

SJÖGREN'OV SINDROM I LIMFOPROLIFERATIVNE BOLESTI

SJÖGREN'S SYNDROME AND LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Joško Mitrović, Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Joško Mitrović, dr.med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb.
e-mail: josko.mitrovic@kdb.hr

Zaprimljeno: 10. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

Sažetak

Sjögrenov sindrom (SS) kronična je autoimunosna bolest kod koje limfocitna infiltracija dovodi do oštećenja egzokrinih žlijezda, ponajprije suznih i pljuvačnih, što uzrokuje suhoću očiju i usta. Bolesnici sa SS-om imaju povećan rizik za razvoj limfoproliferativnih bolesti. Ne-Hodgkinov limfom (NHL) najteža je komplikacija i uzročnik je veće smrtnosti u bolesnika sa SS-om. Razvoj iz benigne limfocitne infiltracije do malignog NHL-a dugotrajan je i složen proces. Kronična upala i stimulacija B-limfocita,

citokinska aktivacija i onkogeni mehanizmi uz prisutne prediktivne rizične čimbenike mogu dovesti do nastanka limfoma. Najučestaliji tip NHL-a su limfomi marginalne zone vezani za sluznice – MALT (engl. *mucosa associated lymphoid tissue*), a u većini slučajeva zahvaćene su žlijezde slinovnice.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, žlijezde slinovnice, limfoproliferativne bolesti, limfom, ne-Hodgkinov

Abstract

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic systemic autoimmune disease characterized by a lymphocytic infiltration and progressive destruction of exocrine glands, in particular the lacrimal and salivary glands, leading to ocular and oral dryness. Patients with SS have a higher risk for development of lymphoproliferative disorders. Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is the most serious complication and carries a high risk of mortality in patients with SS. The evolution from benign lymphocytic infiltration to malignant NHL is a multi-step process. The chronic inflammation and

excessive stimulation of B cells, cytokine activation, and oncogenic events with the presence of predictive risks factors may lead to the development of lymphoma. The most frequent type of NHL is marginal zone lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), affecting the salivary glands in the majority of cases.

Keywords: Sjögren's syndrome, salivary glands, lymphoproliferative disorders, lymphoma, non-Hodgkin

Uvod

Sjögrenov sindrom (SS) kronična je autoimunosna bolest kod koje limfoplazmocitna infiltracija egzokrinih žlijezda dovodi do tkivnog oštećenja i uzrokuje suhi ili „sicca“ sindrom. Najčešće su zahvaćene žlijezde slinovnice i suzne žlijezde, što uzrokuje suhoću usne šupljine (kserostomija) i očiju (kseroftalmija). Oštećenje ostalih žlijezda s vanjskim izlučivanjem može dovesti do suhoće rodnice i kože, ponavljajućih traheitisa, bronhitisa i infekcija mokraćnog sustava. Mogu biti zahvaćeni i drugi sustavi i organi: koža, zglobovi, mišići, središnji i periferni živčani sustav, pluća, srce, bubreg, gastrointestinalni, endokrinološki i

hematopoetski sustav. SS dijelimo na primarni (pSS) koji nije udružen s drugim bolestima i sekundarni (sSS) koji se javlja uz druge autoimunosne bolesti, primjerice sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis, primarnu bilijarnu cirozu, Hashimotov tireoiditis i sistemsku sklerozu (1-4). Prevalencija SS-a u općoj populaciji je od 0,1 do 4,8 % i bolest je devet puta češća u žena (1). Većinom se javlja u srednjoj životnoj dobi (1).

