

## ПЪРВИЧЕН СИНДРОМ НА SJÖGREN И РИСК ЗА РАЗВИТИЕ НА ЛИМФОМИ

М. Панчовска

Медицински колеж, Медицински университет – Пловдив

**Резюме.** *Първичният синдром на Sjögren бележи в своя ход повишен риск за развитие на лимфоми. Съпоставен с риска спрямо здравата популация, този риск може да достигне 44 пъти по-висока честота. Относително спокойното протичане на болестта може да претърпи „пречупване“ в клиничната картина, което да се изрази в разгръщане на проявите на малигнен лимфом. Налични са обаче (с различни давност) клинични и лабораторни отклонения, които със сумирането си във времето скъсяват пътя към малигнената лимфопрлиферация. Обособяването на групи пациенти с повишен риск за развитие на лимфом и проследяването им е в основата на персонализирания подход при болните от синдром на Sjögren.*

**Ключови думи:** първичен синдром на Sjögren, риск за лимфоми

Първичният синдром на Sjögren е системно аутоимунно заболяване с многообразни клинични прояви – от сух синдром (ксеростомия и ксерофталмия) до тежки системни поражения. Болестта в своето протичане бележи следните особености:

1. Влошено качество на живот
2. Скъсена преживяемост
3. Повишен риск от развитие на онкологични заболявания – солидни тумори и хемобластози
4. Повишен риск за развитие на неходжкинови лимфоми (НХЛ) – 7 пъти по-често спрямо болните с вторичен синдром на Sjögren при системен еритематоден лупус, 4 пъти по-често при съпътстващ ревматоиден артрит и 10 пъти по-често спрямо здравите лица.

Ключова роля за развитие на лимфоми играе постоянната стимулация на В-клетките от аутоантитела и екзогенно от различни инфекциозни фактори. Състоянието на хиперстимулация на В-клетките е водеща причина за възникването на патологичен клетъчен клон и развитие на малигнена лимфопрлиферация [1].

Степента на риск относно развитие на лимфоми се изчислява чрез стандартизиран коефициент на заболяемост (СКЗ), който представлява съотношението между случаите на лимфом при първичен синдром на Sjögren и очаквания брой случаи в общата популация.

За първи път през 1978 г. S.S. Kassan et al. разглеждат наличието на взаимовръзката между първичните форми на болестта и развитието на лимфоми [2]. По-късно се доказва, че развитието на НХЛ при първичен синдром на Sjögren е с 44,4

пъти по-висока честота в САЩ, а развитието на НХЛ при SSj и ревматоиден артрит показва 42,9 по-голяма честота по данни за САЩ.

Осъществени са значим брой изследвания, които анализират степента на риск за развитие на лимфоми при първичен синдром на Sjögren. Поради различния дизайн на клиничните изследвания са получени и разнопосочни резултати [3].

Стандартизираният коефициент на заболяемост през последните години обаче се колебае от 10,5 до 48,1 – отношение има и промяната в МКБ кодовете на болестите.

Лимфомите са основният тип неоплазии при болните с първичен синдром на Sjögren, като са представяни в различни класификации, с осъществявани ревизии и осъвременяване през годините.

Според СЗО основните типове лимфоми са В-клетъчен и Т/NK-клетъчен тип.

Клиничните прояви варират съобразно хистологичния вариант и органното засягане.

Според протичането си лимфомите се определят като:

1. Индолентни (MALT лимфом, фоликуларен тип лимфоми, хронична лимфолевкоза, лимфоми от маргиналната зона на слезката).

2. Агресивни (дифузен В-клетъчен тип, Бъркитов тип лимфом, остра лимфобластна левкоза и повечето от Т-клетъчен тип с характерните системни симптоми).

При първичен синдром на Sjögren преобладават В-клетъчен тип лимфоми. Метаанализът на 22 клинични изследвания установява, че от 598 болни, диагностицирани с лимфом, само 2% са развили Т-клетъчен тип лимфоми.

