

Sjögren Sendromu Hematolojik Tutulumu

Dr. Veli obankara
Aydın Romatoloji Günleri
15 ekim 2022

Tanım

- Sjögren sendromu, salgı yapan ekzokrin bezlerinin fonksiyonel epitel hücrelerinin yerine lenfosit infiltrasyonu ile karakterize yavaş ilerleyici kronik inflamatuvar bir hastalıktır.
- Sjögren Sendromunda spesifisitesi yüksek otoantikolar Anti-Ro ve anti-La'dır
- Ağız ve göz kurluğu dışında ekzokrin bezlerinin olduğu trakea ve vaginada da kuruluk yapar.
- Ekzokrin bezlerin tutulması dışında diğer organlarda da tutulum yapabilmektedir.
- Ekzokrin bezlerin dışındaki tutulumlarda hastalık seyri daha ağırdır.
- (vaskülit, polinöropati, glomerolonefrit)

Glandular

Lakrimal bezlerin tutulumu

Tükrük bezlerin tutulumu

Trakeal salgı bezlerinin tutulumu

Pankreatik tutulum

Vaginal tutulum

Ekstraglandüler tutulum

- Genel semtomlar (halsizlik, yorgunluk, ateş, miyalji) çok sık görülmektedir.
- Periepiteliyal tutulum: intertisiyel nefrit, karaciğer tutulumu, obstrüktif bronşit,
- Ekstraepiteliyal tutulum: vaskülit(palpable purupura), glomerulonefrit, periferal nöropati
- Periepitelial tutulum Ekstra epiteliyal organ tutulumuna göre daha iyi prognoza sahiptirler.
- Ekstraepiteliyal bulgular daha çok B Lenfositin hiperaktivitesine bağlı fazla salınan Ig'lerin oluşturduğu immünkomplekslerin çökmesi sonucu oluşuyor.
- Lenfoma gelişimi bu grupta daha fazla görülmektedir.

SS hematojik Tutulum

- Eritroid seri Tutulumu
- **Kronik Hastalık Anemisi:** en sık görülen anemi. Genelde normokrom normositer anemi görülür. Süreç uzadığında hipokrom mikrositer anemi gelişebilir. KHA'nin laboratuvar özelliği; Demir seviyesi düşük, transferin seviyesi normal veya düşük, transferin satürasyonu düşük ve Ferritin seviyesi normal veya yüksektir.
- Retikülosit sayısı normal veya düşük olabilir.
- RES de demir depoları normal veya artmış bulunur.
- Kemik iliği Myeloid /eritroid hücre oranı normaldir.
- 380 hastayla yapılan bir çalışmada Hb seviyesi <11 gr/dl olan hastaların oranı %20, hb seviyesi <9 gr/dl altında olan hastaların oranı %4 bulunmuş.

Otoimmün Hemolitik Anemi

- Kendi eritrositlerin yüzeyindeki antijenleri hedef alan immün sistemin eritrositleri yıkması sonucu gelişir. Aynı zamanda kompleman sisteminin aktive olması klinik tablonun kötüleşmesine neden olur.
- Anemi ile gelen hastada öncelikle bunun hemolitik olduğunu göstermek gerekir.
- Morfolojik olarak normo veya macrositer anemi görülür.
- Retikülisitoz, indirekt bilirubin artışı, düşük haptoglobulin seviyesi, LDH enzim seviyesinde artış, periferik yaymada polikromazi, sferositler ve aglütinasyonlar gözlenir.
- Hemolitik anemi gösterildikten sonra bunun immün kökenli olduğunu göstermek gerekir.
- Direkt antiglobulin test (coombs) ile eritrositlerin membranlarına Immünglobulin (IgG) ve/veya Kompleman (C3d) bağlandığı gösterilmektedir. Ig G dışında IgM ve Ig A da olabilir.