Prije je prevladavalo mišljenje da glavnu ulogu u etiopatogenezi SS-a imaju T limfociti, no posljednjih godina sve veći broj istraživača vodeću ulogu pripisuje B

limfocitima i aktiviranim epitelnim stanicama žlijezda slinovnica (2,4). Reaktivna limfocitna infiltracija i promjene na epitelnim stanicama mogu uzrokovati strukturne promjene unutar žljezdanog tkiva i nastanak limfoepitelijalnog oštećenja, odnosno limfoepitelijalnog sijaloadenitisa koji ima visok rizik za transformaciju u limfoproliferativne bolesti (3,4). Bolesnici sa SS-om imaju znatno veći rizik za nastanak ne-Hodgkinova limfoma (NHL) (4-13). Češća je i prisutnost cirkulirajućih monoklonskih imunoglobulina, slobodnih lakih lanaca i miješane krioglobulinemije (2). Opisani su pojedinačni bolesnici s Hodgkinovim limfom, akutnom leukemijom i multiplim mijelomom. Riječ je o malom broju bolesnika pa se povezanost ovih bolesti i SS-a ne može potvrditi (5). U bolesnika sa SS-om moguć je razvoj i karcinoma (5), ali taj je rizik znatno manji u usporedbi s drugim autoimunskim bolestima, primjerice kod polimiozitisa i dermatomiozitisa (6).

Rizik od razvoja limfoma

Davne 1963. godine Talan i Bunim prvi su opisali povećan rizik od razvoja limfoma u bolesnika sa SS-om (7). Kassan i suradnici 1978. potvrdili su da je NHL teška komplikacija SS-a. Tijekom osmogodišnjeg praćenja 136 bolesnica s primarnim i sekundarnim SS-om sedam bolesnica (5 %) razvilo je limfom, što je odgovaralo 44 puta većem riziku u odnosu na opće stanovništvo (8).

Nakon toga uslijedila su istraživanja koja su pokazala da je učestalost nastanka limfoma u bolesnika s pSS-om bila između 4 i 6 % (9), ali je relativni rizik za limfom bio niži u odnosu na izvorne Kassanove podatke (10-13). Kako bi isključili utjecaj drugih autoimunskih oboljenja, većina autora proučavala je rizik od nastanka limfoma u bolesnika s pSS-om, koji se u odnosu na opće stanovništvo pokazao većim od 16 (10) do 37 puta (11), prema metaanalizama od 14 (12) do 18 puta (13) i izravno je bio povezan s duljinom trajanja SS-a, odnosno razdobljem praćenja bolesnika (13).

Razlike u rezultatima istraživanja mogu se objasniti korištenjem različitih studijskih protokola i dijagnostičkih kriterija za dijagnozu SS-a te razlikama u dobi i duljini praćenja bolesnika. Druge sistemske autoimune bolesti kao što su sistemski eritemski lupus i reumatoidni artritis također su povezane s većim rizikom od nastanka limfoma, ali taj je rizik u usporedbi s bolesnicima sa SS-om znatno niži (14,15).

Patofiziologija nastanka limfoma

Razvoj iz benigne limfocitne infiltracije, odnosno limfoepitelijalnog sijaloadenitisa prisutnih kod SS-a do malignog limfoma dugotrajan je proces koji u podlozi ima različite patofiziološke mehanizme. Kronična upala, pojačana aktivacija T i B limfocita, lučenje citokina, onkogeni i kromosomske anomalije mogu uzrokovati prijelaz iz B poliklonske proliferacije u monoklonsku proliferaciju i razvoj limfoma.

Većina autora smatra da pokretačku ulogu transformacije SS-a u NHL ima kronični upalni proces u kojem egzogeni i endogeni antigeni potiču bujanje limfocita i uzrokuju promjene na epitelnim stanicama žlijezda slinovnica, što povećava rizik maligne transformacije (1-4). Tijekom upalnog procesa pojačana je aktivnost T limfocita (ponajprije pomagačkih CD4 + limfocita) koji

djeluju na aktivaciju B limfocita izravnom interakcijom membranskih biljega CD40-CD40L ili lučenjem citokina i kemokina. Aktivirane pomagačke Th1 stanice pojačano luče interferon-1 (IFN-1) (2, 16) koji uzrokuje proizvodnju pokretača B stanične proliferacije, odnosno B limfocitnog stimulatora BAFF-a (od engl. *B-cell activating factor*), sinonim je BlyS (od engl. *B-lymphocyte stimulator*) (2-4). Bolesnici sa SS-om imaju povišene serumske i žljezdane razine BAFF-a koji djeluje na povećanu aktivaciju, dulje preživljenje i pojačano bujanje B limfocita te uzrokuje stvaranje reumatoidnog faktora (RF) i protutijela SS-A (Ro) i SS-B (La) (2-4). Ovakve promjene unutar žlijezda slinovnica mogu dovesti do nastanka struktura sličnim germinalnim centrima i tako povećati rizik od razvoja limfoma (17).

