

Lakrimal Bez Lenfoması ve Tükrük Bezlerinin Tutulumu*

Şeyda Karadeniz Uğurlu (*),(**), James A Garrity (**)

ÖZET

Amaç: Hem lakrimal hem de tükrük bezi lenfoması olan hastaların klinik özellik ve tedaviye yanıtlarını bildirmek

Yöntem: 1970-1997 yılları arasında Mayo Klinik, Rochester, MN' da oküler adneks lenfoma tanısı alan olgular kompüterize bir tarama yöntemi ile saptandı. Lakrimal bez lenfoması olanlar ve diğer adneks lenfoması olan olgular arasında tükrük bezi tutulumu olanlar incelendi. Hastaların demografik özellikleri, lezyonların yeri, bulgu ve belirtileri, tedavi yöntemleri ve tedaviye yanıt değerlendirildi.

Sonuç: Biopsi ile tanısı kesinleşmiş 139 oküler adneks lenfomalı hasta saptandı. Bu hastaların 45'inde (%32) lakrimal bez lenfoması mevcuttu. Kırkbeş hastanın 8'inde (%18) tükrük bezi (parotis, submandibüler, sublingual, submaksiller bez) tutulumu izlendi. Geriye kalan 94 oküler adneks lenfomalı hastanın ise 5' inde (%5) parotid bezi tutulumu vardı ($p=0.018$). Tükrük bezi tutulumu olan 13 hastanın ortalama yaşı 63.1 ± 17.5 yıl idi; ortalama izlem 3.3 ± 2.6 (sınırlar, 8 ay - 9.7 yıl) yıld. Lakrimal bez lenfomalı olgularda tükrük bezleri en sık tutulan orbita dışı ektranodal bölge iken (44%), diğer oküler adneks lenfomalı olgularda tükrük bezi tutulumu daha nadir görülmekteydi (13%; $p=0.007$). Değişik tedavi yöntemlerine (radyoterapi, kemoterapi, radyo ve kemoterapi, veya gözlem) oküler cevap 8 hastada tam, 5 hastada inkomplet olarak değerlendirildi. Onüç hastanın 6'si izlem sırasında öldü; 4'ü lenfomaya 2'si ise başka nedenlere bağlı olarak kaybedildi.

Tartışma: Lakrimal lenfomalı olgularda tükrük bezleri orbita dışında en sık tutulan ektranodal bölgedir ve tükrük bezlerinin tutulumu lakrimal bez lenfomasında diğer oküler adneks lenfomalarına oranla daha sık görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: lakrimal bez, tükrük bezi, lenfoma

SUMMARY

Purpose: To describe the clinical features and treatment outcome of patients with both lacrimal and salivary gland lymphomas

Methods: All patients at the Mayo Clinic, in Rochester, Minnesota who had biopsy-proven ocular adnexal lymphoma between the years 1970-1997 were identified by a computerized retrieval system. Patients with salivary gland involvement among lacrimal gland lymphoma and other ocular adnexal lymphoma groups were reviewed. The demographic features of the subjects, laterality of the lesions, signs and symptoms, treatment modalities, and outcome were ascertained.

(*) İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İzmir

(**) Mayo Klinik, Göz Anabilim Dalı, Rochester, MN

♦ 18th European Society of Ophthalmic Plastic Surgery Kongresi 2000, Paris'de poster olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 26.10.2000

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 18.04.2001

Kabul Tarihi: 01.05.2001

Results: One hundred thirty-nine patients with biopsy-proven ocular adnexal lymphoma were identified. Of these 139 patients, 45 (32%) had lacrimal gland involvement. Of the 45 patients, eight (18%) had salivary gland (parotid, submandibular, submaxillary, sublingual glands) involvement. Of the remaining 94 patients with other ocular adnexal disease, 5 (5%) had parotid gland involvement ($p=0.018$). The average age of 13 patients was 63.1 ± 17.5 years. Average duration of follow-up was 3.3 ± 2.6 years (range: 8 mo - 9.7 yrs). Among lacrimal gland lymphoma group salivary glands were the most frequently involved extranodular site outside the orbita (8 out of 18, 44%), while it was less frequent in other ocular adnexal lymphoma patients (5 out of 40, 13 %; $p=0.007$). Ocular response to different treatment modalities (radiotherapy, chemotherapy, combination of both radio- and chemotherapy, or observation) was considered complete in 8 patients, and incomplete in 5 patients. Of the 13 patients with both ocular adnexal and salivary gland involvement 6 died during the follow-up period; 4 died due to lymphoma and 2 died due to other causes.

