

MALT-Lymphom der Parotis und Sjögren-Syndrom

Thomas Mietzsch^a, Walter H. Reinhart^b

^a Klinik für Rheumatologie und Rehabilitation des Bewegungsapparates, Klinik Valens, ^b Departement Innere Medizin, Kantonsspital Chur

Summary

MALT lymphoma of the parotid gland and Sjögren syndrome

We describe the case of a 54-year-old woman with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the parotid gland. Treatment by surgery and irradiation (total dose 32 Gy) resulted in severe xerostomia. Two years earlier she had been investigated for epimembranous glomerulonephritis associated with nephrotic syndrome and an otherwise unexplained autoimmune disease (ANA 1:160). Only one year after occurrence of the MALT lymphoma underlying Sjögren's syndrome was diagnosed (ANA: 1:320; anti-Ro/SS-A: 22 U/L [normal: <5 U/L]; anti-LA/SS-B: 8 U/L [normal: <5 U/L]; B₂-microglobulin: 6450 µg/L [normal: 1000–2600]). Autoimmune processes of Sjögren's syndrome in salivary and lacrimal glands may cause lymphocytic activation, proliferation and eventually malignant transformation resulting in MALT lymphoma in these glands. Clinicians' low awareness of this association between Sjögren's syndrome and Helicobacter-negative MALT lymphoma results in delayed diagnosis, as in our case. Our report may contribute to knowledge and awareness of this entity.


Einleitung

Die ätiologische Zuordnung unspezifischer Symptome wie Mundtrockenheit, Adynamie und Muskelschwäche ist gerade bei älteren Patienten häufig schwierig. Die differentialdiagnostische Bandbreite reicht von Depressionen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bis hin zu Systemerkrankungen und malignen Erkrankungen. Zudem wird die klinische Relevanz solcher unspezifischer Befunde nicht selten unterschätzt. Trägt man aber alle Mosaiksteine, Symptome und erhobenen Befunde zusammen, können überraschende Zusammenhänge zu Tage treten, wie der folgende Fall illustriert.

Fallbeschreibung

Eine 65jährige Patientin wurde uns wegen eines lobulierten linksseitigen Parotistumors zugewiesen. In der Vorgeschichte war eine Schlitzung des Wharton-Ganges links bei Speichelgangverschluss mit wiederholten Rekanalisationsversuchen aus dem Jahr 1972 erwähnenswert. Eine Xerostomie wurde seit Jahren beklagt, ebenso eine zunehmende Leistungsintoleranz, allgemeine Schwäche und Müdigkeit sowie eine Neigung zu subfebrilen Temperaturen. Eine Feinnadelpunktion erbrachte keine verwertbare Diagnose.

Zwei Monate später wurden wegen einer ausgeprägten Proteinurie (>3 g/d) Abklärungen vorgenommen. Eine Nierenbiopsie ergab letztendlich eine epimembranöse Glomerulonephritis. Weitere Untersuchungen zeigten eine monoklonale Gammopathie der IgG-κ. Folgende Autoantikörperbestimmungen ergaben pathologische Werte: ANA-Titer: 1:160 (N: <1:40); Anti-Ro/SS-A: 22 U/L (N: <5 U/L); Anti-LA/SS-B 8: U/L (N: <5 U/L); positive Rheumafaktoren: 18 U/L (N: <10 U/L) und ein erhöhter Beta-2-Mikroglobulin-Wert: 4722 µg/L (N: 1000–2600 µg/L). Unsere Verdachtsdiagnose lautete damals auf eine idiopathische Glomerulonephritis bei ANA-Erhöhung unklarer Signifikanz.

Bei persistierender Schwellung der linken Parotis wurde wiederum vier Monate später eine Teilparotidektomie links durchgeführt. Die histologische Diagnose verifiziert ein Non-Hodgkin-Lymphom vom MALT-Typ (mucosa associated lymphoid tissue) (Abb. 1 ). Die Beurteilung lautete nun: MALT-Lymphom mit sekundärer membranöser Glomerulonephritis und paraneoplastischer autoimmuner Aktivität. In der Folge wurde die Parotisregion bestrahlt (32 Gy), woraufhin die Patientin rund ein halbes Jahr lang beschwerdefrei war.