U bolesnika sa SS-om povišene su serumske i tkivne razine citokina Flt-3L (od engl. *FMS-like tyrosine kinase 3 ligand*) koji aktivira hematopoetske perkursore B limfocita i može uzrokovati nastanak nezrelih i nediferenciranih stanica. Istraživanja su pokazala da su serumske razine Flt-3L izravno povezane s aktivnošću SS-a i pozitivan su prediktor rizika za razvoj limfoma (3, 18). Važnu ulogu u procesu maligne transformacije mogao bi imati i kemokin CXCL 12 (od engl. *Chemokine ligand* 12), koji je u bolesnika sa SS-om u zonama maligne limfocitne infiltracije duktalnog epitela žlijezda slinovnica pronađen u većim koncentracijama (19).

Osim stanične i citokinske aktivacije u procesu nastanka limfoma važnu ulogu imaju somatske mutacije, onkogeni i kromosomske anomalije, a vjerojatna je i uloga virusnih infekcija.

U žlijezdama slinovnicama oboljelih od SS-a i limfoma nađen je veći broj limfocita B koji izražavaju mutirane gene varijabilne zone teškog lanca imunoglobulina (20). Ovakve mutacije mogu uzrokovati nastanak specifičnih B stanica koje imaju pojačano bujanje, odnosno smanjenu apoptozu, a moguć je nastanak potencijalno malignih zona sličnim germinalnim centrima (17, 20, 21). Od onkogenih mehanizama i kromosomskih anomalija valja izdvojiti kromosomsku translokaciju t (14;18)(q32;q21) koja premješta apoptotski regulatorni onkogen Bcl-2 (od eng. *B-cell lymphoma* 2) pod kontrolu promotorske regije za teške lance imunoglobulina IgH na kromosomu 14. Ovakve promjene dovode do hiperprodukcije Bcl-2 genskog produkta, proteina unutarnje membrane mitohondrija koji blokira apoptozu limfocita (22). Važnu ulogu u procesu maligne limfomatozne transformacije u bolesnika sa SS-om ima i gen p53 koji spada u skupinu tumor supresorskih gena, a bitan je u kontroli staničnog ciklusa i održavanju genske stabilnosti. Gubitak tumor supresorske aktivnosti (delecija ili mutacija gena p53) rezultira nekontroliranim rastom tumorskih stanica (2,23).

Smanjena aktivnost p53 antionkogeno povezana je s razvojem limfoma niskog stupnja malignosti, dok je kompletan gubitak funkcije p53 povezan s transformacijom u limfom visokog stupnja malignosti (23).

Važnost u transformaciji, odnosno nastanku limfoma visokog stupnja malignosti, mogu imati i drugi čimbenici kao što su amplifikacija Bcl-2 i apoptotskog onkogeno c-MYC (od engl. *myelocytomatosis viral oncogene homolog*), translokacije t (14,18) i kromosomske anomalije kao što su trisomija 3 i 18 (2).

Velik broj autora istraživao je ulogu virusa u patogenezi limfoma u bolesnika sa SS-om. Poznato je da su virusi poput herpes virusa 6, citomegalovirusa, Epstein-Barrova virusa, humanoga T limfotropnog virusa tipa 1, virusa humane imunodeficijencije, humanog retrovirusa 5 i coxsackiae virusa 6 bitni čimbenici u patogenezi pSS-a (24). Uloga virusa u patogenezi limfoma u oboljelih od SS-a nije još potpuno razjašnjena. Smatralo se da virusi nemaju ulogu u nastanku limfoma kod SS-a (25), ali u novijim istraživanjima opisana je povezanost limfoma u bolesnika sa SS-om i infekcija humanim herpes virusima (26) i virusom hepatitisa C (27).

