



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2013: 3•2

Dr. Semra Paydaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
e-posta: sepay@cu.edu.tr

Anahtar Sözcükler

Düşük dereceli lenfoma, MALT, Ekstranodal, H Pylori, Mikrobiyal lenfomagenz

EKSTRANODAL MARJİNAL ZON LENFOMALAR

ÖZET

Ekstranodal marjinal zon lenfomalar (EMZL); gastrik, non-gastrik ve deri lenfomalar olmak üzere 3 grupta incelenir. En sık lokalizasyon mide ve alt tip MALT lenfoma olup etyolojide inflamasyon-infeksiyöz etyoloji önemlidir. Hasta yönetiminde de infeksiyöz ajan varsa öncelikle anti-mikrobiyal tedavi, yoksa lokal tedaviler ön plandadır. Lokal tedavide en sık radyasyon kullanılırken seçilmiş olgularda cerrahi gerekebilir. Yağın ya da nüks/dirençli olgularda, diğer düşük dereceli lenfomalarda etkin olduğu bilinen sistemik kemoterapi kombinasyonları kullanılır.

TANIM

Marjinal zon lenfomalar (MZL) dalak, lenf nodları ve lenfoid dokuların marjinal zonunda normal olarak bulunan B lenfositlerden köken alan bir grup B hücre neoplazileridir (1, 2). Mukoza ilişkili lenfoid dokunun (MALT) ekstranodal MZL'sı, nodal MZL ve splenik MZL olmak üzere başlıca 3 grupta toplanır. MALT; gastrointestinal, solunum ve urogenital kanallarda epitel altında lokalize olan lenfoid dokudur, küçük hücre baskınlığı vardır.

SIKLIK-ETYOLOJİ

MZL'lar, NHL'ların %10'unu teşkil eder en sık MALT lenfoma görülür ki bunlar da NHL'ların %5'ini teşkil eder (3). MALT lenfomalarda gastrointestinal kanal en sık tutulan yer olup (%50) bunların da %80 kadarı midede lokalizedir (4,5). Nongastrik bölgeler orbita (%7-12), akciğer (%8-14) ve deridir (%9-12) (4,6). MALT lenfomada Kİ tutulumu %15-20 civarındadır (4,6,7).

Ekstranodal MZL'lar; gastrik, non-gastrik ve kutanöz olmak üzere 3 grupta incelenir. Primer gastrointestinal lenfoma serisinde (n: 371) en sık histolojik alt tip MALT olup en sık lokalizasyon mide olarak bulunmuştur (8). Etiyolojide infeksiyöz patojenlerle veya inflamasyon ile kronik immün uyarım suçlanmaktadır. H pylori, C psittaci, C jejuni, B burgdorferi ve HCV patogeneizde önemlidir (1). Non-gastrik MALT lenfomalarda HCV, olguların %35 kadarında saptanmaktadır (9).

MALT1 veya Bcl10'u kapsayan kromozomal aberasyonlar MALT lenfomada sık olup anatomik bölgeye göre farklılıklar gösterir. Gastrik lokalizasyonda t(1:18), ekstragastrik lokalizasyonda t(14:18) siktir (10-13).

KUTANÖZ MZL

Sıklık

Kutanöz B hücreli lenfomalar, primer deri lenfomalarının %25'ini teşkil ederken deri kutanöz MZL, deri lenfomalarının %7'sini teşkil eder (14-16). Etiyolojide kronik uyarım: intradermal antijenler; dövme, ısırık deride B hücre proliferasyonunda önemlidir, B burdorferi etyoloide sorumlu tutulmuştur (14).

İmmun Fenotip

CD20, CD79b, CD3, CD5, CD10, Bcl-2, Bcl-6, Ki-67, λ, κ, IRF/MUM1 değerlendirilmelidir. Bcl-6 ve CD10 (-) iken Bcl-2 (+)'tir.

Klinik

Genellikle yavaş seyirli olup kemik iliği (Kİ) tutulum sıklığı %2 civarındadır (17). Bu nedenle Kİ incelemesi opsiyoneldir, özellikle lenfositoz varsa akış sitometri ile yüzey antijenleri değerlendirilmelidir. Deri rekürrensleriyle oldukça ılımlı gidiş gösterir, nadiren deri dışı yayılım saptanır (14). 300 olguluk seride primer deri MZL'da deri dışı tutulum %8.5 bulunmuştur (18). 467 olguluk B hücreli deri lenfoma serisinde MZL %31 iken deri dışı tutulum %6 bulunmuştur (19).

Tedavi

En sık eksizyon yapılır, rituksimab veya sistemik kemoterapi verilebilirse de radyoterapi oldukça etkindir (20, 21). Lokal tedavilerde yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur (19). 34 olguluk seride radyoterapi ile 5 yıllık hastalısız sağkalım (HSK) %72, toplam sağkalım (TSK) %100, nüks oranı %29 bildirilmiştir (20, 21). Jeneralize deri tutulumu (T3) varsa klorambusil veya rituksimab verilebilir. Topikal tedavi, intra-lezyonal steroid, kombine kemoterapi (CVP±R) de uygun seçeneklerdir (22-27).

Prognoz

Hastalığa özgün 5 yıllık yaşam %99-100'dür (14). Genişçe seride 5 yıllık TSK %97 bulunmuştur (19).