Negrini S et al Clin Exp Rheumatology 2022; 22:9-25, Hill A, hematology 2018

- Otoimmün hemolitik anemi tanısını koyduktan sonra nedene yönelik değerlendirme yapmak gerekir.
- OİHA nedeni, son dönemde yapılmış eritrosit transfüzyonuna gecikmiş immün reaksiyon, İlaça bağlı immün hemoliz, SLE, IVIG ve anti timosit globulin kullanımı olabilir.
- OİHA'lerin %65'inde sıcak hemaaglutinin olarak bilinen IgG pozitif DAT ve C3d ve/veya IgG pozitifdir.
- Primer soğuk agglutinin hastalığı kemik iliğinin lenfoproliferatif hastalıklarında görülmektedir.
- Hemoliz soğukta daha fazla aktif olan IgM antikolar aracılığı ile gerçekleşir.
- Bazı hastalarda periferik damarlarda soğukta aglütinasyona neden olması nedeniyle akrosiyanoz ve Rayno fenomenine neden olabilir.
- IgM C1q yu bağlayarak klasik kompleman sistemini aktive ederek C3d'nin eritrositlere bağlanmasını sağlar. C3b tarafından sarılan eritrositler RES de dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır.
- Alevlenmeler sırasında C5 aktive olup; intravasküler hemolizi indüklemektedir.

Negrini S et all Clin Exp Rheumatology 2022: 22:9-25, Hill A, hematology 2018

- Oda sıcaklığında tuz ile muamele edilmiş eritrositler 30-60 dakika bekletildikten sonra aglutine olmuyorsa soğuk aglütinin ekarte edilebilir.
- Elektroforez yöntemi ile tipik IgMk antikoru tespit edilebilir.
- Miksed OİHA görülebilir. Bu hastalarda Hem sıcak IgG antikoru; hem soğuk IgM antikoru gösterilir.

OİHA Tedavisi

- İkincil OİHA'lerin tedavisi altta yatan hastalığın tedavisine göre planlanması gerekmektedir.
- Altta yatan hastalığın etkili tedavisi OİHA için de yeterli olabilir. Ancak bazen OİHA tedavisi için özel ilgi göstermek gerekebilir.
- Tedavi her hasta için özel planlanması gerekebilir.
- Hemoliz kemik iliğinde hücre döngüsünü artıracığı için folik asit takviyesi gerekebilir.
- OİHA hastalarında transfüzyonlardan kaçınmak gerekir. Vital bulgularında bozulma olan veya semptomatik olan hastalara en uyumlu kan bulunarak verilebilir.
- İntravasküler hemolize venöz tromboemboli eklenebilir. Bu nedenle hastalara antikoagülan tedaviler eklenebilir; kontroendike durum söz konusu değilse.
- Soğuk Aglütinin hastalığında hastalar soğuga karşın korunması gerekir. Bazı hastalarda eculizumab C5 inhibitörü verilerek hemoliz tedavi edilebilir.

OİHA Tedavisi

- Standart tedavi steroid 1 mg/kg başlanabilir. Hastaların %80 ninde yanıt alınabilir. Bunların %60'ında steroid azaltılıp veya kesildikten sonra tekrar alevlenebilir.
- 2 faz 3 prospektif randomize kontrollü çalışmada primer ve sekonder OİHA'li hastalarda Prednisolone ile RTX+ prednisolone ilk tedavi ajanı olarak karşılaştırılmıştır. 12. ayda RTX+prednisolone alan grupta %75 yanıt alınırken Prednisolone grubunda %36 yanıt alınmıştır. (P=0.003)
- Fransızların yaptığı bir çalışmada 1 yılın sonunda prednisolone +plasebo grubunda %31 yanıt alınırken Prednisolone RTX grubunda %75 yanıt alınmıştır.

