



MALT limfom parotidne pljuvačne žlezde

MALT lymphoma of the parotid salivary gland

Dragan Krasić*, Predrag Radović*, Nikola Burić*, Andrija Čosić*, Vuka Katić†

Klinički centar, *Klinika za stomatologiju, Maksilofacijalna hirurgija, †Klinika za patologiju, Niš

Apstrakt

Uvod. Isaacson i Wright prvi su opisali tumor pljuvačnih žlezda (MALT limfom) 1983. godine. Po klasifikaciji spada u ekstranodusne non-Hodžkinove limfome porekla od B-ćelija, niskog stepena maligniteta. MALT limfom vodi poreklo od B-limfocita, marginalne zone reaktivnih limfnih folikula. Karakteriše se hiperplazijom i kolonizacijom plazmocitnih, centrocitoidnih i monocitoidnih ćelija, infiltracijom interfolikularnih i perifolikularnih delova intersticijuma, kao i invazijom epitelnih struktura u zgomilanim limfoidnim ćelijama, stvarajući patognomonične limfoepitelne lezije MALT limfoma. **Prikaz bolesnika.** U ovom radu prikazane su dve bolesnice, starosti 59 i 75 godina, sa MALT limfomima udruženim sa Mikulićevim i Sjögrenovim sindromom. Istaknuta je duga, višegodišnja evolucija oba tumorska procesa, markantne dimenzije, kao i obostrana lokalizacija u Mikulićevom sindromu. Nakon suptotalne parotidektomije uz konzervaciju *n. facialis*, izvršena je fiksacija u 10% rastvoru formaldehida. Parafinski preseći bojeni su klasičnom, histohemijskom i imunohistohemijskom metodom, uz korišćenje monoklonskih antitela za B- i T-ćelijske limfome radi verifikacije limfoepitelijalnih lezija. Dijagnoza MALT limfoma bila je zasnovana na patohistološkim kriterijumima, potvrđenim imunohistohemijskim rezultatima. Nakon hirurške terapije, bolesnice su lečene i adjuvantnom hemioterapijom. Na redovnim kontrolnim pregledima nije nađen recidiv. **Zaključak.** MALT limfom je redak tumor pljuvačnih žlezda, sa najčešćom lokalizacijom u parotidnoj žlezdi. Imao je spor klinički tok, bez metastaza kod obe bolesnice. Dijagnoza je bila postavljena patohistološki, a potvrđena imunohistohemijski. Terapija je bila hirurška, praćena adjuvantnom hemioterapijom.

Ključne reči:

limfom, malt; pljuvačne žlezde, neoplazme; hirurgija, maksilofacijalna, procedure; imunohistohemija; lečenje kombinovanjem antineoplastika; radioterapija.

Abstract

Background. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma was described for the first time in 1983 by Isaacson and Wright. It was classified into extranodal non-Hodkin's lymphomas of B-cell lymphocytes of the marginal zone of reactive lymphoid follicles. It is characterized by both hyperplasia and colonization of plasmacytic, centrocytoid and monocytoid cells, by the infiltration of interfollicular and parafollicular parts of interstitium, as well as by the invasion of clusters of neoplastic lymphoid cells of the glandular epithelium, forming the pathognomonic lymphoepithelial MALT lymphoma lesions. **Case report.** In this paper we presented the two female patients, 59 and 75 years of age, with MALT lymphomas, associated with Mikulicz's and Sjögren's syndromes. The paper also underlined rather many-month-long, indolent clinical course, evaluation of both tumors, massive in size, as well as two-sided localization in the case of the Mikulicz's syndrome. After the subtotal parotidectomy, using conservation of nerve facialis, the tissue blocks were fixed in 10% formaldehyde. The paraffine sections were stained by routine histochemical and an immunohistochemical method by using monoclonal antibodies for both B-cell and T-cell lymphomas, due to the verification of lymphoepithelial lesions. The MALT lymphoma diagnosis was based on the histological criteria and confirmed by an immunohistochemical method. After the surgical therapy accompanied by chemotherapy, the patients were controlled at regular intervals, and residual MALT lymphoma did not appear. **Conclusion.** MALT lymphoma is a rare tumor of the salivary glands, with the most frequent localization in the parotid gland. It had a slow clinical course, without metastases in both patients. The diagnosis was made pathohistologically and confirmed immunohistochemically. The surgical therapy was accompanied by adjuvant chemotherapy.