GASTRİK MALT LENFOMA

Sıklık-Etyoloji

Önceden de bahsedildiği gibi MALT lenfomalarda gastrointestinal kanal en sık lokalizasyon olup %80 kadarı midede yer almaktadır (4, 5). Olguların en az %80'inde H pylori (+) bulunur ve alınan biyopsi sayısı arttıkça pozitiflik

şansı da artar (28). H pylori patogenezmde kritik rol oynadığı için eradikasyonu tümör regresyonu sağlar (1). Olguların %5–10 kadarında H pylori (–) olup bu olgularda PCR ve/veya FISH ile t(11:18) saptanır. Bu translokasyon yaygın hastalık ve antibiyotiğe direnç ile ilişkilidir (28). Lenfoma derinliği arttıkça H pylori pozitifliği azalır.

İmmün Fenotip

CD20, CD3, CD5, CD10, CD21, CD23, CCND1, λ, κ, Bcl-2, Bcl-6 bakılması önerilir. Akış sitometri ile de CD19, CD20, CD5, CD23 ve CD10 analizi önerilir. Tipik olarak CD5 ve CD10 ile cyclinD1 ve Bcl-2 negatif iken CD20 (+), CD23 ve CD43 –/+ bulunur.

Klinik

Dispepsi, reflü, karın ağrısı, bulantı, kanlı kusma olabilir (1). Endo-ultrasonografi tanı ve takipte önemli olup mide duvar tutulumu yanısıra benign-malin ayırımı için de oldukça yararlı bir araçtır. Bilgisayarlı tomografi de evreleme için önemlidir (29).

Tedavi

Evre IE – IIE, H pylori (+) ise antibiyotik tedavisi: Proton pompa inhibitörü, klaritromisin, amoksisilin veya metronidazol önerilir ve kullanılır (1). Tedavi sonrası 3. ve 6. ayda endoskopik kontrol önerilir. Antibiyotik sonrası tam remisyon 12 ay kadar zaman alabilir. Mukozaya kısıtlı hastalıkta yanıt %90 iken lamina propriyayı geçen lezyonda iyileşme şansı %50 kadardır (28). Uzun süreli takipte H pylori eradikasyonu ile 5 yıllık TSK %90–95 iken HSK %75–80 kadardır (30–32). Eradikasyondan 3 ay sonra da endoskopik biyopsi önerilmektedir. Ancak antibiyotik sonrası geç nüksler olabileceği için daha uzun takip gereklidir. Yüksek dereceli lenfomada da H pylori (+) ise antibiyotik verilmelidir (28). Dokuda incelemenin yanısıra seroloji ve üre- nefes testi de takipte kullanılabilir. ESMO; tedaviden 6 hafta sonra üre- nefes testi veya gaita testi ile izlem önermektedir (34). H pylori (–) ise radyoterapi önerilir (33). 167 MALTOMA içeren bir seride 25 gastrik MALT lenfomada ortalama 30Gy radyasyon ile çok yüksek tam yanıt oranı bulunmuştur (35). Optimal radyoterapi dozu net olmamakla birlikte 30–36 Gy doz sıklıkla kullanılan dozdur (36). Uzun süreli takiplerde H pylori eradikasyon başarısızlığında radyoterapi başarılı bulunmuştur (32,37,38).

Cerrahi de seçenek olabilir. Ancak çok merkezli Alman kayıt çalışmasında lokalize gastrik lenfoma olgularında (n:151) radyoterapi, radyoterapi+cerrahi ile kıyaslanmış; 42 aylık takipte HSK ve TSK %88 ve %93'e karşı %72 ve %82.5 saptanmış olup radyoterapiye cerrahi eklenmesi yanıtı artırmamıştır (37). 1997–2007 SEER verileri Evre IE 1134 olguluk seride olguların %21'i radyoterapi %24'ü kemoterapi ile tedavi edildiğinde radyoterapi ile daha iyi lokal kontrol saptanmıştır. Sistemik kemoterapi alanlardan da rituksimab alanlarda daha iyi yanıt saptanmıştır (3).

Hpylori eradikasyonuna nüks/refrakter 27 olguda rituksimab ile %46'sı tam yanıt olmak üzere %77 yanıt alınmıştır (39). Tek ajan ya da kombine kemoterapi kullanılabilir. Klorambusil veya siklofosamid 12–24 ay süre ile kullanıldığında 31 olguluk seride %75 yanıt alınmıştır (40). Prospektif bir çalışmada ise kladribin ile %84 yanıt alınmıştır; yanıt gastrik MALT gurubunda %100 iken non-gastrik grupta %43 bulunmuştur (41). Fludarabin ve rituksimab kombinasyonu ile küçük bir seride gastrik MALT lenfomada %100 yanıt alınırken nüks olgularda %77 yanıt bildirilmiştir (42,43). Kemoterapi bu olgularda etkin görünmektedir ancak uzun takip gereklidir. Evre IIIE–IV olgularda, semptomatik olgularda (gastrointestinal kanama, yüksek tümör

yükü, progresyon) veya hasta tercihine göre indüksiyon immüno-kemoterapi veya loko-rejyonel radyoterapi uygulanabilir. Yönetimde foliküler lenfomadan analoji yapmak akıldır.