OİHA Tedavisi

- RTX'in OİHA'deki, transfüzyon ihtiyacını azaltmasını, toplam steroid kullanımını azaltmasındaki etkisini göstermek için daha büyük çalışmalarda gösterildikten sonra ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir.
- Yüksek doz steroidlerin yan etkilerinden kaçınmak için RTX ilk ajan olarak kullanılabilir.
- Steroid azaltıldıktan sonra relaps gelişimini engellemek için azatioprine, mikofenalat mofetil, siklosporin gibi immünosuprasi ajanlar tercih edilebilir.
- Hastaların çoğu relaps remisyonlar ile seyretme eğiliminde olup bu tür hastalar günlük <10 mg prednislone ve immünosuprasif ajanlar ile idame tedavisi almaktadır.
- Bazı dirençli hastalara siklofosamid alemtuzumab anti cd 53 monoklonal antikoru verilebilir.

- Aplastik anemi tanımlanmış
- Folik asit ve Vitamin B12 eksikliğine bağlı makrositer anemi görülebilir.
- Pür eritrosit aplazisi görülebilir.

lökopeni

- Lökosit sayısı 4000 altında olması lökopeni olarak tanımlanmaktadır. Sjögren hastalığının seyrinde immün ve immün olmayan mekanizmalar ile lökopeni görülebilir.
- Yapılan bir çalışmada 380 hastanın %17'sinde lökopeni gözlenmiştir. %16'sı klinik olarak çok önemli olmayan hafif orta düzeyde lökopeni gözlenirken %0.2 sinde (bir vakada) ağır lökopeni gözlenmiştir.
- Tek değişkenli analizde lökopeni periferal nöropati, anti-Ro/La, RF+'liği kryoglobunemi ve hipokomplementemi ile ilişkili bulunmuştur.
- Çok değişkenli analizde ise sadece anti Ro/La ve RF pozitifliği ilişkili bulunmuştur.

Nötropeni

- Nötrofil sayısı <1500 /ml olması nötropeni olarak tanımlanmaktadır.
- Hastaların %7'sinde nötropeni görülebilir.
- Ağır nötropeni veya agranülositoz çok nadiren görülebilir
- Agranulositoz olan hastalarda 35 aylık takiplerde çok ciddi enfeksiyon görülmemiştir.
- SS görülen nötropeni hem immün hem de nonimmün mekanizmalar ile olduğu düşünülmektedir.
- Hem humoral hem de hücre sel immünitenin kemik iliğinde granulopoezi ve nötrofillerin periferik kanda yıkımına neden olduğu ileri sürülmektedir.

Lenfopeni

- Lenfosit sayısı $<1500/\text{ml}$ altında olması lenfopeni olarak tanımlanmaktadır.
- Lenfopeni %9 hastada görülebilir.
- Tek değişken ve çok değişken analizlerde lenfopeni renal tutulum, anti Ro /anti La pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur.
- CD4+T lenfopenisi SS hastalarının %5'inde tanımlanmıştır.
- Apoptozun bozulmasına ve anti CD4+T antikörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir

Trombositopeni

- Trombosit sayısı 100 binin altında olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır.
- Trombositopeni SS immün ve immün olmayan mekanizmalar ile gelişebilmektedir.
- SS hastaların %13'ünde hafif, %3'ünde orta ve %0.4'ünde ağır seviyede trombositopeni gözlenebilir.
- Trombositopeni ile SS hastalarda renal tutulum; Anti Ro ve anti La antikor pozitifliği ile ilişkili gösterilmiştir.

Assimakopoulos Stelios F Am J Med Sci 2007 Dec;334(6 fietta P clinical Exp rheumal 2009;27

Miyelofibrosiz

- Kronik idiopatik miyelofibrozo malin bir süreçken. Baę dokusu hastalıklarında gözlenen Miyelofibrosiz kollejen I ve III'ün depolanması ile giden malin olmayan bir durumdur. Miyelofibrozo SS hastalarında tanımlanmıştır.
- MDS klonal hematopoetik kök hücre hastalığıdır. İneffektif displastik hematopoez ile karakterizedir. Sporodik MDS SS da tanımlanmıştır.

- Lökositoz nadiren enfeksiyon harici durumlarda tanımlanmıştır
- Lenfositöz >3000/ml seyrek olarak SS hastalarında tanımlanmıştır.
- Eozinofili: SS hastalarının %12'sinde tanımlanmıştır. Eozinofilisi olan hastalarda daha az deri vaskülit, ve tükrük bezi tutulumu ile ilişkili bulunmuştur.