Conclusion: Salivary glands are the most frequent site of extranodular involvement in patients with lacrimal gland lymphoma and are more frequently involved in patients with lacrimal gland lymphoma than patients with other ocular adnexal lymphoma.

Key Words: lacrimal gland, salivary gland, lymphoma

GİRİŞ

Oküler adnekslerin lenfoproliferatif hastalıkları benign hiperplaziden malign lenfomaya uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alırlar. Spektrumun malign lenfoma ucunda oküler adneksel tutulum tüm ektranodal lenfomaların yaklaşık % 8' ni oluşturmaktadır (1). Orbital lenfomaların ise yaklaşık % 50' si lakrimal lenfomalar (2,3).

Lakrimal lenfomalar diğer oküler adneks tutulumları ile birlikte sık görülmekle birlikte tükrük bezleri ile birlikte malign lenfomatöz tutulumları bildirilmemiştir. Sjögren ve Miculicz sendromlarında izlenen lenfoid infiltrasyon ve Sjögren hastalarında görülen yüksek lenfoma gelişimi düşünüldüğünde bu birliktelik daha da ilgi çekici olmaktadır (4).

Bu çalışmada Mayo Klinik'te izlenen, oküler adneks lenfoması ve tükrük bezleri tutulumu olan olguların klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇ

Kompüterize bir tarama programı kullanılarak 1970 - 1997 yılları arasında Mayo Klinik, Rochester, Minnesota'da biyopsi ile oküler adneksal lenfoma tanısı alan tüm hastalar saptandı. Bilimsel araştırma için dosyalarının incelenmesine izin veren hastaların medikal öyküleri incelendi. Lakrimal bez tutulumu biyopsi veya görüntüleme yöntemleriyle (kompüterize tomografi (CT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI)(gösterilmiş olgular lakrimal bez lenfoması grubunda incelendi. Konjonktiva, kapaklar, lakrimal bez dışındaki orbita yumuşak dokusu tutulumları ise ayrı bir grupta değerlendirildiler.

Her iki grupta biyopsi, görüntüleme yöntemleri veya Gallium sken ile tükrük bezi tutulumu saptanan olguların demografik özellikleri, lezyonların dağılımı, klinik bulguları, patolojik sınıflandırmaları ve tedaviye yanıtları incelendi. Klinik evrelendirme Ann-Arbor sınıflamasına göre yapıldı. Bilateral oküler adneksal tutulumu olan olgular Evre Ie olarak sınıflandırıldılar.

Tüm hastalara takip amacıyla mektup gönderildi; bu mektuplara yanıt vermeyen hastalar telefonla aranarak bilgi edinildi. Ölenlerin ölüm sertifikaları toplandı.

İstatiksel değerlendirme için bir istatistik programı (Systat for Windows; Version 5, Systat Inc., Evanston, Illinois) kullanıldı. Nominal veriler için Pearson ve Fisher's exact test, parametrik olmayan sayısal veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. 0.05' den küçük "p" değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Oküler adneks lenfoması olan 139 hasta saptandı. Kırkbeş hastada (%32) lakrimal bez tutulumu mevcuttu. Tükrük bezi tutulumu olan 13 hasta (%9) vardı. Lakrimal bez tutulumu olan hastaların 8'inde (%18), diğer oküler adneks (orbita, kapaklar, konjonktiva) tutulumu olan olguların ise 5'inde (%5) tükrük bezi tutulumu mevcuttu ($p=0.018$).

Tükrük bezi tutulumu olan hastaların ortalama yaşı 63.1 ± 17.5 idi. Beraberinde lakrimal bez tutulumu olan grup (67.8 ± 10.2) ile olmayan grubun (55.8 ± 25.0) yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.464$). Her iki grup arasında kadın erkek dağılımı açısından da anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1.00$).

Belirtiler kitle varlığı (n=8), gözde büyüme (n=2), kapak düşüklüğü (n=3), çift görme (n=1), kızarıklık (n=3), şişlik (n=2) ve sulanma (n=2) şeklinde dağılmaktaydı. Bulgular ise kitle (n=11), ptozis (n=6), proptozis (n=5), oküler deplasman (n=4), motilite bozukluğu (n=6), periorbital ödem (n=5), somon renkli konjonktival lezyon (n=1), ve optik nöropati (n=1) idi. Tutulan tükürük bezlerinin dağılımı, lenfoma tipleri ve lenfoma evreleri Tablo 1'de verilmiştir.