Özetle Evre I-II olgularda H pylori (+) ise eradikasyon, (-) ise, özellikle translokasyon var ise tutulu alan radyoterapisi uygundur. Radyoterapiye kontrendikasyon varsa rituksimab kullanılabilir (39). Lokal tedavilerden radyoterapi ile cerrahinin kıyaslandığı çalışmalar da vardır. Randomize kontrollü 241 olgulu bir çalışmada lokalize gastrik MALT lenfomada 10 yıllık HSK cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kollarında sırasıyla %52, 52 ve 87 olarak saptanmış iken TSK farksız bulunmuştur (%80, 75, 87) (44). Lokalize gastrik MALT lenfomada H pylori eradikasyonu veya radyoterapi ile tedavi daha uygun iken nüks/refrakter olgularda kemoterapi-rituksimab kombinasyonu dikkate alınmalıdır (45).

NON-GASTRİK MALT

Sıklık

Parotis ve diğer tükrük bezleri veya diğer baş-boyun bölgeleri, gastrointestinal sistemden ince ve kalın barsak, meme, akciğer, okuler adneks, , over, prostat MALT için yerleşim yeri olabilir (46). Bu bölgelerden en sık yerleşim yeri parotis olup olguların %18-26'sı parotiste lokalizedir. Deride sıklık %12-26 iken, konjonktiva/orbitada %7-14, baş-boyunda %11, akciğerde %8-9, tiroide %6, memede %2-3 oranında saptanmaktadır (46, 47). Non-gastrik lenfomalar değişik patojenlerle ilişkilendirilmişse de yönetimde test edilme koşulu tartışmalıdır.

İmmün Fenotip

Diğer MALT lenfomalar için önerilen panel kullanılabilir. Tipik olarak CD5 (-)'tir. t(11:18) gerekli olabilir, ayrıca sitogenetik veya FISH ile t(3:14), (11:14), (14:16) test edilebilir.

Klinik

Primer okuler adneksal MALT lenfoma, NHL'ların %2'si, ektranodal lenfomaların %5-15'ini teşkil ederken bunların %35-80'i MALT lenfomadır, %75'i orbitada, %25'i konjonktivada (genellikle bilateral) lokalizedir. C psittaci genetik instabilite ve proliferasyona yol açan kromozomal aberasyon ya da DNA oksidatif hasara bağlı olarak lenfomaya yol açabilir. Genellikle kadında ve 4. dekada saptanır ve %38'inde en az bir ektranodal tutulum vardır. Primer okuler adneksal lenfomalı 25 olgulu seride ise ortalama yaş 60 (35-80), erkek baskınlığı saptanmıştır (48). Klinik tutulan yere göre değişir: ekzoftalmus %27, palpabl kitle %19, ptoz %6, diplopi %2 oranında görülürken ve daha az da kapakta nodül, orbital ödem, epifora, ve göz hareketlerinde kısıtlılık saptanır. Sistemik yayılım olguların %5-10'unda saptanır (49).

Tedavi: Yaş, otoimmün hastalık, lokalizasyon, evre ve cerrahiye elverişli olup olmadığına göre tedavi değişir. Cerrahi sınıra göre ek radyoterapi veya sistemik yayılım var ise kemoterapi verilir (49). Lokalize hastalıkta radyoterapi iyi seçenektir ancak katarakt, retinal bozukluk, gözde kuruluk ve glokoma yol açabilir. Klorambusil yararlı olabilir. Rituksimab, radyoterapi komplikasyonlarına göre avantajlıdır. Antibiyotik tedavisi ile %60-70 regresyon sağlayabilir ancak sonuçlar çelişkilidir (49). Ancak Ferreri ve arkadaşlarının 44 olgulu serisinde chlamydia eradikasyonu yanıt oranını yaklaşık 2 kat artırdığı saptanmıştır ve bu veriler antibiyotik tedavisinin bu olgularda eklenmesinin yararını işaret etmektedir (50). Diğer yandan 25

olguluk seride 12'sinde cerrahi uygulanmış, 3 olguda nüks bulunmuştur. Radyoterapi uygulanan 5 olgunun 3'ünde nüks saptanmış, immüno-kemoterapi verilen 8 olgunun tamamında ise tam remisyon sağlanmıştır (48).

Laringeal MALT

25 kadar olguda tanımlanmıştır. Bazı olgularda H pylori (+) bulunmuştur ve bu da kronik inflamatuvar etyolojiyi telkin etmektedir. Kollagen doku hastalığı ile ilişkili olabilir. Lokal radyoterapi seçkin tedavidir (51).

Pulmoner MALT

BALT (bronş ilişkili lenfoid doku) primer AC lenfomalarının %80'i BALT'dır. BALT, Sjogren sendromu, disgamaglobulinemi, amiloid depozitleri, H pylori ve AIDS ile ilişkili olabilir. Tedavi tartışmalıdır. Seriler küçük ve heterojen olduğu için cerrahi ve radyoterapi tartışmalıdır, fonksiyonel kayba yol açabilir. Kemoterapiye ve/veya immüno-kemoterapiye yanıt çok iyidir (52).

Tiroid MALT

Genellikle inflamatuvar değişikliklerle ilişkilidir. Haşimoto tiroiditi, özellikle MALT ile ilişkilidir, bu olgularda tiroid lenfoma insidensi %0.56'dır (53). Lokalize düşük dereceli lenfoma için radyoterapi uygundur. Küçük bir seride ise cerrahi yeterli bulunmuştur. Yüksek derecelide immüno-kemoterapi ve takiben radyoterapi uygundur (54).