Assimakopoulos Stelios F Am J Med Sci 2007 Dec;334(6) P clinical Exp rheumat 2009;27

Hematolojik Maliniteler

- Büyük toplum tabanlı ve vaka kontrol çalışmalarına göre SS hastalarında hematolojik malinitelerde artış gözlenmiştir.
- Sürekli immün stimülasyon, genetik/çevresel ortak faktörler, SS tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar onkojenik riski artırmaktadır.
- Yapılan bir meta analizde SS hastalarında NHL sıklığının sağlıklı topluma göre yüksek olduğu gösterilmiştir.
- Aynı çalışmada RA ve SLE hastalarında NHL sıklığının da artığı gösterilmiştir.
- En yüksek risk 18.8 SIR oranı ile SS'ında bulunmuştur. SLE hastaları için SIR oranı 7.4, RA hastaları için SIR oranı 3.9 bulunmuştur.
- Hastaların çoğunda önce SS gelişmiş; daha sonra NHL gelişmiştir.
- pSS hastalarının %5-10'nunda Lenfoma gelişebilmektedir.
- Son dönemde yapılan hesaplamalar ile pSS hastalarında Lenfoma gelişiminin yıllık %2.2 oranında arttığı gösterilmiştir.

Histolojik Bulgular

- pSS gelişen lenfomaların çoğu B hücre kökenli olup düşük ve orta derecede malignitelere sahiptir.
- SS'inde lenfoma genelde marjinal zone B hücrelerinden kaynaklanmaktadır. %65'inde Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT-L)da köken almaktadır.
- Diğer Lenfoma türü lenfo plazmasitoid lenfomadır. Lenfoplazmasitoid lenfomada Marjinal zone lenfoma olduğu düşünülmektedir. Bunun plazma hücrelerinin değişimi ile olduğu ileri sürülmektedir.
- Diffüz B hücreli lenfomalarda görülebilir. Bunların daha önce düşük derecede olan lenfomaların transformasyonu sonrası geliştiği düşünülmektedir.
- MALT-L genelde parotid ve submandibüler tükürük bezlerinde yerleşmektedirler.
- Tükürük bezeleri dışında orbita, nasofarenks, mide, tiroid bezi ve akciğerlerde lenfoma gelişebilir.

- pSS hastalarında gelişen Lenfomanın B hücre kökenli olduğu yapılan histopatolojik marker boyamalarında B hücre markerları CD19, CD20, CD22, CD79a ve CD79b boyanması ile gösterilmiştir.
- IgM'in monotipik isotipi hücre membranında Kappa hafif zinciri ile birlikte gösterilmiştir.
- Genel toplumda gelişen Lenfomalarda görülen translokasyonlar, tükrük bezelerinden köken alan pSS ilişkili MALT-L daha seyrek görülür. (%27 & %15)

Kliniđi

- pSS'larında Lenfoma gelişimi için en önemli klinik; dirençli tek taraflı sert kıvamda parotid bezinin şişliğidir.
- Selim poliklonal parotid bezi hiperplazisinden lenfomayı ayırt etmek çok kolay olmayabilir.
- Hiperplaziler genelde bilateral olma eğilimindedirler. Ayrıca sık sık büyüyüp küçülme eğilimindedirler.
- Parotid bezi MRG ile değerlendirme yol gösterici olacaktır.
- Tükrük bezelerinin ultrason ve doppler ile değerlendirilmesi son dönemde sık kullanmaya başlanmıştır. Biyopsi yapılırken yönlendirici olabilmektedir.
- Yapılan bir çalışmada parotid bezinin artmış heterojinitesi, kistik lezyonların yanında hiperekoik bantlar ile karakterize fibroz dokunun varlığı B kökenli Lenfoma ve krioglobunik vaskülit ile ilişkili bulunmuştur
- PET-BT de son dönemde sık kullanılmaya başlanmıştır.
- Parotid bezinin SUV değeri 4.7 'nin üzerinde olması ve akciğerde lokal nodül gösterilmesi SS hastalarında lenfoma tespiti açısından önemli bir ipucudur.