Key words:

lymphoma, mucosa-associated lymphoid tissue; salivary gland neoplasms; oral surgical procedures; immunohistochemistry; antineoplastic combined chemotherapy protocols; radiotherapy.

Uvod

Mucosa-associated lymphoid tissue – MALT limfome su prvi put, 1983. godine, opisali Isaacson i Wright¹. Oni pripadaju ekstranodusnim non-Hodžkin limfomima (NHL)

B-ćelijskog tipa. Karakteriše ih prisustvo neoplastičnih marginalnih ćelija koje pokazuju različiti stepen varijabilnosti u kolonizaciji germinativnih centara, centrocitoidnu, monocitoidnu i plazmocitoidnu diferencijaciju i destruktivnu epitelnu infiltraciju, formirajući patognomonične limfoepitelne

ktivne lezije^{2, 3}. Trizomija 3 verifikovana je u oko 60% MALT limfoma niskog stepena⁴. Najčešća lokalizacija MALT limfoma je u gastrointestinalnom traktu. Berger i sar.⁵ su opisali ukupno 43 slučaja MALT limfoma od čega je 27 bilo gastrointestinalne lokalizacije, a ostalih 16 su lokalizovani u orbiti, parotidnoj pljuvačnoj žlezdi, plućima, tonzilama i tiroideji. Takahashi i sar.⁶ su opisali 10 slučajeva MALT limfoma lokalizovanih u pljuvačnim žlezdama. Sedam bolesnika je bilo sa MALT limfomom u parotidnoj žlezdi, dva u submandibularnoj, a jedan u sublingvalnoj žlezdi. Najčešće se javljaju u periodu između 3. i 5. decenije života, pretežno kod žena, u odnosu 6 : 1,7⁶. Najčešći simptom kod MALT limfoma je prisustvo bolnog otoka zahvaćene pljuvačne žlezde. U oko 30% bolesnika prisutan je *sicca* sindrom⁷. U fazi dijagnoze ovog tumora, prisutna je lokalizacija samo u odgovarajućem organu, a zahvatanje limfnih nodusa nastaje kasno i znak je progresije bolesti⁸. Definitivna dijagnoza MALT limfoma moguća je samo uporednim histološkim i imunohistochemijskim ispitivanjem biopsijskog materijala⁹⁻¹².

Prikaz bolesnika

U martu 2004. hospitalizovana je žena, starosne dobi 59 godina, a zbog hirurškog tretmana obostrano ekstremno uvećanih parotidnih pljuvačnih žlezda, sa veoma izraženom suvoćom usne duplje. Bolesnica je bolovala od hipertenzije regulisane terapijom, ordiniranom od strane kardiologa, više godina unazad. Godinu dana ranije operisana su joj oba kuka zbog koksartroze, te je hodala pomoću štaka, veoma teško, najčešće uz pomoć pratioca.

Promene u levoj parotidnoj pljuvačnoj žlezdi, u vidu izrasline u predelu ugla donje vilice, promera 1 cm, primetila je 1991. godine. Predloženu hiruršku intervenciju nije prihvatila. Promena je ubrzo počela da se javlja i sa desne strane, obe su bile bezbolne, uz tendenciju stalnog rasta. Juna 2000. godine obratila se maksilofacijalnom hiruru zbog prisutnog dodatnog tumefakta u levoj parotidno-maseteričnoj regiji, promera 10 × 8 cm. U obraznoj regiji sa iste strane bio je uočljiv tumefakt promera 3 × 2 cm, bolan na palpaciju. U to vreme, bolesnica je imala osećaj suvoće usne duplje. Intraoralnim pregledom ustanovljeno je prisustvo blagog mukozitisa (stomatitisa), sa smanjenom sekrecijom pljuvačke. Tumefakt u desnoj parotidnoj žlezdi zahvatao je celu ložu i deo obraznog prostora. Bio je reznjevite građe, bezbolan, promera 10 × 8 cm. Predložena je hirurška intervencija, koju je bolesnica odbila zbog operacije kukova.