Tükrük Bezi MALT

Ekstra-nodal lenfomaların %12'si baş-boyun bölgesindedir. En sık yerleşim yeri ise parotis olup ortalama yaş 7. dekattır. Çoğu B hücre ve düşük derecelidir, en sık olanı da MALT tiptir. Sjogren sendromu ile birlikte görülebilir. Bu olguların %50 kadarında miyo-epitelyal siyaladenit vardır (54). Az sayıda da olsa radyoterapiye karşın radyoterapi+kemoterapi kıyaslıyan randomize çalışmada fark bulunmamıştır (55).

Tedavi

Evre I-II'de tutulmuş alan radyoterapisi veya cerrahi ya da takip önerilir. Genelde radyoterapi etkin bir seçenektir, tutulu alana 25-35 Gy dozda verildiğinde 10 yıllık HSK ve TSK sırasıyla %74 ve 89 bulunmuştur (56). Ancak lenfoma lokalizasyonuna göre yanıt çok değişkendir. 10 yıllık HSK, tiroide %95, tükrük bezinde %68, gözde %71 bulunmuştur (56). Cerrahi sınır (+) ise lokorejyonel radyoterapi, (-) ise takip önerilir. Evre III-IV hastalıkta foliküler lenfoma gibi tedavi önerilir. Lokal nüks varsa radyoterapi verilebilir. Sistemik nüks durumunda foliküler lenfoma gibi izlem önerilir. ESMO önerilerine göre de bu lenfomalarda bir tedavinin diğerine üstünlüğü yoktur. Ancak t(11:18) varlığında alkilleyiciye yanıt yoktur. Hastalığa özgü yaşamda rituksimab ve kemoterapi daha etkin gibi görünmektedir.

Prognoz

MALT lenfomalar yavaş seyirlidir. Retrospektif seride HSK gastrik MALT'da 9 yıl iken non-gastrik olgularda 5 yıl kadardır, 10 yıllık TSK ortalama %75 civarındadır (5). Multipl ekstanodal bölge tutulumu biyolojik olarak diğer ekstanodal tutulumlardan farklıdır. Bu olgularda her bölge ayrı ayrı, eksizyon veya radyoterapi ile tedavi edilebilir. Tiroid ve mide MALT lenfomada tedaviye yanıt diğer bölge lenfomalarından daha iyidir (56).

Kaynaklar

1. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;359-364.
2. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:307-313.
3. Olszewski AJ, Castillo JJ. Comparative outcomes of oncologic therapy in gastric extranodal marginal zone (MALT) lymphoma: analysis of the SEER-Medicare database. *Ann Oncol* 2013;24:1352-135-139.
4. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, Cavalli F, Diebold J, Drachenberg MR, Harris NL, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, Ullrich FA, Weisenburger DD. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1999;17:2486-2492.
5. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, Rieux C, Salles G, Dumontet C, Felman P, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1624-1630.
6. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK, Patterson BJ, Ferreri AJ, Ponzoni M, Devizzi L, Giardini R, Pinotti G, Capella C, Zinzani PL, Pileri S, López-Guillermo A, Campo E, Ambrosetti A, Baldini L, Cavalli F; Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003;101:2489-2495.
7. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, Salles G, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000;95:802-806.
8. Falk S. Lymphomas of the upper GI tract: the role of radiotherapy. *Clinic Oncol* 2012;24:352-357.
9. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, Paulli M, Bruno R, Passamonti F, Brusamolino E, Molteni A, Pulsoni A, Cox MC, Orsucci L, Fabbri A, Frezzato M, Voso MT, Zaja F, Montanari F, Merli M, Pascutto C, Morra E, Cortelazzo S, Lazzarino M. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol* 2007; 18:346-350.
10. Ye H, Liu H, Attygale A, Waterspoon AC, Nicholson AG, Charlotte F, Lebland V, Speight P, Goodlad J, LavergneSlove A, Martin-Subero JI, Siebert R, Dogan A, Isaacson PG, Du MQ. Variable frequencies of t(11:18) (q21:q21) in MALT lymphomas of different lymphoma sites: significant association with CagA strains of *H pylori* in gastric MALT. *Blood* 2003;101:2335-2339.
11. Streubel B, Simanitsch-Kupp I, Muellaer L, Lamprecht A, Huber D, Siebert R, Stolte M, Trautinger F, Lukas J, Püspök A, Formank M, Assanesan T, Müller-Hermelink HK, Ceroni L, Raderer M, Chott A. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia* 2004;18:1722-1726.
12. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, Ceroni L, Stolte M, Ott G, Raderer M, Chott A. T(14:18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003;101:2335-2339.
13. Adachi A, Tamaru JH, Kaneko K, Kuroda H, Miura I, Kojima T, Hoshita S, Ichinohasama R, Itoyama S. No evidence of correlation between BCL10 expression and API2-MALT1 gene rearrangement in ocular adnexal MALT lymphoma. *Pathol Intern* 2004;54:16-25.
14. Swerdlow SH, Quintanilla-Martinez L, Willemze R, Kinney MC. Cutaneous B-cell lymphoproliferative disorders. Report of the 2011 Society of Hematopathology/European association for hematopathology workshop. *Am J Clin Pathol* 2013;139:515-535.
15. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Ceroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.

16. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, Dummer R, Duvic M, Hoppe RT, Pimpinelli N, Rosen ST, Vermeer MH, Whittaker S, Willemze R; European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600-1609.
17. Senff NJ, Kluin-Nelemans HC, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;142:52-56.
18. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokx WA, Canninga-van Dijk MR, Geerts ML, Hebeda KM, Kluin PM, Lam KH, Meijer CJ, Willemze R. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007;25:1581-1587.
19. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Baliva G, Rupoli S, Martelli M, Alaibac M, Borroni G, Chimenti S, Alterini R, Alinari L, Fierro MT, Cappello N, Pileri A. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol* 2006;24:1376-1382.
20. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, Vermeer MH, Noordijk EM, Willemze R; Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol* 2007;143:1520-1526.
21. Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM, Smith GL, Heald PW, Cooper DL, Wilson LD. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. *J Clin Oncol* 2004;22:634-639.
22. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Heule F, van Voorst Vader PC, Sanders CJ, Gerritsen MJ, Geerts ML, Meijer CJ, Noordijk EM, Willemze R. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol* 2005;141:1139-1145.
23. Gellrich S, Mucbe JM, Wilks A, Jasch KC, Voit C, Fischer T, Audring H, Sterry W. Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas--an applicational observation. *Br J Dermatol* 2005;153:167-173.
24. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, Peker S, Bleck O, Neuber K, Burg G, von Den Driesch P, Dummer R. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer* 2000;89:1835-1844.
25. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2000;136:374-378.
26. Morales AV, Advani R, Horwitz SM, Riaz N, Reddy S, Hoppe RT, Kim YH. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:953-957.
27. Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, Trautinger F, Chott A, Streubel B, Muellauer L, Der-Petrossian M, Jonak C, Binder M, Raderer M. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol* 2009;20:326-330.
28. Gisbert JP, Calvet X. Review article: common misconceptions in the management of *Helicobacter pylori*-associated gastric MALT-lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1047-1062.
29. Pavlick AC, Gerdes H, Portlock CS. Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:1761-1766.
30. Wündisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Günther A, Liu H, Ye H, Du MQ, Kim TD, Bayerdörffer E, Stolte M, Neubauer A. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024.



31. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, Patti C, Di Raimondo F, Leone M, Schinocca L, Romanelli A, Bonanno G, Linea C, Giustini M, Hassan C, Cottone M, Zullo A. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. *Dig Liver Dis* 2009;41:467-473.
32. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, Nakamura S, Matsumoto H, Esaki M, Yao T, Iida M. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005;104:532-540.
33. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, Lavergne A, Boot H, Caletti G, Wündisch T, Molina T, Taal BG, Elena S, Thomas T, Zinzani PL, Neubauer A, Stolte M, Hamoudi RA, Dogan A, Isaacson PG, Du MQ. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-1294.
34. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcanini L, Campo E, Hermine O, Kluijn-Nelemens JC, Ladetto M, Le Gouill S, Lanitto E, Pileri S, Rodriguez J, Schmitz N, Wothersoon A, Zinzani P, Zucca E. ESMO consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2013;24:857-877.
35. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Crump M, Tsang RW. Long term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116:3815-3824.
36. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, Linch D, Robinson M, Jack A, Hoskin P. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomized phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;100:86-92.
37. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998;16:1916-1921.
38. Vrieling C, de Jong D, Boot H, de Boer JP, Wegman F, Aleman BM. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol* 2008;87:405-411.
39. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, Pruneri G, Ponzoni M, Conconi A, Crosta C, Pedrinis E, Bertoni F, Calabrese L, Zucca E. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1979-1983.
40. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, Gaulard P, Divine M, Reyes F, Delchier JC. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995;13:2524-2529.
41. Jäger G, Neumeister P, Brezinschek R, Hinterleitner T, Fiebigler W, Penz M, Neumann HJ, Mlineritsch B, DeSantis M, Quehenberger F, Chott A, Beham-Schmid C, Höfler G, Linkesch W, Raderer M. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol* 2002;20:3872-3877.
42. Salar A, Domingo-Domenech E, Estany C, Canales MA, Gallardo F, Servitje O, Fraile G, Montalbán C. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. *Cancer* 2009;115:5210-5217.
43. Raderer M, Wohrer S, Streubel B, Drach J, Jager U, Turetschek K, Troch M, Puspok A, Zielinski CC, Chott A. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology* 2006;70:411-417.
44. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Talavera A, Cleto S. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol* 2005;22:57-62.
45. Zucca E, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):175-176.

46. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK, Patterson BJ, Ferreri AJ, Ponzoni M, Devizzi L, Giardini R, Pinotti G, Capella C, Zinzani PL, Pileri S, López-Guillermo A, Campo E, Ambrosetti A, Baldini L, Cavalli F; International Extranodal Lymphoma Study Group. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003;101:2489-2495.
47. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, Passamonti F, Paulli M, Boveri E, Brusamolino E, Orlandi E, Molteni A, Pulsoni A, Cox MC, Orsucci L, Fabbri A, Frezzato M, Voso MT, Zaja F, Montanari F, Pascutto C, Morra E, Cortelazzo S, Lazzarino M. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination. *Oncologist* 2006;11:285-291.
48. Gandolfi L, Stefani G, Narducci R, Argnani L, Polito E, Zinzani PL. Primary ocular adnexal lymphomas: a retrospective study of 25 patients. *Leuk Lymphoma* 2013 Feb 1. [Epub ahead of print]
49. Collina F, De Chiara A, De Renzo A, De Rosa G, Botti G, Franco R. Chlamydia psittaci in ocular adnexal MALT lymphoma: a possible role in lymphomagenesis and a different geographical distribution. *Infect Agent Cancer* 2012;7:8. doi: 10.1186/1750-9378-7-8.
50. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, Montalban C, Stelitano C, Cabrera ME, Giordano RA, Politi LS, Doglioni C, Cavalli F, Zucca E, Ponzoni M, Dolcetti R. Chlamydia psittaci eradication with doxycycline as first line targeted therapy for ocular adnexal lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2012;20:2988-2994.
51. Zhao K, Kuo YZ, Zhou H, Dai BL, Luo XM, Yan X, Wang QY, Ling L. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the larynx: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2012;40:1192-1206.
52. Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L, Casadei B, Derenzini E, Broccoli A, Quinini F, Argnani L, Pileri S, Celli M, Poletti V, Stefoni V, Baccarani M. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lung: experience with fludarabine and mitoxantrone-containing regimens. *Hematol Oncol* 2012;5. doi: 10.1002/hon.2039. [Epub ahead of print]
53. Watanabe N, Noh YJ, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kameyama K, Kobayashi K, Kami M, Kubo A, Kunii Y, Shimizu T, Mukasa K, Otsuka F, Miyara A, Minagawa A, Ito K, Ito K. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease. *Br J Haematol* 2011;153:236-243.
54. Beasley MJ. Lymphoma of the thyroid and head and neck. *Clin Oncol* 2012;24:345-351.
55. Aviles A, Delgado S, Huerta-Guzman J. Marginal zone B cell lymphoma of the parotid glands: results of a randomised trial comparing radiotherapy to combined therapy. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1996;32:420-422.
56. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Crump M, Tsang RW. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116:3815-3824.

AĞIR ZİNCİR HASTALIĞI (AZH)

ÖZET

Haff zincir olmaksızın monoklonal ağır zincir üretimi ile karakterize, oldukça nadir görülen, alfa-gama-mü alt tipleri olan B hücre neoplazileridir. Oldukça az görülmeleri nedeniyle tanısız yaklaşımdan hastanın yönetimine kadar her nokta deneyimli klinisyen ve laboratuvar çalışanlarınca sorgulanarak hasta değerlendirilmelidir. Tanı süresince geçirilen zaman, bazı olgularda ciddi beslenme sorunlarına yol açtığından bu durum özellikle dikkate alınmalıdır. İnfeksiyöz köken olan alfa alt tipte uzun süreli antibiyotik tedavisi kür



sağlayabilir. Gama ve mü tiplerde asemptomatik hasta sadece izlenmelidir. Semptomatik ve/veya ilerlemiş/infiltratif histopatolojik özellikleri olan olgularda sistemik kemoterapiler uygulanır

Hafif zincir olmaksızın monoklonal immün globulin ağır zincir üretimi ile karakterize, nadir B hücre -lenfoplazmositer plazma hücre proliferatif bozukluklardır. 3 temel Ig sınıfını kapsayan AZH vardır. En sık olanı alfa AZH'dır ve uniform prezentasyonu vardır. Gama ve mü AZH'ları ise değişken klinik ve histopatoloji gösterir ve NHL'ların varyant tipleri olarak düşünülebilir. Alfa AZH, MALT lenfomanın ekstra-nodal marjinal zon lenfoması olarak saptanır. Gama AZH; lenfoplazmositoid lenfoma, mü AZH: küçük lenfositik lenfoma/kronik lenfositik lenfoma olarak bulunur (1). Tablo 1'de 3 tip AZH'na ait özellikler özetlenmiştir (1).

ALFA AZH

1968'de tanımlanmış olup olguların çoğu kuzey Afrika, İsrail ve orta-doğu'dan, az sayıda olgu santral/güney Afrika, doğu Asya ve santral Amerika'dan rapor edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde göçmenlerde görülür. Erkeklerde daha sık ve ortalama 20-30 yaşlarında görülmektedir. İntestinal organizmalarla kronik antijenik uyarımın etyolojide rolü olduğu düşünülmektedir. Antibiyotiklere yanıt verir, fakat spesifik mikro-organizma gösterilmemiştir (1). Ancak moleküler ve immün-histokimya çalışmaları ile *Campylobacter jejuni* ile immünoproliferatif ince barsak hastalığı (İPSİD) ilişkisi gösterilmiştir (2).

Klinik

Çoğu gastrointestinal semptomlarla kendini gösterir. İshal, karın ağrısı ve malabsorbsiyon ile karakterize bir hastalıktır. Fizik muayenede asit, tetani, ödem, çomaklaşma vardır. Hepatosplenomegali ve periferik lenfadenopati nadirdir. Amenore, alopesi ve büyüme gecikmesi, malabsorbsiyon ile paraleldir. Hastalık solunum yoluna kısıtlı olabilirse de bu durum oldukça nadirdir (3).

Patoloji

Tipik olarak ince barsağın üst yarısını ve mezenterik lenfnodlarını kapsar. Hastalık 3 evrede incelenir. Evre A'da lamina propria difüz-dens matür plazmasitik veya lenfoplazmositer infiltrasyon ve değişen oranda villöz atrofi saptanır. Evre B'de submukozaya kadar uzanan plazmasitik veya lenfoplazmasitik hücreler, atipik immünoblast benzeri hücreler saptanır. Evre C'de immünoblastik lenfoma saptanır, ülsere tümörler veya ince barsak segmentlerini infiltre eder. Farklı evreler aynı zamanda bulunabileceği için gerçek patolojik evreleme için laparotomi ve multipl biyopsiler gerekir. 1960'larda tanımlanan Akdeniz lenfoması ile kavram kargaşası varken 1976'da konsensus sağlanmıştır. Alfa AZH ve akdeniz lenfoması, hastalığın benign, intermediate ve malin evrelerini içerir ve İPSİD terimi kullanılır. MALT lenfomanın bir tipidir (2,4,5).

