

SINDROME DI SJÖGREN E LINFOMA

Prof. Salvatore De Vita

Clinica di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine

E' utile considerare la linfomagenesi nella sindrome di Sjögren (SS) insieme alla linfomagenesi nella sindrome crioglobulinemica (SC), artrite reumatoide (AR) e lupus eritematoso sistemico (LES). Sono queste le quattro malattie reumatiche che predispongono al linfoma, che si può osservare sino al 5-10% dei pazienti con SS e SC (1-3), mentre il rischio in pazienti con AR e LES è notevolmente più basso (2-5 volte la popolazione generale) (1-4). Si tratta in genere di linfomi non Hodgkin a cellule B, ma in AR e LES non è raro anche il riscontro di linfoma di Hodgkin (1).

Lo studio della linfomagenesi nella SS, che interessa in genere primariamente e origina dal tessuto MALT (mucosa associated lymphoid tissue), può poi portare alla migliore comprensione degli eventi biologici chiave dell'infiltrazione infiammatoria cronica e disfunzione ghiandolare, e quindi della patogenesi della SS stessa (5). Infine, la comprensione della patogenesi della SS, per le peculiarità di questa patologia, è rilevante per la comprensione di altre malattie autoimmuni (6). Ecco quindi la valenza della linfoproliferazione in SS per studio dell'autoimmunità in generale, ed in particolare in patologie caratterizzate da espansione B cellulare con possibile espansione di cloni fattore reumatoide (FR)-positivi, quali AR, LES ed ovviamente SC, con particolare riguardo per le forme non relate ad infezione da virus dell'epatite C (HCV) in quest'ultima (1-6). La linfomagenesi gastrica e delle ghiandole lacrimali ha fornito spunti importanti per la comprensione della linfomagenesi nella SS (7). Lo stesso dicasi per la linfomagenesi in corso di SC (8): in questo caso il trigger antigenico è spesso noto (il virus dell'epatite C - HCV), con la possibilità inoltre di una terapia selettiva contro di esso, con farmaci antivirali. Ciò rende possibile capire in che misura l'infiammazione cronica e la linfoproliferazione sono ancora dipendenti dall'infezione cronica, con ovvie implicazioni terapeutiche. In proposito, è importante la caratterizzazione dei casi di linfoma in pazienti con SS e HCV-positivi, che però sono una minoranza dei casi (2;6;9).

Lo studio della linfomagenesi nella SC HCV-relata ha permesso di studiare i meccanismi biologici con cui un'infezione cronica virale può innescare infiammazione MALT ed espansione B cellulare (es. salivare e gastrica) e il possibile successivo sviluppo di linfoma (2). Cellule B FR-positive potrebbero essere stimulate non solo da vari immunocomplessi, ma dallo stesso virus HCV tramite il B cell receptor o altre molecole di superficie della cellula B (5;8). E' importante quindi il ruolo del trigger antigenico locale (HCV è ad esempio anche un virus con tropismo salivare e gastrico), ed inoltre di fattori locali che favoriscono la proliferazione B, quali IL-6, IL-10 e più recentemente BlyS/BAFF (10). L'infezione virale può rappresentare un evento patogenetico precoce anche per aumentare l'espressione di tali fattori di crescita, quale ad esempio BAFF: infatti sia pazienti HCV-positivi senza crioglobulinemia sia pazienti con SC presentano BAFF più elevato rispetto alla popolazione generale (11). Il BAFF è poi incrementato in diversi pazienti con SS.