İzlem süresinin sonunda (ortalama: 6.5 ± 5.2 yıl) lakrimal lenfomalı 45 hastanın 18'inde orbita dışında ektranodal lenfoma (meme, akciğer, kolon, hipo- ve nazofarinks, tükürük bezleri, kemik iliği, periferik kan) saptandı. Tükürük bezleri en sık tutulan bölgeydi (n=8). Bu hastaların 2'inde lenfoma tutulumu biyopsi ile gösterilmişti; diğer 6 hastada klinik büyüme ve radyolojik görüntüleme sonuçları ile bu kana varılmıştır. Klinik olarak bir hastada Sjögren sendromu bulguları mevcuttu. Lakrimal bez tutulumu olmayan 94 hastanın 40'da ortalama 7.3 ± 5.9 yıllık izlem sonrasında ektranodal tutulum saptandı. En sık tutulan bölge kemik iliği (n=10) idi. Lakrimal bez lenfomasında ektranodal tutulumların % 44.4'ü, diğer grupta ise %12.5'i tükürük bezi tutulumu şeklinde idi (p=0.007).

Onüç hastanın ortalama izlemi 3.3 ± 2.6 yıl (8 ay - 9.7 yıl) idi. Lakrimal bez lenfoması ile birlikte olan 8 hastanın ortalama izlemi 3 yıl (medyan: 2.8 yıl); diğer 5

hastanın ise 3.8 yıl (medyan:2.5 yıl) idi. İzlemde lakrimal lenfoma grubundaki 8 hastanın 4'ü, diğer gruptaki 5 hastanın ikisi öldü; ilk gruptaki 4 hastanın ikisi, ikinci gruptaki her iki hasta lenfomaya bağlı, geriye kalan iki hasta ise başka nedenlerden kaybedildi. Lenfomaya bağlı ölüm oranları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p = 1.000).

TARTIŞMA

Oküler adneks lenfomalarında ektranodal tutulum birçok farklı organ sisteminde gözlenmektedir. Lakrimal bez lenfomasında tükürük bezleri orbita dışında en sık tutulan ektranodal bölge olarak izlenmiştir. Bu bulgu bazı yazarlarca bir tükürük bezi olarak değerlendirilen lakrimal bez ile benzer sekretif fonksiyonlara sahip organların birlikte sık tutulumu olarak da yorumlanabilir.

Retrospektif nitelikteki bu çalışmada lakrimal bez ya da diğer oküler adnekslerin tutulumu biyopsi ile muhakkak teyid edilmişken, tükürük bezi biyopsisi hastaların önemli bir bölümünde uygulanmamıştır. Dolayısıyla klinik bulgular, gallium sken sonuçları, ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle ortaya konan büyüme olguların bu grupta esas alınmıştır. Gallium ile görüntüleme yönteminin lenfomaların evrelendirilmesinde ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde etkin olduğu bildirilmektedir (5,6); ancak submandibüler bölgede lenf

Tablo 1.

Yaş	Cins	Yer	Evre	Histoloji	Hücre tipi
Lakrimal bez ve tükürük bezleri					
69	E	Submandibüler bez	IVeA	diffüz küçük çentikli	B
60	K	Parotid	IIEA	küçük lenfositik	B
80	K	parotid, bilateral submandibüler bez	IIEA	folliküler mikst	B
62	E	Submaksiller bez	IVeA	küçük lenfositik	B
51	K	Sublingual bez	IVeA	diffüz küçük çentikli	B
78	E	Bilateral parotid	IeA	diffüz mikst	T
77	K	Submandibüler bez	IVeA	folliküler küçük çentikli	B
66	K	Parotid	IIEA	küçük lenfositik	B
Diğer adneksler ve tükürük bezleri					
62	K	Parotid	IIEA	küçük lenfositik	B
63	K	parotid+fasiyal sinir	IeA	Küçük lenfositik	B
68	E	Parotid	IeA	diffüz büyük hücreli	B
73	K	Parotid	IeA	diffüz küçük hücreli	B
12	E	Parotid	IIIeA	diffüz büyük hücreli	T

bezleri ve tükürük bezleri arasında ayırım yapıp yapamayacağı açık değildir. Bu nedenle serimizde yer alan, submandibüler tükürük bezi tutulumu biyopsi ile gösterilen hasta dışındaki 2 hastada malign infiltrasyon klinik bulgulara dayanarak tanımlanmaktadır. Öte yandan biyopsi uygulanan iki olguda malign infiltratif süreç primer lenfoma tipiyle uyumlu bulunmuştur. Uygulanan sistemik ve lokal lenfomaya yönelik tedaviye yanıt alınması da biyopsi ile incelenmeyen olgulardaki büyümenin lenfoid infiltrasyona bağlı olduğunu destekler niteliktedir.