Nakon ambulantne pripreme, hospitalizovana je u martu 2004. godine. Uvidom u istoriju bolesti, konstatovan je sledeći nalaz: prisustvo izrazito velikih tumefakata u oba parotido-maseterična i obrazna prostora. Levostrani tumefakt se sastojao iz tri tumefakta koja se konfluira u jedan. Jedan je bio lokalizovan preaurikularno, prostirući se ka jagodičnoj kosti i luku, tvrdo-elastične konzistencije, blago palpatorno pokretan, promera 5 × 5 cm. Veći tumefakt bio je smešten duž ramusa i angulusa donje vilice i submandibularne lože, reznjevite građe, loptastog oblika, tvrde konzistencije, promera 15 × 15 cm. Treći lobus tumefakta bio je lokalizovan u fossi kanini, ovalnog oblika, jasno ograničen, palpatorno bla-

go bolan, promera 3 × 2 cm. Koža iznad opisane promene bila je uobičajenih karakteristika.

Desnostrani tumefakt je bio sastavljen iz dva lobusa. Manji medijalno lociran, promera 5 × 5 cm, tvrde konzistencije, bezbolan, lociran u bukalnom prostoru. Veći lobus zahvatao je čitavu parotido-maseteričnu ložu, deo retroangularnog i submandibularnog prostora, reznjevite, bezbolan, promera 12 × 12 cm. Koža iznad promene bila je pokretna, uobičajene čvrstine i karakteristika.

Otvaranje usta kod bolesnice bilo je u granicama normale, sa atrofično izmenjenom sluzokožom jezika sa prisutnim ragadama. Prisutna totalna bezubost u vilicama i sindrom suvih usta. Bolesnica je bila bez promena na očima, u smislu smanjene sekrecije suza.

Ultrazvučna dijagnostika potvrdila je klinički nalaz. Nakon toga se pristupilo suptotalnoj parotidektomiji sa leve strane, gde se tumefakt sastojao od tri lobusa. Urađeno je uklanjanje površnog reznja uz evakuaciju celokupnog tumefakta u obraznoj regiji. Postoperativni tok protekao je uredno, bez lezija facijalisa.

Na slikama od 1–6 prikazana je bolesnica pre i posle operacije, kao i sam odstranjeni tumor.



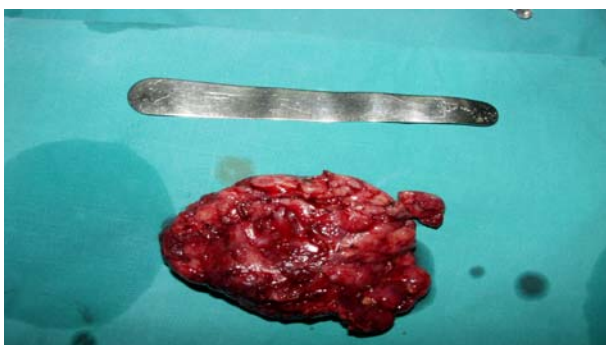
Sl. 1 – Bolesnica sa sindromom Mikulić



Sl. 2 – Izgled leve parotidne i obrazne regije



Sl. 3 – Identifikovano stablo n. facijalisa



Sl. 4 – Preparat nakon parotidektomije



Sl. 5 – Izgled bolesnice dve nedelje nakon operacije



Sl. 6 – Definitivni izgled bolesnice nakon operacije

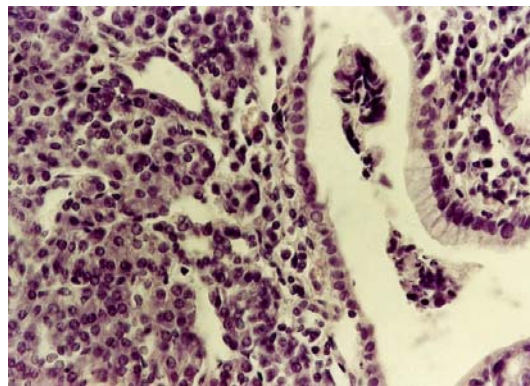
Tkivni isečci fiksirani su u 10% formalinu i rutinski obrađeni za mikroskopsku analizu. Tkivni preseći debljine 5 μm su bojani hematoksilinom i eozinom, kao i imunohisto-hemijskom LSAB+kit tehnikom (Dako, Denmark). Korišćena su sledeća primarna antitela: CD20 (za B-ćelijske limfome), CD45Ro (za T-ćelijske limfome), CD5 (za *Mantle cell* limfome), CD10 (za folikularne limfome) i panCitokeratin (za imunohisto-hemijsku verifikaciju limfoepitelne tkivne lezije).

