that this type of lymphoproliferative neoplasm is triggered by chronic antigenic stimulation. This is supported by the observation that this type of extranodal lymphoma is frequently found in regions affected by chronic inflammation, such as mucosa of the stomach, the respiratory tract, as well as of the salivary and the thyroid glands. It is not common in the breasts, liver, kidneys, and gallbladder. Primary orbital lymphomas account for 5-14% of all extranodal lymphomas. The most commonly involved orbital tissue structures are: conjunctiva, the eyelids, and retrobulbar tissue, while the development of the disease in the lachrymal gland is extremely rare. No wonder that the lit-

erature on the presentation, treatment modalities, and recommendations for the monitoring of MALT lymphoma of the lachrymal gland is so scarce. Given the aforementioned facts, the case report of a patient with primary localisation of MALT lymphoma of the lachrymal gland was considered intriguing; initially, the patient was successfully treated by surgical intervention followed by radiation therapy (TD 30 Gy).

**Key words:** MALT lymphoma; lachrymal gland; radiation therapy

Ružica NEDELJKOV-JANČIĆ  
Institut za hematologiju  
Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 2, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 7777, lokal 3723  
E-mail: ruzicajn@yahoo.com