В 90% от случаите се касае за един от следните типове лимфоми:

1. MALT
2. Дифузен В-тип едроклетъчен лимфом
3. Лимфоми от маргиналната зона на слезката
4. Миелом – при моноклонална гамапатия
5. Не-В-клетъчни хемопатии – болест на Hodgkin, Т-клетъчен тип лимфом.

MALT лимфомите преобладават и заемат до 63% от хемопатиите при първичен синдром на Sjögren (най-честата локализация е в паротидните жлези) [4].

MALT лимфомите обичайно имат една локализация, но съществуват мултифокални форми с едновременно засягане на стомах, кожа и други органи.

Поради факта че MALT лимфомите в 20% от случаите може да имат повече от една екстранодална локализация, е необходимо винаги да се осъществява комплексно изследване с няколко образни метода (КАТ, ЯМР).

При 10% от заболялите при диагностициране на лимфома прогнозата е сериозна поради ангажиране на лимфни възли в много области, както и поради наличието на лимфомни клетки в костния мозък (левкемизация на лимфома).

MALT лимфомите могат да се трансформират в дифузен В-тип едроклетъчен лимфом [5].

MALT лимфомите са най-честият тип лимфоми при първичен синдром на Sjögren. Могат да възникнат от различни екстранодални области. Обичайно в хода на болестта съществува хронична антигенна стимулация (автоантигени, H. pylori, HCV). При различните видове на MALT лимфома съществува определена цитологична експресия (локализация в белите дробове, слюнчените жлези, щитовидна жлеза, кожа). Общо в протичането на MALT лимфомите е, че имат ма-

лък брой клинични прояви, бавен ход и добра преживяемост [6].

V. Voulgarelis et al. дават първа обстойна характеристика на лимфомите, асоциирани с първичен синдром на Sjögren – включени са в база данни от 9 европейски центъра [7]. Установява се, че при 36% от заболялите се касае за екстранодални лимфоми, при 45% – за нодални и екстранодални лимфоми, а при 18% – за нодална локализация.

Според степента на диференциране се установява, че в 70% от случаите се касае за нискодиференцирани форми. Локализацията на лимфомите при екстранодално засягане при 69% от болните е в слюнчените жлези. Лимфомът на слюнчените жлези включва по-малко от 5% от всички видове лимфоми и заема 5-10% от всички неоплазии на слюнчените жлези.

За MALT лимфомите предпочитаните локализации са слюнчените жлези и стомахът.

В хода на наблюдението е важно да се определи кои от пациентите с първичен синдром на Sjögren са с повишен риск за развитие на лимфоми. Необходим е скрининг спрямо проследяваната кохорта.

Поради хроничното антигенно дразнене и повишения риск за развитие на лимфоми е подчертано мястото на персонализираната медицина – с най-ранни диагностични и най-добри терапевтични решения при всеки пациент с първичен синдром на Sjögren, с индивидуален подход [8].

### ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ОТНОСНО РИСК ЗА РАЗВИТИЕ НА ЛИМФОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧЕН СИНДРОМ НА SJÖGREN

G. Clark et al. оценяват клиничния изход на болестта при липса на адекватна терапия, както и в хода на естественото развитие [8].

Таблица 1. Прогностични фактори и риск за развитие на лимфоми

| Прогностични фактори          | Брой изследвания N |              | Значение отношения на шансовете |                     |
|-------------------------------|--------------------|--------------|---------------------------------|---------------------|
|                               | Повишен риск       | Няма разлика | Минимално значение              | Максимално значение |
| Възраст при поставяне на Dg   | 1                  | 4            | -                               | -                   |
| Мъжки пол                     | 7                  | 2            | 1,58                            | 28,73               |
| Увеличение на паротидни жлези | 11                 | 1            | 2,84                            | 15,10               |
| Сухота в устата               | 0                  | 4            | -                               | -                   |
| Сух кератоконюнктивит         | 0                  | 3            | -                               | -                   |
| Артралгии                     | 0                  | 2            | -                               | -                   |
| Спленомегалия                 | 5                  | 1            | 3,97                            | 19,90               |
| Лимфаденопатия                | 7                  | 0            | 2,62                            | 9,70                |
| Кожна пурпура /васкулит/      | 6                  | 1            | 3,30                            | 16,30               |
| Системна активност            | 5                  | 0            | 1,07                            | 2,56                |

