

## Primer Sjögren Sendromunda Akciğer Tutulumu ve Lenfoma: Olgu Sunumu

### Lymphoma and Pulmonary Involvement in Primary Sjogren's Syndrome: A Case Report

Nilüfer Alpay<sup>1</sup>, Gülfer Okumuş<sup>2</sup>, Esen Kıyan<sup>2</sup>, Sevil Kamalı<sup>3</sup>, Öner Doğan<sup>4</sup>, Dilek Yılmazbayhan<sup>4</sup>, Levent Tabak<sup>3</sup>, Orhan Arseven<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### ÖZET

Bu yazıda akciğer tutulumu bulguları ile başvuran nodal marginal zon lenfomalı bir primer Sjögren sendromu (SS) olgusu sunulmaktadır. Kırkaltı yaşında kadın hasta, halsizlik, öksürük, nefes darlığı, ağız kuruluğu ve kilo kaybı yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Fizik muayenede servikal ve supraklaviküler lenfadenopati tespit edildi. Akciğer grafisinde ve bilgisayarlı tomografide her iki akciğer alt loblarda retiküler infiltrasyon görüldü ve transbronşiyal akciğer biyopsisi deskuamatif interstisyel pnömoni ile uyumlu bulundu. Olgumuza, immüno serolojik testler negatif olmasına rağmen, sikka bulguları, pozitif Schirmer testi ve tükrük bezi biyopsisi ile primer SS tanısı konuldu. Eksizyonel servikal lenf nodu biyopsisi ise nodal marginal zon lenfoma ile uyumlu bulundu.

(*Tur Toraks Der 2009;11:140-3*)

**Anahtar sözcükler:** Sjögren sendromu, akciğer tutulumu, lenfoma

Geliş Tarihi: 12. 05. 2007 Kabul Tarihi: 09. 08. 2007

#### ABSTRACT

Here, we report a case of nodal marginal zone lymphoma in primary Sjogren's syndrome (SS) presenting with findings of pulmonary involvement. A 46-year-old woman was admitted to our hospital with fatigue, cough, dyspnea, xerostomia and weight loss. On physical examinations cervical and supraclavicular lymphadenopathies were noted. Chest X-P and computed tomographic films demonstrated reticular shadows in the bilateral lower lung and transbronchial lung biopsy revealed desquamative interstitial pneumonitis (DIP). Although immunoserological tests were negative, this patient was diagnosed as primary SS by sicca symptoms, positive Schirmer tear test and labial gland biopsy. Excisional biopsy of cervical lymph node revealed the presence of nodal marginal zone lymphoma.

(*Tur Toraks Der 2009;11:11:140-3*)

**Key words:** Primer Sjogren's syndrome, pulmonary involvement, lymphoma

Received: 12. 05. 2007 Accepted: 09. 08. 2007

#### GİRİŞ

Primer Sjögren sendromu (SS), kadınlarda daha sık (9:1) görülen nadir (prevalansı %0-5) [1] bir hastalıktır. Genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen kronik otoimmün bir sürecin sonucunda ortaya çıkar. Egzokrin salgı bezi hücrelerinin yüzeyinde bulunan bazı proteinler (SS-A gibi) ile bu proteinlere karşı oluşan antikorların etkileşimi sonucunda bu hücrelerde nekroz ve apoptoz olur. Açığa çıkan sitokinler lenfoproliferasyona yol açar [1]. Hastalığın başlıca bulguları ağız ve göz kuruluğu (sikka kompleksi) olmakla birlikte diğer iç organ tutulumlarına ait bulgular da görülebilir. Solunum sisteminin subklinik tutulumu %65'e varabilen sıklıktadır ancak, olguların az bir kısmında klinik bulgu saptanır [2]. Akciğer tutulumu sıklıkla trakeobronşiyal kuruluk ve interstiyel pnömoni olarak karşımıza çıkar [1]. Tanı, prognoz

ve tedavisinin belirsizliği açısından interstiyel pnömoni önemli bir sorundur.

Primer SS seyrinde çeşitli sıklıkta lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali tespit edilebilir. Bazı olgularda ise bu lenfoproliferasyonun monoklonalite kazanmasıyla lenfoma gelişir [3].

Bu yazıda primer SS ile ilişkili interstiyel akciğer hastalığı ve nodal marginal zon lenfoma saptanan bir olgu sunulmuştur.