Laboratuvar

Hafif-ılımlı anemi, hipopotasemi,, hipokalsemi, hipomagnesemi, hipoalbuminemi, intestinal alkalen fosfataz artışı ve parazit saptanması sıktır. Monoklonal gamopatinin sivri piki serum protein elektroforezinde bulunmaz. Olguların yarısında alfa-2 ve beta globulin bölgesinde bir anormal geniş bant bulunur. Diğer yarısında serum protein elektroforezinde anormal protein görülmez. Alfa AZH proteini, intestinal / gastrik sıvıda da gösterilebilir (6). Bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi klinikte kullanılır. Endoskopik biyopsi duodenum ve jejunumdan alınmalıdır. İnfiltratif-ülseratif-mozaik, mukozal fold kalınlaşması şeklinde endoskopik bulgular saptanır.

Tedavi

Beslenme düzenlenmesi ve intestinal patojenlere maruziyetin azaltılması önerilir. Evre A'da yani barsak ve nodlarına kısıtlı hastalıkta oral antibiyotikler, parazit eradikasyonu tam remisyon sağlayabilir (7,8). Tetracycline 6 ay günde 1-2 gram şeklinde verilmelidir. Lenfomaya transformasyon riski yüzünden yakın takip gereklidir. Evre B ve C'de malabsorpsiyon sendromu için anti-paraziter antibiyotik yararlıdır. Evre B ve C ve 6 aylık antibiyotik tedavisine yanıtız Evre A'da kemoterapi verilir. Doksorubisin içeren kemoterapi kombinasyonları, içermeyenlerden daha etkilidir (1,2). Fokal veya transmural lenfoma var ise cerrahi yapılabilir. Tedaviye yanıtız olgularda kök hücre nakli düşünülebilir (1).

Takip

Serum, idrar ve intestinal sekresyonlarda alfa AZH proteini izlenmelidir. Baryumlu radyografik tetkikler ve özefago-gastro-duodenal endoskopi ço k sayıda biyopsi gereklidir.

Prognoz

Değişkendir, ancak antibiyotik ve/veya kemoterapi verilmezse genellikle progresyon saptanır (1). Ülkemizden yayımlanan 23 olguluk seride 5 yıllık toplam sağkalım %70 iken immünoblastik lenfomada sağkalım 7 ay olarak bildirilmiştir (9).

GAMA AZH

İlk kez 1964'de tanımlanmış bir lenfoplazmositer neoplazidir. Kadınlarda daha sıktır, nedeni bilinmemektedir ve ortalama yaş 68 (42-87) olarak bildirilmiştir (10, 11). Klinik olarak 3 tiptir.

1-Dissemine lenfoplazmositer hastalık olguların %57-66'sını teşkil eder. Lenfadenopati (%56-62) ve konstitusyonel semptomlar sıktır. Hepatomegali olguların %8-37'sinde, splenomegali %38*52'sinde saptanır (12,13).

2- Lokalize proliferatif hastalık: Ekstramedüller olabilir veya yalnızca kemik iliği tutulabilir (10). En sık ekstramedüller tutulum alanı deridir, parotis veya orofarinks de olabilir (10).

3-Görünen proliferatif hastalık yoktur, olguların %9-17'sini teşkil eder. Çoğunda altta yatan oto-immün bozukluk: romatoid artrit, otoimmün sitopeniler, hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura, lupus eritematozus, Sjogren sendromu, miyastenia gravis, tiroidit, vaskülit saptanabilir (10).

Patoloji

Sabit bir patolojik bulgu yoktur. En sık kemik iliği ve/veya lenf nodunda lenfoplazmasitik proliferasyon saptanır (13,14).

Laboratuvar

Anemi sıktır, Coombs pozitif hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura, kronik lenfositik lösemi, plazma hücreli lösemi saptanabilir (1). Kemik iliği aspirasyonunda plazma hücresi, lenfosit veya plazmositoid hücreler Waldenström makroglobulinemisine benzeyebilir (1). Olguların %60-86'sında monoklonal pik saptanır. B1 ve B2 bölgesinde immüfiksasyon ve immün elektroforez yararlıdır (10).

Tedavi

Heterojendir, tedavi altta yatan hastalığa göre değişir. Asemptomatik hastaya tedavi gerekmez. (1). Semptomatik hastada düşük dereceli lenfoplazmasitik neoplaziler gibi klorambusil, plazma hücresi baskın ise melfalan-prednizolon

ve yüksek dereceli lenfoma var ise CVP, CHOP, fludarabin, etoposid seçenek olabilir. CD20 pozitifliği nedeniyle rituksimab ve ya rituksimab-fludarabin yararlı bulunmuştur (10,15,16).

Prognoz oldukça değişkendir; asemptomatik hastalıktan hızlı progresyon gösteren ve birkaç haftada ölüme yol açan hastalığa kadar değişen spektrum vardır. Serum protein elektroforezi ile malin olay genellikle paraleldir (1).