Таблица 2. Лабораторни тестове и риск за развитие на лимфоми

| Прогностични фактори           | Брой изследвания N |              | Значение отношения на шансовете |                     |
|--------------------------------|--------------------|--------------|---------------------------------|---------------------|
|                                | Повишен риск       | Няма разлика | Минимално значение              | Максимално значение |
| Гамапатия ↑ IgG                | 2                  | 1            | 2,54                            | 4,06                |
| CD4/CD8 < 0,8                  | 3                  | 0            | -                               | 10,92               |
| ↑ β2-микроглобулин             | 2                  | 0            | -                               | 1,90                |
| Анемия                         | 2                  | 1            | 0,89                            | 3,43                |
| Левкопения                     | 3                  | 1            | 0,51                            | 3,43                |
| Лимфопения                     | 3                  | 2            | 2,12                            | 8,70                |
| Неутропения                    | 1                  | 1            | 1,24                            | 16,47               |
| ANA                            | 0                  | 4            | 1,15                            | 8,97                |
| RF                             | 3                  | 4            | 0,94                            | 2,56                |
| Анти - Ro/La                   | 3                  | 4            | 0,66                            | 3,50                |
| ↓ C4                           | 15                 | 2            | 1,76                            | 4,50                |
| ↓ C3                           | 6                  | 2            | 3,25                            | 39,70               |
| Криоглобулинемия               | 10                 | 2            | 1,9                             | 7,66                |
| Моноклонал IgG                 | 3                  | 1            | 1,3                             | 22,30               |
| Количество огнища              | 2                  | 1            | 1,84                            | 5,70                |
| Екзотипични зародишни центрове | 1                  | 2            | 5                               | 5,80                |

Причинно-следствената връзка между прогностичните фактори и риска за развитие на лимфом трябва да се базира не на данните от ретроспективни проучвания, а основно на база на проспективни проучвания. Доказва се, че броят на прогностичните фактори за развитие на лимфом при първичен синдром на Sjögren е достатъчно голям [9].

#### Епидемиологични фактори и риск за развитие на лимфоми

Според някои ключова е ролята на възрастта при диагностициране на първичния синдром на Sjögren. При диагностициране в млада възраст по-често се развиват лимфоми. Тези данни не се подкрепят от други автори. Възрастта като фактор остава противоречив фактор спрямо вида на проучванията – ретроспективни или проспективни [9].

Относно ролята на пола за развитие на лимфоми се доказва, че при пациентите от мъжки пол лимфоми се развиват по-рано и по-често в хода на болестта – честотата при мъжете е от 3 до 28 пъти по-висока. Тези данни са в подкрепа и спрямо данните за други хемобластози: честотата на миелом при мъже спрямо при жени е 43:36, на болестта на Hodgkin – 59:16, на неходжкинови лимфоми – 18 пъти по-голям е рискът при мъже спрямо 5 пъти повишен риск при жени.

Спрямо ролята на клиничните маркери като риск за развитие на лимфоми при болните с първичен синдром на Sjögren, данните продължават да се допълват.

Въпреки мъчителния „сух синдром“ е установено, че неговата тежест не корелира с риска за

развитие на лимфоми. Системната активност на болестта и органното засягане корелират обаче със скалата ESSDAI на EULAR (ESSDAI-EULAR Sjögren's syndrome disease activity index) – индекс за определяне на болестната активност при първичен синдром на Sjögren [10].