#### OLGU

Kırkaltı yaşında kadın olgu, 5 yıldır devam eden yaygın vücut ağrısı, halsizlik, son iki yıldır eforla birlikte artan öksürük, nefes darlığı, ağız kuruluğu ve kilo kaybı (6 ayda 10 kg) yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenede, servi-

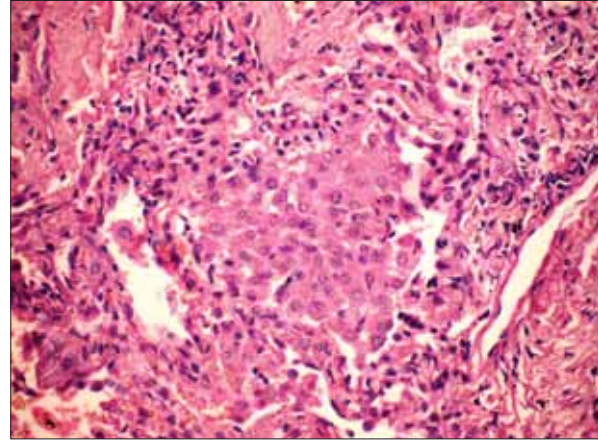
kal zincirde bilateral en büyüğü 2 cm boyutlarında çok sayıda, sol supraklaviküler bölgede 2 cm mobil, sert lenfadenopati mevcuttu. Her iki akciğer bazalinde inspiryum ortasında başlayan ince raller saptandı. Arteriyel tansiyon 110/70 mmHg, nabız dakika sayısı 84/ritmik ve oda havasında oksijen saturasyonu %97 bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde hafif trombositopeni (117000/mm<sup>3</sup>), hiper-gamaglobulinemi (2,9 g/dL), ESH (70mm/s) ve laktat dehidrogenaz (491 U/L) düzeyinde yükseklik belirlendi. Akciğer grafisinde (Şekil 1) her iki alt zonda retiküler görünümde opasite artışı, YÇBT'de (Şekil 2) bilateral akciğer alt loblarda yer yer lineer tarzda dansite artışı görüldü. Solunum fonksiyon ve akciğer difüzyon kapasitesi testinde, FEV<sub>1</sub>: 2500 ml (%82), FVC: 3080ml(%87), FEV<sub>1</sub>/FVC: %101, TLco: %51, Kco(Hb): %58 saptandı. Altı dakika yürüme testinde desaturasyon mevcuttu (başlangıç saturasyonu %96, bitiş saturasyonu %90) ve yürüme mesafesi 480m tespit edildi. Bronkoskopide endobronşiyal bir patoloji görülmedi. Bronkoalveolar lavaj sıvısı incelemesinde lenfositik alveolit (lenfosit oranı %32) saptandı. Transbronşiyal biyopside intraalveolar histiyosit infiltrasyonu (Şekil 3) görüldü. Bu bulgularla deskuamatif



Şekil 1. Akciğer grafisi. Her iki alt zonda retiküler görünümde opasite artışı görülüyor



Şekil 2. Toraks YÇBT. Bilateral akciğer alt loblarda yer yer lineer tarzda dansite artışı görülüyor



Şekil 3. Transbronşiyal biyopsi. Intraalveolar histiyosit infiltrasyonu görülüyor

interstisyel pnömoni (DIP) tanısı konuldu. ANA, ENA taraması, Anti DNA, RF ve Anti HCV ve kriyoglobulinler negatif bulundu. Kompleman düzeyleri normal saptandı. Shirmer testinde bilateral göz kuruluğu saptandı (sağ göz 5mm, sol göz 3mm). Primer SS ve muhtemel lenfoma ön tanılarıyla minör tükrük bezi biyopsisi ve servikal lenfadenopati eksizyonel biyopsisi yapıldı. Minör tükrük bezi biyopsisinde, intrasiner, interlobuler alanlarda gruplar halinde sayıları 50'yi geçen lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu izlendi. Lenfadenopati eksizyonel biyopsisinde reaktif folikül hiperplazisi ve lenfositoz dışında patolojik bir bulgu görülmedi. Avrupa uzlaşi kriterlerine [4] göre olgumuza primer SS tanısı konuldu. Trombositopeni sebebiyle yapılan kemik iliği biyopsisinde morfolojik olarak nonspesifik bulgular görüldü (hafif retikülin lif artışı, B hücrelerinden baskın lenfositoz). İmmünofenotipik incelemede de anlamlı bir bulgu saptanmadı. Bu aşamada primer SS ve lenfositik alveolit tanısıyla metilprednizolon 1g pulse (3 gün) ve siklofosfamid 1g pulse tedavisi verildi. Ardından idame tedavisi olarak 1mg/kg metilprednizolon tedavisi verildi. İkinci siklofosfamid pulse tedavisi öncesinde fizik muayenede sebat eden lenfadenopatiler nedeniyle tekrarlanan boyun lenfadenopati eksizyonel biyopsisinde perifoliküler, interfoliküler alanda lambda hafif zincir baskınlığı gösteren plazmositik ve monositik diferansiyasyonlu monositik B hücreli lenfoma (nodal marginal zon lenfoma) saptandı. Hematoloji Bilim Dalı ile konsülte edilerek tedavi, lenfoma tedavisine yönelik 6-8 kür COP protokolü (siklofosfamid, vinkristin, prednizolon) ile değiştirildi. İntertisyel akciğer hastalığına yönelik ek bir immünsupresif tedavi planlanmadı. Olgunun takip ve tedavisi devam etmektedir.