Da un punto di vista pratico è importante identificare i pazienti con SS e rischio di linfoma più elevato: questi sono soprattutto i pazienti con crioglobulinemia mista e/o tumefazione persistente delle ghiandole salivari maggiori (parotidi e/o sottomandibolari), in particolare laddove lo studio patologico e molecolare dimostrasse una scialoadenite mioepiteliale (MESA) con lesione linfoproliferativa, non-neoplastica, ed espansione B monoclonale persistente (5). E' quindi cruciale una caratterizzazione estesa clinico-patologica e molecolare del paziente a rischio, ed un adeguato follow-up, meglio se presso Centri specializzati nei pazienti a rischio più elevato. Il nostro Centro da tempo segue pazienti con questa problematica, e tutti i pazienti con tumefazione parotideica persistente (> 2 mesi) vengono sottoposti a biopsia parotideica per meglio definire il rischio.

Lo studio della linfomagenesi in AR evidenzia poi il ruolo della cronica attività di malattia nell'aumentare il rischio di linfoma (1;12). Per ridurre il rischio di linfoma in AR e anche nella SS è necessario quindi, come intuibile, spegnere l'infiammazione cronica che caratterizza queste malattie. Verosimilmente anche fattori genetici predispongono al linfoma, ed esistono dati recenti sui polimorfismi della fibronectina nella SC che rinforzano tale ipotesi (13).

Da un punto di vista terapeutico, infine, il linfoma in SS si cura in generale come il linfoma nella popolazione generale (14). Terapie anche aggressive per il linfoma, incluso il trapianto di midollo, non sono però in grado di spegnere la SS (15). Anche in questo caso lo studio della linfomagenesi fornisce quindi una informazione importante: per curare la SS bisognerà identificare e trattare selettivamente gli eventi patogenetici chiave e non agire in maniera aspecifica. La possibile reversibilità, almeno morfologica, di alcuni linfomi MALT associati ad infezione cronica locale lasciano sperare che in effetti la SS sia potenzialmente ben curabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 129-34.
2. Ramos-Casals M, La Civita L, De Vita S et al. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2007; 57(1): 161-70.
3. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 796-803.
4. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2337-44.
5. De Vita S, De Marchi G, Sacco S et al. Preliminary Classification of Nonmalignant B Cell Proliferation in Sjögren's Syndrome: Perspectives on Pathobiology and Treatment Based on an Integrated Clinico-Pathologic and Molecular Study Approach. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*; 2001; 27(4): 757-66.
6. De Vita S, Damato R, De Marchi G et al. True Primary Sjögren's Syndrome in a Subset of Patients with Hepatitis C Infection: A Model to Link Chronic Infection to Chronic Sialadenitis. *IMAJ* 2002; 4: 1101-05.
7. Sorrentino D, Ferraccioli GF, Labombarda A et al. *Helicobacter pylori*, gastric MALT and B-cell clonality. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 Suppl 14: S51-4.
8. De Re V, Sansonno D, Simula MP et al. HCV-NS3 and IgG-Fc crossreactive IgM in patients with type II mixed cryoglobulinemia and B-cell clonal proliferations. *Leukemia*. 2006 Jun; 20(6): 1145-54.
9. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S et al. Sjögren's syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)*; 2005; 84(2): 81-9.
10. Groom J, Kalled SL, Cutler AH et al. Association of BAFF/BlyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 2002; 109: 59-68.
11. Fabris M, Quartuccio L, Sacco S et al. B-Lymphocyte stimulator (BLyS) up-regulation in mixed cryoglobulinaemia syndrome and hepatitis-C virus infection. *Rheumatology (Oxford)*; 2007; 46(1): 37-43.
12. Baeklund E, Iliadou A, Askling J et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(3): 692-701.
13. Fabris M, Quartuccio L, De Re V et al. Fibronectin gene polymorphisms are associated with the development of B-cell lymphoma in type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Rheum Dis*. 2007 May 25; (Epub ahead of print).
14. Voulgarelis M, Giannouli S, Tzioufas AG et al. Long term remission of Sjögren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(8): 1033-7.
15. Ferraccioli GF, Damato R, De Vita S et al. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in a patient with Sjögren's syndrome and lung MALT lymphoma cured lymphoma not the autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(2): 174-6.