Засягането на жлезни структури и конкретно на околоушни слюнчени жлези определя много висок риск за развитие на лимфоми. В 2/3 от случаите лимфомите възникват в паротидните жлези (MALT лимфоми).

Относно наличието на лимфаденомегалия – доказана е нейната роля, успоредно с наличието на спленомегалия. За различно дълъг период от време преди лимфомната пролиферация се регистрират увеличени лимфни възли и уголемена слезка. За лимфомите, различни от MALT, е характерна изявата на генерализирано увеличение на лимфните възли [11].

Поражението на кожата обичайно е свързано с развитие на системен васкулит, а много по-рядко се доказват лимфомни инфилтрати в кожата. Често се открива криоглобулинемия и криоглобулинемичен тип васкулит. Степента на клинична изява на васкулита зависи също от калибъра на засегнатите съдове.

По скалата ESSDAI наличието на кожен васкулит определя умерен или висок тип активност на първичния синдром на Sjögren. Изявата на кожна пурпура, със или без язви, е ключов прогностичен маркер за развитието на лимфоми.

Хипергамаглобулинемичната пурпура е свързана с поликлонална В-клетъчна активност и е с по-добра прогноза [10, 12, 13, 14].

Лабораторните маркери и рискът за развитие на лимфоми при болните с първичен синдром на Sjögren включват: В-клетъчна поликлонална хиперактивност, повишено ниво на  $\beta 2$ -микроглобулин, наличие на левкопения като чувствителен лабораторен маркер. Съчетанието на левкопения с лимфопения бележи също повишен риск за развитие на лимфоми [9].

### ИМУНОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ КАТО ПРЕДИКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА ЛИМФОМ ПРИ ПЪРВИЧЕН СИНДРОМ НА SJÖGREN

Автоантителата по литературни данни поставят спорни въпроси и отговори, определени в голяма степен от дизайна на проучването. Ролята на Ro/SS-A и La/SS-B автоантителата е част от този дългогодишен спор. В допълнение към това – нито едно проучване не идентифицира ANA в повишен титър като маркер за развитие на лимфом. През 2016 г. с дизайн на проучванията „случай-контрола“ се доказва, че Ro/SS-A и La/SS-B автоантителата са независими предиктори за развитие на неходжкинови лимфоми при болните с първичен синдром на Sjögren. Проучвания в Швеция, Испания и Норвегия не откриват обаче връзка на лимфомния риск с титъра на Ro и La автоантителата [15, 16, 17].

Криоглобулините засилват своята значимост като рисков фактор, ако са асоциирани с други отклонения – повишени нива на ревматоидните фактори, снижени C3 и C4 фракции на комплемента. Моноклоналните серумни имуноглобулини се приемат като най-силни предиктори относно развитие на лимфом при пациентите с първичен синдром на Sjögren ( $p < 0,0001$ ) [18].

Криоглобулинемията корелира с ESSDAI скалата за активност и тежест като рисков фактор за

развитие на лимфоми, асоциирана с увеличението на лимфните възли, засягането на жлезните органи и с хематологичните отклонения.

Снижението на C3 и C4 фракции на комплемента корелират както с риска за лимфом, така и с повишена смъртност. Установено е, че C4 показва по-силна достоверна зависимост спрямо риска за развитието на лимфом [18, 19].

### ПРАКТИЧЕСКИ ПОДХОД И ПРЕПОРЪКИ

Неходжкиновият тип лимфоми (НХЛ) при пациенти с автоимунни системни заболявания притежава различни характеристики спрямо НХЛ при лица без автоимунни заболявания [20, 21, 22]:

- Повишена е честотата на екстранодуларно засягане (87% от болните)
- Налице е асоциация между титъра на ANA и екстрагландуларните изяви на лимфома
- Доказана е ролята на предходната кортикостероидна терапия спрямо тежестта на лимфомното ангажиране и протичане [23, 24, 25].