#### TARTIŞMA

Primer SS olgularının %45'inde sadece sikka bulguları mevcuttur. Akciğer, böbrek, karaciğer, retiküloendotel-yal sistem, deri tutulumunun bir veya birkaçı hastalık sey-rinde görülebilir. En sık tutulan iç organlar böbrek ve karaciğerdir [1]. Otoantikör (ANA ve Anti La) pozitifliği sıktır ancak tanı için şart değildir. Boyun radyoterapisi, hepatit C infeksiyonu, AIDS, antikolinerjik ilaç kullanımı dışlanması halinde Tablo 1'de belirtilen kriterlerin en az

**Tablo 1.** Primer SS tanı kriterleri

**I-Göz bulguları (en az bir tanesi)**

- 3 aydan uzun süredir var olan göz kuruluğu
- Tekrarlayan gözde batma hissi
- Günde 3 defadan fazla suni göz yaşı damlası kullanmak

**II-Oral bulgular (en az bir tanesi)**

- 3 aydan uzun süredir hissedilen ağız kuruluğu
- Kuru yiyecekleri yutabilmek için sıvı gıda alımı gerekliliği
- Tekrarlayan yutkunma hissi

**III-Objektif göz kuruluğu bulguları (en az bir tanesi)**

- Schirmer testi
- Rose Bengal

**IV-Histopatoloji**

En az 4 lobulde sayılan 50'den fazla lenfositten oluşan infiltrasyon alanları

**V-Objektif tükürük bezi tutulumu bulguları (en az bir tanesi)**

- Tükürük bezi sintigrafisi
- Parotis sintigrafisi
- Siyalometri

**VI-Laboratuvar bulguları (en az bir tanesi)**

- Anti SSA ya Anti SS-B
- ANA
- Romatoid faktör

dördünün varlığı primer SS tanısı koydurur [4]. Ağız kuruluğu yakınması olan olgumuzda eşlik eden bir otoimmün hastalık olmadığı belirlenerek minör tükürük bezi biyopsisiyle primer SS tanısı konulmuştur. Akciğer bulguları primer SS'nin akciğer tutulumu ile ilişkilendirilmiştir. PSS'de en sık görülen akciğer parankim tutulumu interstiyel pnömonidir (IP) [1,3]. IP klinik, radyolojik ve patolojik bulgulara göre yedi farklı gruba (idyopatik pulmoner fibrozis, NSIP, kriptonjenik organize pnömoni, akut IP, respiratuar bronşiyolit, DIP, lenfositik interstiyel pnömoni [LIP]) ayrılır [5,6]. Primer SS'da bütün IP çeşitleri görülebilirse de en sık rastlanılan tipi NSIP'dir [7-9]. PSS ve akciğer tutulumu olan 33 olgu ile yapılan bir çalışmada akciğer tutulumu olan olguların %61'inde NSIP, % 12'inde bronşiyolit, %12'inde malign lenfoma, %6'ında amiloidoz, %6'ında ise atelektatik fibrozis tanısı konulmuştur [7]. NSIP diğer bağ dokusu hastalıklarında da en sık görülen akciğer tutulumu şeklidir [10-14]. Ancak bu veriler değerlendirilince, IP alt tiplerinin ayrımının radyolojik ve patolojik bulgulardaki değişkenlik sebebiyle zor olduğu göz önünde bulundurulmalıdır [5,6]. Alt tip ayrımının tedavi ve prognoz değerlendirmesindeki yeri konusunda bilgiler yeterli değildir. Olgumuzun akciğere ait radyolojik ve patolojik bulguları primer SS'de nispeten daha az sıklıkla görülen DIP lehine yorumlanmıştır. Primer SS'de selim lenfadenopatiler %50 oranında görülebilmekle birlikte olguların %5'inde lenfoma gelişir [15]. Primer SS'de kriyoglobulinemi, kompleman düşüklüğü, tekrarlayan parotis şişliği,