- Düşük derece B hücreli NH Lenfomalarda klinik biraz silik olabilir. Tümör sınırı küçük olabilir, LDH ve $\beta 2$ microglobulin normal sınırlarda tespit edilirken hastanın günlük performansında belirgin bir düşme gözlenmeyebilir. B semptomları ve kemik iliği tutulumu gözlenmeyebilir.
- MALT-L tedavisinde bazı hastalar için bekle gör stratejisi uygulanabilir. Ancak lenfogenez SS hastalarında kaçınılmaz bir durum olup bu hastalarda sürekli poliklonal B hücre aktivasyonu monoklonal transformasyona yol açarak lenfoma gelişimini tetikleyebilir.
- Düşük dereceli lenfoma tanısı konduktan sonra tedavi verilmesi yüksek dereceli lenfoma gelişmesini önleyebilir.
- pSS ilişkili Lenfomarda prognoz daha iyidir.

- SS hastalarında sağlıklı topluma göre 28 kat MZL gelişme riski vardır.
- SS 'unda NHL gelişimi için tek taraflı dirençli tükrük bezi şişliği, splenomegali, lenfadenopati, kutanöz vaskülit periferal nöropati, anemi, lenfopeni, CD4+ lenfopeni, monoklonal miksed krioglobunemi, hipokomplementemi, RF, hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilmiş olan serbest hafif zincir risk oluşturmaktadır.
- SS EULAR aktivite skorları ile doz ile ilişkili bulunmuştur.
- Tükrük bezi büyümesi, LAP, Raynold fenomeni Anti-Ro ve anti La, RF pozitifliği, monoklonal komponenti ve C4 düşüklüğü kullanılarak skora yapılmış. ≤ 2 skoru olanların lenfoma oluşma riski %3.8 bulunmuş. Tüm parametreleri bulunduran kişinin lenfomadan kaçışı mümkün gözükmemektedir.
- Tükrük bezi MALT-L olan hastaların histolojik incelemesinde %41'inde RF aktivitesi olan IgM-k eksprese ederken; Mide MALT-L olan hastaların ancak %18'sinde RF aktivitesi olan Ig-Mk eksprese ettiği gösterilmiştir.
- IC'lerin RF+ B hücrelerini uyarması lenfogenez için kaçınılmaz gözükmemektedir.

Ektopik germinal merkez

- Antijen güdümlü B hücreleri germinal merkez olarak adlandırılan ikincil lenfoid dokularda seçilmektedir.
- Germinal merkezde Ig ağır ve hafif zincirlerinin afinite olgunlaşması gerçekleşmektedir.
- pSS tükrük bezi patolojik incelemeleri sonucunda çok heterojen yapılaşmanın olduğu görülmektedir.
- Tükrük bezinde ektopik Germinal merkeze benzer organize T ve B lenfositleri ile beraber Folliküler dentritik hücrelerin olduğu histolojik yapılar pSS hastaların %20-40 gösterilmiştir.
- Ektopik GC oluşumu ile lenfoma gelişimi arasında ilişki düşünülmektedir.
- GC'deki Ig ağır ve hafif zincirlerdeki somatik hipermutasyonu lenfogenesiz ile ilişkilendirilmektedir.
- pSS hastalarının minör tükrük bezi biyopsileri retrospektif olarak incelendiğinde NHL geliştiren hastaların GC açısından FS daha yüksek olduğu gösterilmiştir.
- Fokus Skor 3 üzerinde olanların NHL gelişim için risk oluşturduğu gösterilmiştir.

- Minör tükürük bezi biyopsilerinde CD21+ folliküler dentrik Hücreler GC için marker olarak kullanıldığı çalışmada MALT –L geliştiren hastaların %75 tespit edilirken geliştirmeyenlerin ancak %33'ünde tespit edilmiştir.
- Başka bir çalışmada GC + olan grupta 16 kat NHL gelişme riski tespit edilmiştir.
- Yapılan başka bir çalışmada başlangıçta %25 hastada GC benzeri yapılar tespit edilmiş. Bu hastaların %4 hastada NHL gelişmiş. NHL gelişen 7 hastanın 6'sında GC benzeri yapılar gözlenmiş.