Makroskopske karakteristike MALT limfoma su prikazane na slici 7.

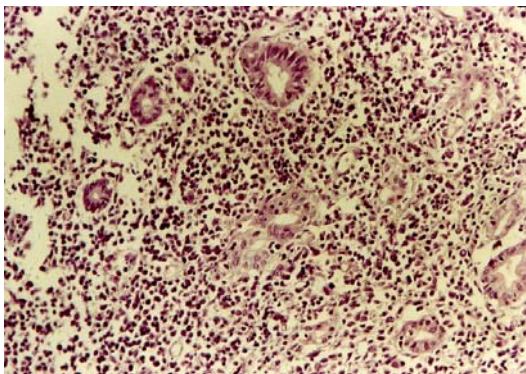


Sl. 7 – Malt limfom parotidne žlezde (makroskopski preparat nakon obrade)

Patohistološke karakteristike bile su: periduktalni i perivaskularni limfocitni infiltrat, koji je gradiro prave limfne folikule sa hiperplastičnim germinativnim centrima. Pokrovni epitel duktusa bio je hiperplastičan, izazivajući opstrukciju lumena. Parenhim je bio atrofičan uz fibrozu i lipomatozu. U sklopu atrofije parenhima zapažena su manja i veća polja onkocitne degeneracije. Prisutna je bila markantna hiperplazija centrocitoidnih, monocitoidnih, rede i plazmocitoidnih ćelija, uz infiltraciju strome i germinativnih centara (slike 8 i 9).

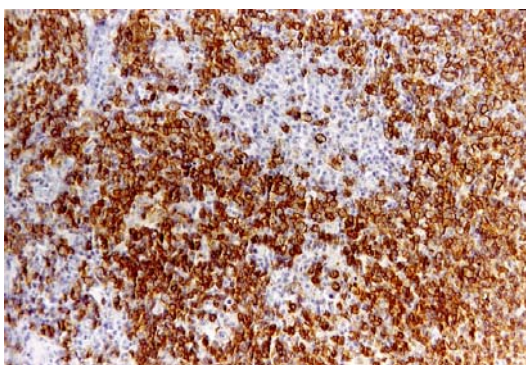


Sl. 8 – Cistična dilatacija duktusa i gust infiltrat od hiperplastičnih plazmocita (HE \times 300)

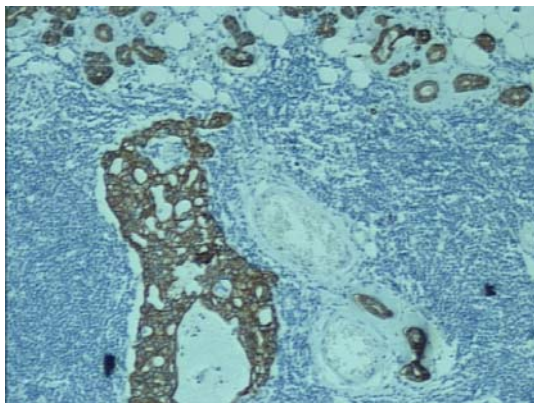


Sl. 9 – Gust limfocitni infiltrat uz invaziju i destrukciju epitelnih struktura (HE, $\times 200$)

Imunohistohemija je pokazala jako pozitivno bojenje na CD20 (marker B-ćelija) i na panCitokeratin u predelu limfocitnih lezija (slike 10 i 11).



Sl. 10 – Intenzivna membranska ekspresija CD 20 antigena (LSAB2, $\times 250$)



Sl. 11 – Imunocitohemijska ekspresija limfoepitelnih lezija (LSAB2, $\times 250$)

Na osnovu istaknutih rezultata postavljena je dijagnoza: *MALT lymphoma diffusum glandulae parotis* – dobrodiferentovan tip B-ćelijskog porekla; *Syaloadenitis calculosa chronica (pseudocystica)*.