Клиничната картина на първичния синдром на Sjögren при развитие на лимфом е многообразна поради влиянието на [26, 27, 28]:

1. значим брой прогностични фактори;
2. характерна хистологична картина и Socus score;
3. роля на предходната терапия за основното заболяване.

През 2016 г. е създаден синергичен модел на прогностичните фактори, според който:

1. При наличие на поне три рискови фактора има нарастване на риска за неходжкинов лимфом до 40%;
2. При наличие на седем рискови фактора рискът достига 100%;

**Таблица 3. Роля на отделните прогностични фактори за развитие на лимфоми при първичен синдром на Sjögren**

|             | Прогностичен фактор       | Степен |
|-------------|---------------------------|--------|
| Много силни | Ниски нива на C4          | 15     |
|             | Увеличени паротидни жлези | 11     |
|             | Криоглобулинемия          | 10     |
| Силни       | Лимфаденопатия            | 7      |
|             | Мъжки пол                 | 7      |
|             | Кожна пурпура / васкулит  | 6      |
|             | Ниско ниво на C3          | 6      |
|             | Спленомегалия             | 5      |
|             | Системна активност        | 5      |
| Слаби       | CD4/CD8 < 0,8             | 3      |
|             | Ниско ниво CH 50          | 3      |
|             | Левкопения                | 3      |
|             | Хипергаммаглобулинемия    | 3      |

Таблица 4. Прогностични фактори и сила на тяхната степен на значимост

|        | Прогностичен фактор         | Степен |
|--------|-----------------------------|--------|
| Слаби  | Ревматоиден фактор          | 3      |
|        | Анти Ro/La                  | 3      |
|        | ↑ $\beta$ 2-микроглобулин   | 2      |
|        | ↑ IgG                       | 2      |
|        | Анемия                      | 2      |
| Неясно | Зародишни центрове          | 1      |
|        | Неутропения                 | 1      |
|        | Focus score                 | 1      |
|        | Възраст при поставяне на Dg | 1      |
|        | Артралгии                   | 0      |
|        | Сух кератоconjunctивит      | 0      |
|        | Сухота в устата             | 0      |
|        | ANA                         | 0      |

3. При болните с първичен синдром на Sjögren и наличие на три рискови фактора рискът спрямо здрави лица за развитие на лимфом нараства 30 пъти [13].

Неходжкиновите лимфоми включват различни биологични и клинични подтипове, които са свързани с активността на първичния синдром на Sjögren, съпътстваща HCV инфекция, фамилна анамнеза за бластна левкоза, миелом, тютюнопушене, злоупотреба с алкохол.

Медикаментозното лечение и рискът за развитие на лимфоми при пациенти с първичен синдром на Sjögren са свързани с активността на самото автоимунно заболяване, процесите на лимфомагеназа, със страничните ефекти на имunosупресивната и биологичната терапия [14, 29, 30].

Съвременната анти-В-клетъчна терапия с очакваните ползи относно активността на болестта потенциално би могла да предотвратява развитието на лимфоми и това определя извест-

ния контрол спрямо малигнената лимфопролиферация [14].

**РИСК ЗА РАЗВИТИЕ НА ЛИМФОМИ ПРИ ВТОРИЧНИТЕ ФОРМИ НА БОЛЕСТТА**

Вторичен синдром на Sjögren може да се развие в хода на други автоимунни заболявания като ревматоиден артрит, прогресивна системна склероза, системен еритематозен лупус, васкулити, антифосфолипиден синдром, органоспецифични автоимунни заболявания – тиреоидит на Hashimoto, първична билиарна цироза, автоимунен хепатит [19, 31].

Въпреки противоречивите данни от литературата се приема становището, че рискът за развитие на лимфом при първичен синдром на Sjögren е значимо по-висок спрямо риска при вторичните форми на синдрома на Sjögren. Водеща при тях е степента на активност, системността и терапията на основното заболяване.