Prediktivni rizični čimbenici za razvoj limfoma

Prediktivni rizični čimbenici za razvoj limfoma u bolesnika sa SS-om mogu se podijeliti na kliničke i laboratorijske (13, 28). Kassan i suradnici 1978. kao prve kliničke prediktore naveli su uvećane parotidne žlijezde, splenomegaliju i perifernu limfadenopatiju (8). Potom su opisani i drugi rizični čimbenici za razvoj limfoma kao što su prisutnost palpabilne purpura (10, 29, 30), kožnog vaskulitisa (9, 10), periferne polineuropatije (9), pojava ulceracija na nogama (31), trajnih subfebriliteta (9) i trajanje bolesti (28).

Laboratorijski prediktori za razvoj limfoma su: krioglobulinemija (najčešće miješana monoklonska) (29), niske vrijednosti C3 i C4 komponente komplementa (10, 28-30, 32), prisutnost monoklonskih imunoglobulina, povišene vrijednosti $\beta 2$ mikroglobulina, visoke vrijednosti RF, odnosno negativizacija prethodno pozitivnog titra (13, 28), anemija (9), limfopenija (9, 10), snižene vrijednosti CD4 limfocita i smanjen omjer CD4/CD8 limfocita (10).

Od ostalih prediktivnih rizičnih čimbenika valja izdvojiti prisustvo perifernih CD 27 obilježenih limfocita B (33), povišene serumske razine Flt-3L (18), nastanak ektopičnih zona sličnih germinalnim centrima unutar žlijezda slinovnica (17). Nedavna istraživanja pokazala su da niske serumske razine vitamina D mogu povećati rizik od razvoja teških komplikacija u bolesnika sa SS-om kao što su limfom i periferna neuropatija (34).

Prema rezultatima metaanaliza najučestaliji prediktori za razvoj limfoma su periferna limfadenopatija, uvećane parotide, palpabilna purpura, krioglobulinemija i niske vrijednosti C4 komponente komplementa. Istodobna prisutnost više kliničkih ili laboratorijskih prediktora zajedno dodatno povećava rizik razvoja limfoma (13).

Neki autori predložili su podjelu oboljelih od SS-a u tip 1 i tip 2, odnosno na bolesnike s niskim i visokim rizikom za razvoj limfoma. Prva skupina obuhvaćala bi oko 80 % bolesnika s lakšim oblikom SS-a kod kojih nije istodobno prisutna palpabilna purpura i niske vrijednosti C4 komponente komplementa, dok bi druga skupina uključivala oko 20 % bolesnika koji imaju prisutnost oba spomenuta prediktora (30).

Patohistološka i klinička obilježja limfoma

Najčešći oblik limfoma u bolesnika sa SS-om je B stanični NHL niskoga do srednjeg stupnja malignosti. Većina spada u skupinu limfoma marginalne zone koji obuhvaćaju limfoidne tumore povezane s sluznicom, takozvane MALT limfome (od engl. *mucosa associated lymphoid tissue*) i nodalni B stanični limfom marginalne zone-NMZL (od engl. *nodal marginal zone lymphoma*) (9, 10,

25, 35). Ove dvije vrste limfoma imaju dovoljno morfoloških, imunofenotipskih i kliničkih podudarnosti te se mogu smatrati dvjema morfološkim manifestacijama istoga neoplastičnog procesa (9). Neoplastične stanice rubne zone najčešće zadržavaju obilježja njihovih prirodnih perkursora, što objašnjava različitu raspodjelu limfoma ovog tipa. Neki su lokalizirani u ekstranodalnim sijelima, drugi primarno zahvaćaju limfne čvorove, a oko 25 % MALT limfoma razvija nodalne metastaze koje se morfološki ne razlikuju od NMZL s monocitoidnim B stanicama (9).