Danach klagte die Patientin über eine vermehrte Xerostomie, die als Bestrahlungsfolge interpretiert wurde, sowie über Adynamie, Gewichtsverlust, Nachtschweiss und eine Muskelschwäche, was ein Rediziv eines Non-Hodgkin-Lymphoms vermuten liess. Auf explizites Nachfragen beschrieb die Frau die typischen Symptome des Raynaud-Syndroms der Hände. Im Status fanden sich eine Lymphadenopathie zervikal und axillär linksbetont und eine Kraftminderung der proximalen Extremitätenmuskulatur mit Betonung der unteren Extremitäten. Die Computertomographien von Hals- und Thoraxorganen, Abdomen und Becken sowie zudem ein MRI des Schädels zeigten auf beiden Seiten vergrösserte axilläre Lymphknoten, aber keine Hinweise auf das Vorliegen eines Non-Hodgkin-Lymphoms. Das MRI der Halsweichteile wies einzig ein geringes Enhancement von Anteilen der linken Parotis im Sinne einer möglichen Parotitis auf. Die Sonographie der Speicheldrüsen zeigte Atrophien auf der linken Seite, aber keine Raumforderung. Eine Gastroskopie war wie schon ein Jahr zuvor unauffällig, und *Helicobacter pylori* konnte erneut nicht nachgewiesen werden. Drei