Hastalık tipi			
Klinik	Alfa	Gama	Mü
Tanımlandığı yıl	1968	1964	1969
Demografi	Akdeniz bölgesi	Yaygın	Yaygın
Anor monoklonal protein	IgA	IgG	IgM
MGUS fazı	Yok	Nadiren	Nadir
İdrar monk hafif zincir	Yok	Yok	Var
İdrar anormal ağır zincir	Küçük miktarda	Sıklıkla	Nadir
Tutulan alanlar	İnce barsak, mezenterik LN	LN, Kİ, dalak	LN, Kİ, KC, dalak
Patoloji	ENMZL (MALT veya IPSID)	Lenfoplazmasitoid lenfoma	Küçük lenfositik lenfoma
İlişkili hastalıklar	İnfeksiyon, malabsorbsiyon	Otoimmün hastalıklar	Yok
Tedavi	Antibiyotikler, kemoterapi	Kemoterapi	Kemoterapi

MÜ AZH

1969'da tanımlanmış olan bu antite de oldukça nadirdir. Sebebi bilinmez, ortalama yaş 58 (15-80) olarak bildirilmiştir (17).

Klinik

En çok lenfoproliferatif hastalıklara eşlik eder, 27 olgunun 22'sinde lenfoproliferatif hastalık saptanmıştır. Hepato/splenomegali sıktır (17).

Patoloji

Lenfoplazmasitik hücre infiltrasyon bozukluğu olup lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi, multipl miyeloma, lenfoma saptanabilir.

Laboratuvar

Anemi sık iken lenfositoz/trombositopeni nadirdir. Kemik iliği incelemesinde lenfositoz, plazma hücresi veya plazmasitoid lenfositler saptanabilir. Serum protein elektroforezinde olguların yarısında monoklonla pik saptanır. Hipogamaglobulinemi ve benje jones proteini saptanabilir (17).

Tedavi: Spesifik tedavi yoktur. Asemptomatik hasta izlenmelidir. Semptomatik hastada antrasklin içeren ya da içermeyen kombine kemoterapi uygulanabilir (17). Prognoz oldukça değişkendir; ortalama yaşam süresi 2 yıldır, 1 ay ile 11 yıl arasında değişmektedir (1,17).

Kaynaklar

- Whaner-Roedler DL. Heavy chain diseases. *Best Pract and Res Clin Haem* 2005;18:729-746.
- Al-Saalen T, Al-Mondhiry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. *Blood* 2005;105:2274-2280.
- Tracy PP, Kyle RA, Leitch JM. Alpha heavy-chain disease presenting as goiter. *Am J Clin Pathol* 1984;82:336-339.
- Rambaud JC, Galian A, Matuchansky C, Danon F, Preud'Homme JL, Brouet JC, Seligmann M. Natural history of alpha-chain disease and the so called Mediterenanean lymphoma. *Recent Results Cancer Res* 1978;64:271-276.
- Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Hum pathol* 1994;25:1020-1029.
- Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P, Suarez F, Bengoufa D, Feuillard J, Lavergne A, Gordon JL, Berche P, Guillevin L, Lortholary O. Immunoproliferative small intestinal disease associated with campylobacter jejuni. *N Engl J Med* 2004;350:239-248.
- Dutta U, Udawat H, Noor MT, Sidhu GS, Kochhar R, Vaiphei K, Singh K. Regression of immunoproliferative small intestinal disease after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastrointest Cancer* 2010;41:212-215. doi: 10.1007/s12029-010-9138-z.
- Zamir A, Parasher G, Moukarzel AA, Guarini L, Zeien L, Feldman F. Immunoproliferative small intestinal disease in a 16-year-old boy presenting as severe malabsorbtion with excellent response to tetracycline treatment. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:85-89.
- Akbulut H, Soykan I, Yakaryilmaz F, Icii F, Aksoy F, Haznedaroglu S, Yildirim S. Five-year results of the treatment of 23 patients with Immunoproliferative small intestinal disease: a Turkish experience. *Cancer* 1997;80:8-14.
- Wahner-Rodler DL, Witzig TE, Loehrer LL, Kyle RA. Gamma-heavy chain disease: review of 23 cases. *Medicine* 2003;82:236-250.
- Bieliauskas S, Tubbs RR, Bacon CM, Eshoa C, Foucar K, Gibson SE, Kroft SH, Sohani AR, Swerdlow SH, Cook JR. Gamma heavy-chain disease: defining the spectrum of associated lymphoproliferative disorders through analysis of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36:534-543.
- Waster SM, Banks PM, Li CY. The histopathology of gamma heavy-chain disease. *Am J Clin Pathol* 1982;78:427-436.
- Seligman M, Danon F, Hurez D, Mihaesco E, Preud'homme JL. Alpha-chain disease: a new immunoglobulin abnormality. *Science* 1968;162:1396-1397.
- Fine KD, Stone MJ. Alpha-heavy chain disease, mediterenanean lymphoma and immunoproliferative small intestinal disease: a review of clinicopathological features, pathogenesis and differential diagnosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1139-1152.
- Agrawal S, Abboudi Z, Matutes E, Catovsky D. First report of fludarabine in gammaüheavy chain disease. *Br J Haematol* 1994;88:653-655.
- Inoue D, MAatsushita A, Kiuchi M, Takiuchi Y, Nagano S, Arima H, Mori M, Tabeta S, Yamashiro A, Maruoka H, Oita T, Imai Y, Takahashi T. Successful treatment of ¥-heavy chain disease with rituximab and fludarabine. *Acta Haematol* 2012;128:139-143.
- Wahner-Roedler DL, Kyle RA. Muüheavy chain disease: presentation as a benign monoclonal gammopathy. *Am J Hematol* 1992;40:56-60.