MALT limfomi najčešći su tip NHL-a u bolesnika sa SS-om. Većinom je riječ o ekstranodalnim indolentnim limfomima u žlijezdama slinovnicama, ali moguće i u nazofaringsu, želudcu, štitnjači, plućima, bubregu, oku. Limfni čvorovi zahvaćeni su kod oko 30 % bolesnika, a koštana srž i slezena vrlo rijetko. Moguća je i zahvaćenost više ekstranodalnih sijela istodobno (35). Klinički se MALT limfomi očituju bezbolnim oteklinama žlijezda slinovnica (najčešće parotida). Bolesnici su dobrog općeg stanja, a prisustvo B simptoma (febrilitet, noćno znojenje, gubitak tjelesne težine) je rijetko. Serumske vrijednosti laktat dehidrogenaze (LDH) i $\beta 2$ mikroglobulina većinom su uredne (2, 9). Osim limfoma rubne zone bolesnici sa SS-om mogu razviti i druge oblike NHL-a kao što su difuzni velikostanični B limfom-DLBCL (od engl. *diffuse large B-cell lymphoma*), folikularni limfom, Waldenstromovu makroglobulinemiju i druge (5, 10, 25, 35). MALT i NMZL najčešće su niskoga do srednjeg stupnja malignosti, dok je DLBCL većinom visokog stupnja malignosti i često nastaje transformacijom iz MALT limfoma (35).

Prognoza i liječenje limfoma

Limfom je glavni i vjerojatno jedini uzrok visoke stope smrtnosti u bolesnika sa pSS-om koja je od 3 (35) do 8 puta (36) veća u odnosu na opće stanovništvo. Na preživljenje bolesnika s limfomom i SS-om utječu brojni čimbenici. Negativni prognostički čimbenici kao i kod ostalih oblika limfoma su visoka životna dob, loše opće stanje, povišena serumska razina LDH, ekstranodalno sijelo, vrsta zloćudnih stanica, prisutnost B simptoma i veličina tumora (9). U bolesnika sa SS-om postoji izravna povezanost između aktivnosti autoimune bolesti i loše prognoze, odnosno ishoda limfoma (37).

Prema istraživanjima petogodišnja stopa preživljenja u bolesnika sa SS-om i NHL-om iznosi oko 90 %, najveća je u bolesnika s MALT limfomom (94%), u bolesnika s NMZL iznosi 87 %, a u bolesnika s DLBCL 75 % (37). Preživljenje bez pojave događaja iznosi oko 86 % za MALT limfome, 62 % za NMZL te 50 % za DLBCL (37). Liječenje limfoma u bolesnika sa SS-om zasniva se na primjeni kemoterapeutika po protokolu CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i oralni prednizolon) ili protokolu CVP (ciklofosamid, vinkristin i prednizon) (35,38). Primjena rituksimaba (RTX), monoklonskog protutijela na CD20 B limfocite pokazao je obećavajuće rezultate u liječenju limfoma u bolesnika sa pSS-om (2, 35, 39). Monoterapija s RTX pokazala se djelotvornom kod ranoga i lokaliziranog MALT limfoma (35). Kombinacija RTX i tradicionalnih kemoterapeutika pokazala se djelotvornom uz dobru podnošljivost u bolesnika s pSS-om i agresivnim B staničnim limfomom (40).

Obećavajući je način liječenja primjena anticitokinskih lijekova kao, primjerice, belimumaba, monoklonskog protutijela na BAFF/BlyS, posebice u kombinaciji s drugim lijekovima u liječenju bolesnika sa SS-om i limfomom (41).

Zaključak

U bolesnika sa SS-om potrebne su redovite kontrole kliničkog statusa i laboratorijskih parametara kako bi se što prije ustanovila limfoproliferativna bolest, ponajprije

NHL, koji je u ovih bolesnika glavni uzrok smrtnosti. Posebnu pozornost treba usmjeriti na prisutnost rizičnih čimbenika za nastanak malignih limfoma: periferne limfadenopatije, uvećanih parotida, palpabilne purpore, miješane krioglobulinemije i niskih vrijednosti C4 komponente komplementa. Spoznavanje patofizioloških mehanizama i važnosti citokinskih, onkogenih i kromosomskih anomalija otvara mogućnost za razvoj i primjenu novih lijekova, a time i bolju prognozu ovih bolesnika.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