Potom, bolesnica je prikazana Konzilijumu za mešovitu patologiju na kome je odlučeno da se sprovede postoperativna hemioterapija. U periodu od juna do oktobra meseca 2004. primila je šest ciklusa hemioterapije po CHOP protokolu uz dobru subjektivnu toleranciju i bez rane hematološke

toksičnosti. U oktobru 2004. godine, na ponovljenom konzi-lijarnom pregledu, odlučeno je da se sprovede ambulantna zračna terapija, koja je sprovedena u 12 seansi sa po 24 Gy Td na oba parotidna polja elektronima energije 9 MeV.

Drugi slučaj odnosi se na bolesnicu staru 75 godina, koja se javila maksilofacijalnom hirurgu početkom februara 2005. prvi put zbog prisutnog tumefakta u parotidnom predelu sa desne strane, približnih dimenzija 4×6 cm, koji je perzistirao tri godine unazad, praćen povremenom bolnom simptomatologijom. Nakon preoperativne pripreme, u opštoj endotrahejnoj anesteziji učinjena je sledeća operacija: *Parotidectomy superficialis cum conservatio n. facialis lateris dextri*. Postoperativni tok je protekao uredno, a rana zarasla *per primam* (slike 12–14).

Patohistološki nalaz: *MALT lymphoma glandulae parotis*. Zbog sumnje na recidiv tumorskog procesa u predelu obraza sa desne strane nakon intrapeusne sedacije učinjena je operacija *Extirpatio tumoris regio buccae lat. dex.* Patohistološki nalaz: lokalizovani oblik MALT limfoma pljuvačne žlezde. Prema Ann Arboru, klasifikovan je stadijum Ie (ekstranodusni limfom). U periodu od jula do kraja septembra 2005. bolesnica je bila podvrgnuta ciklusima hemioterapije prema CHOP protokolu. Ukupno je primila šest ciklusa hemioterapije uz dobru subjektivnu toleranciju.

Nakon hemioterapije, prema odluci Konzilijuma za mešovitu patologiju, bolesnica je podvrgnuta zračnoj terapiji. Ukupno je primila 26 Gy Td u predelu tumora i supraklavikularno sa 20 Gy Td iz direktnog polja elektronima.



Sl. 12–14 – Pre- i postoperativni izgled bolesnice

Diskusija

MALT limfomi čine 8% svih slučajeva non-Hodžkinovog limfoma, uz predominantnu lokalizaciju u želucu¹³⁻¹⁸. MALT limfomi van gastrointestinalnog trakta mogu da nastanu na različitim mestima, kao što su pljuvačne žlezde, respiratorni trakt, tiroidna žlezda, dojka, koža, bubreg, jetra, tvrdo nepce i paranazalni sinusi¹⁶⁻¹⁸.

Primarni limfomi pljuvačnih žlezda su retke neoplazme i uglavnom se javljaju u parotidnim žlezdama, mada ima saopštenja i o zahvatanju manjih, labijalnih, pljuvačnih žlezda^{17, 19}. Manifestuju se kao lokalizovana, indolentna bolest, pretežno kod odraslih bolesnika (iznad 50 godina), pretežno kod žena, što je potvrđeno i našim prikazom. Nastaju kao odgovor na infekciju ili na autoimunska stanja^{15, 20, 21}. Bolesnici sa Sjörgenovim sindromom imaju 44 puta veći rizik za razvoj limfoma, pri čemu su 85% MALT limfomi²¹. Histo-loške karakteristike MALT limfoma su karakteristične i manifestuju se limfoidnim folikulima i difuznim infiltratom limfocita koji okupiraju perifernu zonu¹³. Glandulni epitel je multifokalno infiltrovan i razoren diskretnim agregatima lim-

foidnih ćelija, što je poznato kao limfoepitelna lezija. Ove lezije su agregati tri ili više tipova ćelija marginalne zone, uz destrukciju glandulnog epitela koja je udružena sa čestom eozinofilnom degeneracijom epitelnih ćelija^{13, 21}. Limfoepitelne lezije su patognomonične za dijagnozu MALT limfoma i u ovom trenutku, kada nema specifičnog imunohisto-hemij-skog markera za njegovu dijagnozu, ove lezije predstavljaju najvažniju dijagnostičku kariku²¹. Hiperplastična marginalna zona reaktivnih folikula sadrži mešovitu ćelijsku populaciju od malih ćelija tipa plazmocita, centrocitoidnih i monocitoidnih B-limfocita. Imunohisto-hemij-ski, potvrđuje se B-ćelijsko poreklo MALT limfoma, kao i limfoepitelne lezije. Terapija je hirurška i adjuvantna hemioterapija²².