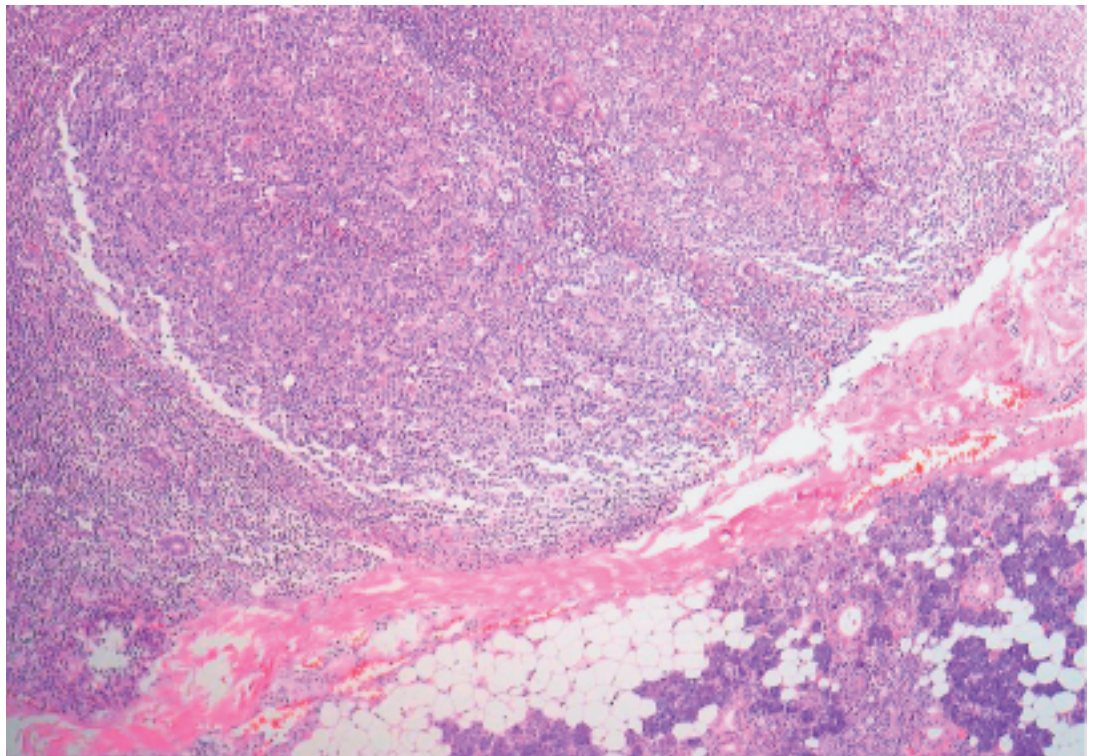


Abbildung 1

Histologisches Bild des MALT-Lymphoms der Parotis. Am rechten unteren Bildrand ist ein Parotisparenchym mit regulären serösen Drüsen und Fettgewebe zu sehen. Oben und links findet sich das lymphoide Infiltrat, bestehend aus mittelgrossen Zellen mit leicht irregulären Zellkernen sowie vermehrten blastären Zellelementen, die Charakteristika von Zentro- und Immunoblasten tragen. Die Läsion ist typischerweise teils im Bereich der Marginalzone von reaktiven Lymphfollikeln entwickelt, teils zeigen sich eine Konfluenz und eine diffuse Infiltration.

(Die Abbildung wurde uns freundlicherweise von Dr. med. Harald Frick, Pathologie, Kantonsspital Graubünden, Chur, zur Verfügung gestellt.)

bis 3 cm grosse axilläre Lymphknoten wurden links exzidiert, ergaben in der Biopsie aber lediglich eine chronische unspezifische Lymphadenitis. Die Wiederholung der früher pathologischen Laborwerte führte zu einem unveränderten M-Gradienten der IgG- κ ; das Beta-2-Mikroglobulin betrug jetzt 6450 $\mu\text{g/L}$. Der ANA-Titer betrug 1:320 bei gleichgebliebenem Fluoreszenzmuster.

Die Symptome Xerostomie und insbesondere das Raynaud-Syndrom, die rezidivierenden Parotisschwellungen und die magnetresonanztomographisch nachgewiesene geringe linksseitige Parotitis, die unspezifischen Begleitsymptome Adynamie, Müdigkeit und Nachtschweiss sowie die immunserologischen Befunde liessen an eine immunologische Grunderkrankung denken. Da bereits im Vorjahr bei tieferem ANA-Titer signifikant erhöhte SSA-Antikörper nachgewiesen worden waren, wurde schliesslich die Diagnose eines zugrundeliegenden Sjögren- oder Sicca-Syndroms gestellt und eine Therapie mit Prednison, 25 mg pro Tag eingeleitet, was innerhalb einer Woche zu einer raschen und anhaltenden Besserung der Symptome führte.

Diskussion

Die Diagnose des Sjögren-Syndroms wird häufig erst Jahre nach dem Auftreten erster Symptome gestellt, meistens im Zusammenhang mit extraglandulären Manifestationen [1]. In unserem Fall erfolgte die Diagnose erst retrospektiv ein Jahr nach der Diagnose eines NHL der Parotis. Das Sjögren-Syndrom ist einerseits durch eine polyclonale B-Zell-Aktivierung, andererseits durch eine lymphozytäre Infiltration exokriner Drüsen gekennzeichnet. Durch eine chronische Aktivierung des lymphatischen Gewebes und eine unkontrollierte Lymphozytenproliferation kann dieser Autoimmunprozess zu Lymphomen führen. Eine Aktivierung des lymphatischen Gewebes im Rahmen eines Sjögren-Syndroms zieht unter anderem pathologische Befunde eines erhöhten Beta-2-Mikroglobulins, einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz bis hin zu einem Non-Hodgkin-Lymphom nach sich, letzteres insbesondere vom MALT-Typ [2].