Nocturne G rheumatology 2021

B hücre sitokinleri

- B hücre aktivating Faktör BAFF pSS hastalarında Lenfoma gelişimi tetikleyebilir.
- NHL geliştiren pSS hastalarında BAFF seviyesinin geliştirmeyenlere göre yüksek olduğu gösterilmiştir.
- BAFF seviyesi pSS hastalarında hastalık aktivitesi ile ilişki gösterilmiştir. Tükrük bezi biyopsilerinde klonal B hücre ekspansiyonu ile ilişkili bulunmuştur.
- BAFF seviyesi, tedavi olan pSS ve NHL hastalarında yıllar sonra bile yüksek tespit edilmiştir.

Lenfoma Gelişimi için Biyo Belirteçler

- Minör Tükrük bezlerinde MiR200b-5p seviyesinin düşük olması Lenfoma gelişimi için belirleyici olabileceği raporlanmıştır.
- Timik stromal lenfopoitin (TSLP) pSS hastaların serumlarında sağlıklı topluma göre yüksek tespit edilmiştir. TSLP seviyesinin parotid bezinin miyoepitelyal sialoadenitisi ve NHL hastalarında daha fazla arttığı gösterilmiştir.
- İmmünohistokimyasal ve immünflorans boyamalar sonucunda TSLP pozitif B hücrelerin NHL hastalarında daha fazla olduğu gösterilmiştir.
- B hücre lenfoma gelişen hastaların epitel dokularında TSLP presentasyonunun azaldığı gösterilmiştir. NHL gelişen hastalarda B hücrelerinde TSLP seviyesi artarken epitel hücrelerinde TSLP seviyesinin azalmaktadır.

Genetik

- NF-kB aktivasyonu için kapı görevi yapan A20 proteinini kodlayan TNFAIP3 geninin düzensizliğinde A20 proteini etkili şekilde sentezlenemediği için MALT-L gelişimi için risk oluşturduğu gösterilmiştir.
- Tükürük bezi biyopsilerinde SS hastalarında kontrol grubuna göre A20 protein sentezinin azaldığı belirlenmiştir.
- A20 düşük olanlarda NF-kB aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.
- TNFAIP3 genindeki SNP pSS hastalarında Lenfoma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.
- Epigenetik ile ilişkili olarak metilen tetra hidrofolat SNP pSS hastalarında lenfoma gelişimi ile ilişkili bulunmuş

TEŞEKKÜRLER

- TREX1 üç Tek gen polimorfizmi ve Interferon-1 geni pSS, pSS ilişkili Lenfoma hastalarında ve sağlıklı grupta çalışılmış. pSS hastalarının rs11797AA i taşıyanlarında tip I interferon ilişkili gen ekspresyonunda artış gözlenmiştir.
- Lenfoma geliştiren hastalarda rs11797A allelinin daha az gösterilmiştir. Sonuç olarak Tip I interferon yapımının azalması lenfoma gelişimini tetikleyebileceği ileri sürülmektedir.

Tarihçe

- Hadden, Leber, Mikulicz 1800 yılların sonunda parotid bezi şişliği, ağız ve göz kurluğu olan vakalar tanımlamış.
- 1925 Fransada Gougerot, 1933'de Sjögren İsveçte hastalığın sistemik olduğunu tanımladıktan sonra önem kazanmıştır.
- Henrik Sjögren, İsveçli göz hekimi hastalığın sistemik hastalık olduğu göz bulgularının sistemik hastalığın lokal bulguları olduğunu belirtmiştir.
- 1953 de Morgan ve Castelman parotid bezinde lenfosit infiltrasyonunu göstermişlerdir.
- 1960'larda Sjögren ile ilişkili otoantikolar tanımlanmıştır.