bacaklarda döküntüler gibi bulgular lenfoma olasılığının artmış olduğuna işaret eder [16]. Olgumuzda bu bulgulara rastlanmamıştır. Lenfoma histolojik alt tipi olarak mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması, nodal marginal zon lenfoma ve yüksek dereceli malign lenfoma daha siktir [15,17]. Özellikle MALT lenfoma, primer SS ile ilişkili akciğer tutulumunu taklit edebilir [18]. Klinik ve radyolojik olarak akciğer tutulumu olan ve lenfoma tespit edilen olgularda, akciğer tutulumunun lenfomaya ait olup olmadığının histolojik olarak değerlendirilmesi gerekir. Bu durum prognozu değerlendirirken önem taşır. İto ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada primer SS ile ilişkili akciğer tutulumu olan olguların 5 yıllık sağ kalımı %84 olarak verilmiştir. Oysa bu oran lenfoma tutulumu için değişken fakat daha düşüktür [19]. Ayırıcı tanıda radyolojik ve histopatolojik farklılıklar yardımcıdır. Lenfomanın akciğer tutulumu YÇBT'de geniş parankimal nodüller, konsolidasyon ve pleval efüzyon ile karakteristiktir [19]. Bu YÇBT bulguları en sık LIP ile karışır [5]. Akciğer parankiminde kistik değişiklikler izlenmesi LIP lehine kabul edilir. Histopatolojik olarak lenfomadaki infiltrasyon monoklonal özellikteki malign lenfositler tarafından gerçekleştirilir. Bu morfolojik görünümü deneyimli bir patolog, diğer tutulumlardan ayırt edebilir. Fibrozis miktarının daha az olması da lenfoma lehine bir ipucudur. Şüpheli olgularda immünohistokimya yapılabilir [7]. Olgumuzda radyolojik ve histopatolojik bulgularla akciğer lenfoması dışlanmıştır.

Primer SS tedavisinde, iç organ tutulumu yoksa, sikka bulguları artralji ve myalji için non steroid antiinflamatuar ilaçlar veya hidroklorokin sülfat yeterli olmaktadır [1]. İç organ tutulumu varlığında yüksek doz kortikosteroid tedavisi gerekebilir. Bu durumda azatioprin ve metotreksat steroidde yardımcı olarak kullanılabilir ajanlardır [20]. Vital organ sorunlarında siklofosamid kullanımına başvurulabilir [21]. Standart tedaviye dirençli olgularda infliximab gibi tümör nekroz faktör inhibitörü ajanlar ya da anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituximab fayda sağlayabilir [22,23]. Akciğer tutulumu olan olgularda tedavi seçimi oldukça belirsizdir. Yüksek doz kortikosteroid tedavisinin yanı sıra oral veya pulse siklofosamid ciddi olguların tedavisinde en sık başvurulan tedavi yöntemidir [1,4]. Azotioprin de tedavide etkilidir [24]. Lenfoma gelişen olgularda lenfoma tedavisi protokolleri uygulanır.

Sonuç olarak interstiyel akciğer hastalığı saptanan olgularda ayırıcı tanıda primer SS düşünülmeli ve öncelikle sikka bulguları sorgulanmalıdır. Sikka bulguları varlığında otoantikörler negatif bile olsa histopatolojiye başvurulmalıdır. Primer SS tanısı konulan hastalarda lenfoma gelişme riski dikkate alınarak takipler sürdürülmelidir.

**KAYNAKLAR**

1. Robert I Fox. Sjögren's syndrome. Lancet 2005;366:321-31.
2. Spyros A Papiris, Maria Maniati, Stavros H Constantopoulos, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. Ann Rheum Dis 1999;58:61-4.
3. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European

- Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765-72.
4. Vitali C. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:94-5.
  5. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2002;19:794-6.
  6. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:285-92.
  7. Isao Ito, Sonoko Nagai, Masanori Kitaichi, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:632-8.
  8. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, et al. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006;130:1489-95.
  9. Yamadori I, Fujita J, Bandoh S, et al. Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2002;22:89-92.
  10. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-47.
  11. Kim DS, Yoo B, Lee JS, et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:121-7.
  12. Kim JS, Lee KS, Koh EM, et al. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:9-18.
  13. Nagai S, Kitaichi M, Myer J, et al. Long-term follow up of idiopathic NSIP and NSIP associated with systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:A135.
  14. Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585-96.
  15. Vita S, Boiocchi M, Sorrentino D, et al. Characterization of prelymphomatous stages of B cell lymphoproliferation in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:318-31.
  16. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:80-7.
  17. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004;3:175-82.
  18. Spyros A, Papirisa, Ioannis Kalomenidisb, Katerina Malagaric, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lung in Sjögren's syndrome patients: Reappraisal of clinical, radiological, and pathology findings *Respiratory Medicine* 2007;101:84-92.
  19. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *AJR* 1999;173:71-4.
  20. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol* 1991;23:292-6.
  21. Fox RI. Sjögren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2007-16.
  22. Cohen Y, Polliack A, Nagler A. Treatment of refractory autoimmune diseases with ablative immunotherapy using monoclonal antibodies and/or high dose chemotherapy with hematopoietic stem cell support. *Curr Pharm Des* 2003;9:279-88.
  23. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, et al. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arth Rheum* 2001;44:2371-5.
  24. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:794-9.