Zaključak

MALT limfom je redak tumor pljuvačnih žlezda, sa najčešćom lokalizacijom u parotidnoj žlezdi. Imao je spor klinički tok, bez metastaza kod obe bolesnice. Dijagnoza, postavljena patohistološki, potvrđena je imunohisto-hemij-ski. Hirurška terapija bila je praćena adjuvantnom hemioterapijom.

L I T E R A T U R A

1. *Isaacson P, Wright DH.* Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52(8): 1410-6.
2. *Isaacson PG.* The MALT lymphoma concept updated. *Ann Oncol* 1995; 6(4): 319-20.
3. *Slater DN.* MALT and SALT: the clue to cutaneous B-cell lymphoproliferative disease. *Br J Dermatol* 1994; 131(4): 557-61.
4. *Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG.* Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 1995; 85(8): 2000-4.
5. *Berger F, Felman P, Sonet A, Salles G, Bastion Y, Bryon PA, et al.* Nonfollicular small B-cell lymphomas: a heterogeneous group of patients with distinct clinical features and outcome. *Blood* 1994; 83(10): 2829-35.
6. *Takabashi H, Cheng J, Fujita S, Tsuda N, Tezuka F, Liu AR, et al.* Primary malignant lymphoma of the salivary gland: a tumor of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Oral Pathol Med* 1992; 21(7): 318-25.
7. *Stewart A, Blenkinsopp PT, Henry K.* Bilateral parotid MALT lymphoma and Sjogren's syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994; 32(5): 318-22.
8. *Isaacson P, Wright DH.* Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53(11): 2515-24.
9. *Hyjek E, Smith WJ, Isaacson PG.* Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis. *Hum Pathol* 1988; 19(7): 766-76.
10. *Hirokawa N, Hareyama M, Aniba H, Satoh M, Oouchi A, Tamanama M, et al.* Diagnosis and treatment of malignant lymphoma of the parotid gland. *Japanes Journal of Clinical Oncology* 2002; 28(4): 245-9.
11. *Alkan S, Karber DS, Newman MA, Cohen P.* Regression of salivary gland MALT lymphoma after treatment for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1996; 348(9022): 268-9.
12. *Theiblemont C, Berger F, Coiffier B.* Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1995; 7(5): 415-20.
13. *Katić V, Katić K, Vučić M, Gligorijević I, Dimov D, Zlatić a.* The hystopathology and immunohistology of gastric MALT lymphoma. *Archive of Onkology* 2004; 12: 5-6.
14. *Issacson PG.* Gastric MALT lymphoma: from etiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3(2): 97-104.
15. *Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, Lenzi L, Chilosi M, Caramaschi P, et al.* Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2004; 126(1): 43-9.
16. *Tauber S, Nerlich A, Lang S.* MALT lymphoma of the paranasal sinuses and the hard palate: report of two cases and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(1): 19-22.
17. *Ihrler S, Baretton GB, Menauer F, Blasenbren-Vogt S, Lobrs U.* Sjogren's syndrome and MALT lymphomas of salivary glands: a DNA-cytometric and interphase-cytogenetic study. *Mod Pathol* 2000; 13(1): 4-12.
18. *Abbondanzo SL.* Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of the salivary gland. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5(4): 246-54.
19. *Van Mello NM, Pillemer SR, Tak PP, Sankar V.* B cell MALT lymphoma diagnosed by labial minor salivary gland biopsy in patients screened for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(3): 471-3.
20. *Zinzani PL, Magagnoli M, Ascani S, Ricci P, Poletti V, Gherlinzoni F, et al.* Nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: clinical and therapeutic features of 24 localized patients. *Ann Oncol* 1997; 8(9): 883-6.
21. *Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors.* World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissue. Lyon: IARC Press; 2001.
22. *Jager G, Neumeister P, Brezinschek R, Hinterleitner T, Fiebiger W, Penz M, et al.* Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20(18): 3872-7.

Rad je primljen 26. VI 2006.