Epidemiyoloji

- Bütün yaş gurubunda görülebilir. Ancak 4-5. dekatta daha fazla görülür.
- Kadın erkek arasında oran 9/1 olabilir.
- Geriatrik hastaların %3'ünde SS görülebilir.
- Türkiyede Bornovadaki erişkin kadınların %0.72-1.56'sında SS tanımlanmıştır.
- İsveçte erişkin kadın hastalarda SS prevelansı %2.7 olarak hesaplanmıştır.
- Son yapılan metaanalize göre SS insidansı 6.92/100 bin, prevelansı 60.82/100 bin olduğu hesaplanmıştır.
- Hematolojik tutlumunun yaş ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.

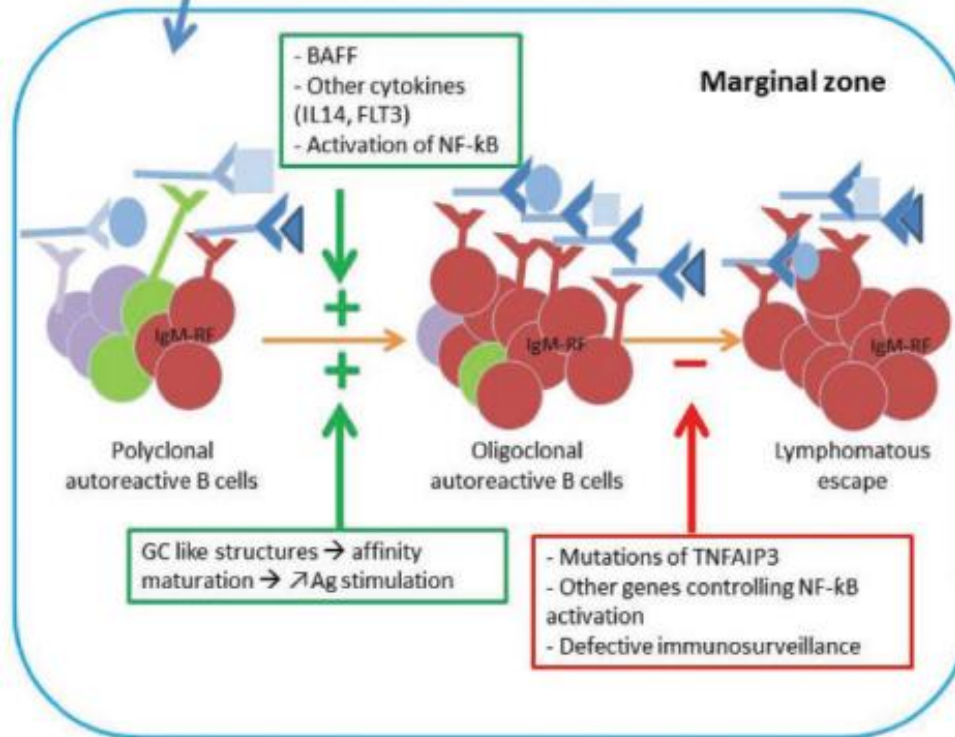
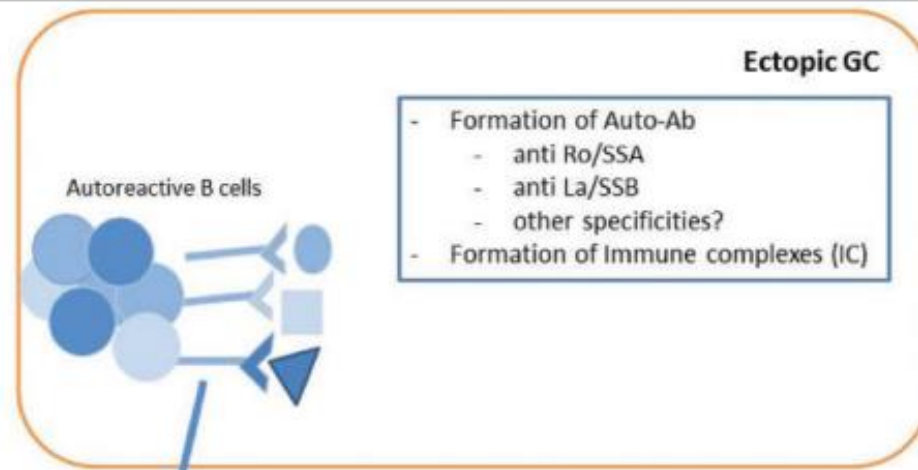
Table V. Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in autoimmune connective tissue diseases (ACTDs) (119, 260-265, 274).