Tükürük bezi tutulumu olan olgular lakrimal lenfoma ve diğer oküler adneks lenfomaları halinde incelendiğinde yaş ve cins dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak lakrimal bez lenfomalı olgularda tükürük bezleri (%44.4) en sık tutulan orbita dışı ektranodal bölge iken, diğer adnekslerde en sık tutulum bölgesi kemik iliği (%25) olarak saptanmıştır. Lakrimal bez grubunda birden fazla ve farklı tükürük bezinin tutulumu söz konusuysa, diğer oküler adnekslerle sadece parotis bezi tutulumu izlenmiştir. Sıklıkla kemoterapi ve radyoterapiden oluşan tedavi protokollerine her iki grup da iyi yanıt vermiş, ancak gene de sistemik hastalığa bağlı olarak bazı hastalar kaybedilmiştir. Nispeten kısa izlem süresi içinde, lenfomaya bağlı ölüm oranlarının gruplar arasında farklılık taşımadığı görülmüştür. Bu durum tükürük bezi tutulumu olan olgularda diğer ektranodal bölgelerin sıklıkla tutulmasına ve ileri evre hastalığın varlığına bağlanabilir.

Literatürde kapakta malign lenfoma ve parotid bezin benign lenfoepitelyal lezyonu; ve önce parotid bez lenfoepitelyal hastalığı olarak başlayıp izleminde malign lenfomaya dönüşen ve beraberinde konjonktival malign lenfoma saptanan iki hasta bildirilmiştir (7). Her iki olguda da dikkat çekici olan yapılan ilk incelemelerde tanının benign lenfoepitelyal lezyon lehine oluşu ve hastanın izleminde ya malign niteliğinin saptanması, ya da parotidektomi spesimeninin bazı alanlarında atipik immunoblast benzeri hücrelerin görülmesidir. Ayrıca Palito ve arkadaşları (8) 63 oküler adneks lenfomalı olgu içinde 2 parotid bez lenfoid hiperplazili hasta tariflemişler, ancak lakrimal bez tutulumu olup olmadığı belirtmemişlerdir.

Otoimmün hastalıklarla lenfoma gelişimi arasındaki ilişkinin nedeni tam ortaya konulamamışken, Sjögren

sendromunda bilinmeyen bir mekanizma ile kronik lenfoid hiperaktivitenin indüklendiği düşünülmektedir. Proliferasyon gösteren B hücre klonlarından birinin daha sonra malign transformasyon geçirerek malign lenfoma gelişimiyle sonuçlandığı ileri sürülmektedir (4). Çalışmamızda yer alan olguların sadece birinde klinik olarak Sjögren sendromu bulgularının bulunması, lakrimal lenfoma tanısıyla izlenen hastalarda klinisyenin dikkatli olması gerektiğine, birçok olguda Sjögren sendromu bulguları ortaya çıkmadan major tükürük bezi infiltrasyonun gerçekleşebileceğine işaret etmektedir.

Lakrimal lenfoma ile major tükürük bezlerinin gerek malign gerek benign lenfoid hiperplazisinin birlikteliği dikkat çekicidir. Etyopatogenezi bilinmeyen bu hastalık grubunda Epstein-Barr virüsü gibi enfektif ajanların rolü araştırılmalıdır. Yapılacak prospektif çalışmalar bu sık birlikteliğin etyopatogenezi aydınlatmada yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29:252-260.
2. Jakobiec FA, Knowles DM: An overview of ocular adnexal lymphoid tumors. *Tr Am Ophth Soc* 1989; LXXXVII (87): 420-442.
3. Knowles DM, Jakobiec JA, McNally L, Burke JS: Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol* 1990;21:959-973.
4. Fox RI: Sjögren's syndrome Controversies and progress. *Clinics in Laboratory Medicine* 1997;17:431-444.
5. Ben-Haim S, Bar-Shalom R, Israel O, et al: Utility of gallium-67 scintigraphy in low grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:1936-1942.
6. Warwar RE, Bullock JD: Gallium scanning in the diagnosis and management of orbital lymphoma: a case report. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1999;15:180-184.
7. Font RL, Laucirica R, Rosenbaum PS, Patrinely JR, Boniuk M: Malignant lymphoma of the ocular adnexa associated with the benign lymphoepithelial lesion of the parotid glands: report of two cases. *Ophthalmology* 1992;99:1582-1587.
8. Polito E, Galieni P, Leccisotti a: Clinical and radiological presentation of 95 orbital lymphoid tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:504-509.