Die Symptomatik des Sjögren-Syndroms ist so vielfältig wie unspezifisch. In unserem Fall konnte das Leitsymptom Xerostomie auch als Folge der Speicheldrüsengangrevisionen von 1972 gedeutet werden. Andererseits tritt ein trockener Mund

bei älteren Patienten ohnehin häufig auf. Weitere Mosaiksteine des Gesamtbildes ergeben sich aus Symptomen, die gezielt erfragt oder in diesen Zusammenhang gebracht werden müssen. So können eine rezidivierende Epistaxis oder wiederholte Augenentzündungen möglicherweise auf eine Xerophthalmie und auf Trockenheit der Nasenschleimhäute hindeuten. Ein Globusgefühl beim Schlucken muss oftmals explizit angesprochen werden. Das Raynaud-Syndrom sollte die Aufmerksamkeit immer auf das mögliche Vorliegen einer Kollagenose lenken. Müdigkeit, Adynamie und Leistungsintoleranz sind die am häufigsten auftretenden Symptome des Sjögren-Syndroms [3].

Eine renale Beteiligung ist beim Sjögren-Syndrom mit 18,4 bis 67% relativ häufig und äussert sich meist in einer Proteinurie. Histopathologisch liegt dabei vorwiegend eine interstitielle Nephritis vor. Wesentlich seltener und nur in Einzelfällen beschrieben sind in diesem Zusammenhang Glomerulonephritiden, wie sie in unserem Fall festzustellen waren. Sie markieren oftmals ein spätes Stadium der immunologischen Erkrankung. Sie finden sich vor allem im Zusammenhang mit Kleingefässvaskulitiden, in erster Linie beim Vorhandensein einer gemischten Kryoglobulinämie, und sind andererseits stark mit im Rahmen der Erkrankung auftretenden Lymphomen assoziiert [4].

Unseres Erachtens lag bei unserem Fall ein Sjögren-Syndrom als Grundkrankheit vor, das als

sehr seltene Komplikation mit einer Glomerulonephritis vergesellschaftet war. Im Rahmen der lymphozytären Aktivierung kam es zu entsprechenden pathologischen serologischen Befunden, und es entwickelte sich ein MALT-Lymphom der Parotis. MALT-Lymphome machen insgesamt 8% aller Non-Hodgkin-Lymphome aus. Sie finden sich meistens im Magen (23% aller MALT-Lymphome), seltener können sie auch im Kopfhals-Bereich, der Orbita, der Lunge, der Haut oder an anderen Lokalisationen auftreten. Das Risiko, ein Lymphom zu entwickeln, ist bei Patienten mit einem Sjögren-Syndrom im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 40fache, das individuelle Risiko um 4–10% erhöht [5].

Zusammenfassend ist die Assoziation zwischen einer Autoimmunerkrankung, namentlich dem Sjögren-Syndrom, und der Entwicklung von Lymphomen zu wenig bekannt. Lymphome entstehen vorwiegend in den Speichel- oder Tränenrüsen, können aber auch ungewöhnliche Lokalisationen aufweisen und sind gelegentlich mit *Helicobacter pylori* assoziiert. Dadurch und aufgrund der unspezifischen Symptomatik wird die Diagnose des Sjögren-Syndroms verzögert und meist erst beim Vorliegen einer extraglandulären Manifestation gestellt. Eine frühzeitige Erkennung und Therapie der Autoimmunerkrankung unterbricht die chronische Aktivierung der Lymphozytenproliferation und macht die maligne Transformation weniger wahrscheinlich.

Literatur

- 1 Schattner A, Friedmann J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjögren's syndrome. *Q J Med*. 2000;93:825–9.
- 2 Biasi D, Caramaschi P, Ambrosetti A, Mocella S, Randon M, Bambara LM. Mucosa – associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the salivary glands occurring in patients affected by Sjögren's syndrome. *Acta Haematol*. 2001;105:83–8.
- 3 Barendregt PJ, Visser MRM, Smets EMA, Tulen JHM, van den Meiracker AH, Boomsma F, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:291–5.

4 Skoupoli FN. Kidney injury in Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(Suppl 6):63–4.

5 Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren's syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:270–80.

Korrespondenz:

Dr. med. Thomas Mietzsch
Klinik für Rheumatologie
und Rehabilitation
des Bewegungsapparates
Klinik Valens
CH-7317 Valens
thomas.mietzsch@klinik-valens.ch