| ACTD | Risk | ACTD-related risk factors SIR | Prevalent histologic NHL subtypes |
|------|------|--|--|
| RA | 3.9 | inflammatory activity | diffuse large B cell lympho-plasmocytic |
| SLE | 7.4 | inflammatory activity | diffuse large B cell |
| SS | 18.8 | skin vasculitis, peripheral neuropathy, anemia, parotid swelling, splenomegaly, lymphadenopathies, lymphopenia, CD4 ⁺ T lymphocytopenia, hypocomplementemia, monoclonal mixed cryoglobulinemia, negativization of previously + rheumatoid factor | marginal zone |
| DM | 3.6 | – | – |
| PM | 3.7 | – | – |

SIR: standardized incidence rate; RA: rheumatoid arthritis; SLE: systemic lupus erythematosus; SS: Sjögren's syndrome; DM: dermatomyositis; PM: polymyositis.

- Marjinal zone lenfoma, düşük dereceli B hücreli Lenfoma ve Diffüz Büyük B hücreli lenfoma SS hastalarında tanımlanmıştır.
- Marjinal zone Lenfoma en sık tanımlanan Lenfoma türüdür SS hastalarında
- T hücreli Lenfomalar daha seyrek tanımlanmıştır.

SS lenfoma gelişimi



Hematopetik Sistem Tutulumu

- Anemi AIHA %1.5
- Lökopeni %9.2
- Trombositopeni %3.1
- Lenfoma %4.5, (11 lenfoma hastasının 4'ü, MALT, 3 tane Diffüz büyük B hücreli, 3'ü folliküler Lenfoma, 1 tanesi MALT ve DLB hücreli lenfoma

TABLE 1 Classical predictors of lymphoma in SS patients

| Predictive factors | References |
|----------------------------------|-----------------|
| Clinical | |
| Permanent swelling of SG | [22–24] |
| Adenopathy | [25, 26] |
| Purpura | [4, 26, 27] |
| Paraclinical | |
| Cryoglobulinemia | [26, 28] |
| Lymphopenia | [4, 29] |
| Low C4 | [4, 26, 27, 29] |
| Monoclonal component | [25] |
| GC-like structures within SG, FS | [30, 31] |

GC: germinal centres; SG: salivary glands; FS: focus score.

Lenfoma gelişimi için risk faktörleri

- Parotid bezinde büyüme (tek taraflı)
- Anemi
- Lökopeni
- Lenfopeni
- Hiper gamaglobinemi
- Düşük C3 düzeyi
- Multivariate analizde sadece C3 düşüklüğü ve lenfositopeni tek risk faktörü

Türkiyede SS

- 22 merkezde toplam 834 hasta alındı
- k/e oranı 20/1
- Kadın yaş ortalaması 51 ± 12 yıl
- Hastalık süresi $4,5\pm 4.6$ yıl
- Kadınlarda tanı gecikmesi 52 ± 71 ay, erkeklerde tanı gecikmesi 30 ± 27 ay
- C3 düşüklüğü cryoglobinemi, lenfopeni, düşük Ig A, vaskülit ve parotid büyümesi ile ilişkili bulunmuştur
- %1 lenfoma görülmüş
- %1.5 solid tümör gelişmiş

PROGNOZ

- Çok kötü değil
- 10 yıl sonrada çok değişmiyor
- Hipokomplementemi, hipergamaglobinemi, purpura, glomerulonefritler prognoz kötü.
- Diğer klinik bulgular zamanla değişmiyor