Literatura

1. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I i sur. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med.* 2013 Apr 4;11:93. doi:10.1186/1741-7015-11-93.
2. Dong L, Chen Y, Masaki Y, Okazaki T, Umehara H. Possible Mechanisms of Lymphoma Development in Sjögren's Syndrome. *Curr Immunol Rev.* 2013;9(1):13-22.
3. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobón GJ, Pers JO, Jousse-Joulin S, Saraux B. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Autoimmun.* 2012;39(3):161-7.
4. Youinou P1, Devauchelle-Pensec V, Pers JO. Significance of B cells and B cell clonality in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2605-10.
5. Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence of cancer in a nationwide population cohort of 7852 patients with primary Sjogren's syndrome in Taiwan. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):524-7.
6. Morović-Vergles J, Mitrović J. Pathogenesis of polymyositis and dermatomyositis. *Reumatizam.* 2012;59(2):23-6.
7. Talan N, Bunim JJ. The development of malignant lymphoma in the course of sjogren's syndrome. *Am.J.Med.* 1964;36:529-40.
8. Kassin SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM i sur. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89(6):888-92.
9. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42(8):1765-72.
10. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):796-803. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Møller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(8):1012-5.
12. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1151-6.
13. Nishishinya MB, Pereda CA, Muñoz-Fernández S i sur. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2015;35(1):17-26.
14. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M i sur. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 2008;111(8):4029-38.
15. Pukšić S, Morović-Vergles J. Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatizam.* 2014;61(2):31-6.
16. Mackay IR, Rose NR. Autoimmunity and lymphoma: tribulations of B cells. *Nat Immunol.* 2001;2(9):793-5.
17. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E i sur. Lymphoid organization in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1363-8.
18. Tobón GJ, Renaudineau Y, Hillion S i sur. The Fms-like tyrosine kinase 3 ligand, a mediator of B cell survival, is also a marker of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3447-56.
19. Barone F, Bombardieri M, Rosado MM i sur. CXCL13, CCL21, and CXCL12 expression in salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and MALT lymphoma: association with reactive and malignant areas of lymphoid organization. *J Immunol.* 2008;180(7):5130-40.
20. Dörner T, Hansen A, Jacobi A, Lipsky PE. Immunoglobulin repertoire analysis provides new insights into the immunopathogenesis of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2002;1(3):119-24.
21. Zuckerman NS, Hazanov H, Barak M i sur. Somatic hypermutation and antigen-driven selection of B cells are altered in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2010;35(4):325-35.
22. Sugai S, Saito I, Masaki Y i sur. Rearrangement of the rheumatoid factor-related germline gene Vg and bcl-2 expression in lymphoproliferative disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994;72(2):181-6.
23. Tapinos NI, Polihronis M, Moutsopoulos HM. Lymphoma development in Sjögren's syndrome: novel p53 mutations. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1466-72.
24. Igoe A, Scofield RH. Autoimmunity and infection in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(4):480-7.
25. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J i sur. Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood.* 1997;90(2):766-75.
26. Klussmann JP, Wagner M, Guntinas-Lichius O, Müller A. Detection of HHV-8 sequences and antigens in a MALT lymphoma associated with Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(4):243-5.
27. Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S i sur. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):161-70.

28. Baldini C, Pepe P, Luciano N i sur. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2012;39(4):804-8.
29. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29(5):296-304.
30. Ioannidis JP1, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):741-7.
31. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28(2):80-7.
32. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1359-62.
33. Hansen A, Odendahl M, Reiter K i sur. Diminished peripheral blood memory B cells and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2160-71.
34. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG i sur. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2012;39(3):234-9.
35. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):1-9.
36. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1262-9.
37. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP i sur. Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One*. 2015 Feb 27;10(2):e0116189. doi: 10.1371/journal.pone.0116189.
38. Marcus R, Imrie K, Belch A i sur. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417-23.
39. Meiners PM, Vissink A, Kallenberg CG, Kroese FG, Bootsma H. Treatment of primary Sjögren's syndrome with anti-CD20 therapy (rituximab). A feasible approach or just a starting point? *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(10):1381-94.
40. Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjögren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(8):1050-3.
41. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S i sur. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4):490-4.