

Chłoniaki w zespole Sjögrena

Lymphoma in Sjögren's syndrome

Katarzyna Świerkocka, Jan K. Łącki

Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki i Polikliniki prof. dr hab. med. Jan K. Łącki, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: zespół Sjögrena, chłoniak, czynniki ryzyka.

Key words: Sjögren's syndrome, lymphoma, risk factors.

Streszczenie

Zespół Sjögrena jest przewlekłą, autoimmunologiczną egzokrynopatią charakteryzującą się uszkodzeniem gruczołów ślinowych i łzowych. W pierwotnym zespole Sjögrena obserwuje się istotnie wyższą częstość występowania chłoniaków niż w populacji ogólnej. W pierwszych 10 latach choroby u 4–8% chorych rozwija się chłoniak nieziarniczny, najczęściej umiejscowiony w śliniankach. Większość chłoniaków jest typu MALT, zwykle mają powolny przebieg, a ok. 90% chorych przeżywa 5 lat. Do transformacji nowotworowej może dojść w różnych narządach, nie tylko w miejscach pierwotnie zajętych przez proces limfoproliferacyjny (ślinianki przyuszne i gruczoły łzowe). Ostatnie lata przynoszą coraz więcej wiadomości o mechanizmach transformacji nowotworowej, wciąż jednak proces rozwoju chłoniaka pozostaje niejasny. Obraz kliniczny, czynniki ryzyka, objawy i mechanizmy wskazujące na przemianę nowotworową, a także informacja o najczęściej spotykanych chłoniakach w pierwotnym zespole Sjögrena nadal wydają się niezwykle istotne w praktyce lekarskiej.

Wstęp

Zespół Sjögrena jest przewlekłą, zapalną, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, w której na skutek uszkodzenia gruczołów egzokrynych, głównie ślinowych i łzowych, dochodzi do zaburzeń i zaniku ich funkcji zewnątrzwydzielniczej. Chociaż uważa się, że jest to jedna z najczęściej występujących chorób autoimmunologicznych, w piśmiennictwie medycznym spotyka się niewiele prac poświęconych epidemiologii tego schorzenia. Duża rozbieżność danych dotyczących wy-

Summary

Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune exocrinopathy mostly involving salivary and lacrimal glands. Moreover, the incidence of lymphomas in primary Sjögren's syndrome patients seems to be significantly elevated as compared to the general population. About 4–8% of patients with Sjögren's syndrome develop non-Hodgkin's lymphomas within the initial 10 years of the disease. Usually they are located in the major salivary glands. The majority of the lymphomas are of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type, and usually have indolent course, with a 90% rate of five-year survival. Neoplastic transformation may be present in different organs not initially involved by lymphoproliferative lesions (the parotid and lacrimal glands). Although recent years have brought new information about malignant transformation, the process by which patients develop lymphomas still remains unclear. This article presents the clinical picture, risk factors and symptoms indicating evolution of immunoproliferative lesions into lymphoma in Sjögren's syndrome.

stępowania choroby, od poniżej 1 do 6%, jest wynikiem m.in. doboru grupy badanej, użytych kryteriów klasyfikacyjnych czy metod badawczych [1]. W obrazie histopatologicznym narządów zajętych w pierwotnym zespole Sjögrena stwierdza się ogniskowe i rozproszone nacieki komórek jednojądrowych. W ogniskach nacieku zapalnego dominują limfocyty T (komórki CD4+ wykazujące ekspresję CD45 RO i komórki z ekspresją $\alpha\beta$ receptora limfocytów T-TCR), komórki B stanowią 20–25% nacieku, a monocyty, makrofagi i komórki NK stanowią łącz-

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Świerkocka, Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 57 26, e-mail: k.swierkocka@ir.ids.pl

Praca wpłynęła: 17.12.2007 r.

nie mniej niż 5% komórek [2]. Serologicznie choroba charakteryzuje się obecnością wielu przeciwciał skierowanych przeciwko elementom komórkowym tkanek.

Pierwotny zespół Sjögrena jest rozpoznawany wówczas, gdy nie stwierdza się towarzyszącej układowej choroby tkanki łącznej lub innej choroby autoimmunologicznej, o wtórnym zespole mówi się natomiast w przypadku współistnienia takiej choroby, najczęściej reumatoidalnego zapalenia stawów.

U większości chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena dominującymi objawami są suchość w obrębie oczu (*xerophthalmia*), prowadząca w konsekwencji do zmian o charakterze *keratoconjunctivitis sicca*, i suchość jamy ustnej (*xerostomia*). Chorzy skarżą się ponadto na uczucie ogólnego osłabienia i dolegliwości stawowe [3]. U ok. połowy chorych obserwuje się stałe lub nawracające powiększenie ślinianek przyusznych, podżuchwowych lub podjęzykowych. Powiększone ślinianki nie są bolesne i charakteryzują się zwiększoną spistością. Około 1/3 chorych ma objawy pozagruzołowe. Zmiany mogą występować w płucach, nerkach, stawach, naczyniach krwionośnych, mięśniach, układzie nerwowym, układzie pokarmowym i na skórze. Bardzo ważnym powikłaniem choroby może być chłoniak.

Czynniki ryzyka rozwoju chłoniaka

Już w połowie XX w. pojawiały się pierwsze prace o rozwoju chłoniaków nieziarnicznych [4] oraz chłoniaka Hodgkina [5] w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena. Ryzyko indukcji chłoniaków nieziarnicznych w pierwotnym zespole Sjögrena jest wielokrotnie większe niż w populacji osób zdrowych. Przyczyna tej szczególnej podatności chorych z zespołem Sjögrena na rozwój rozrostowych chorób układu chłonnego nie jest jasna. Pod koniec lat 70. XX w. sugerowano, że ryzyko rozwoju chłoniaka u chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena wzrasta 44 razy, jednak nowsze badania wskazują na nieco mniejsze ryzyko [6, 7]. Szwedzkie badania z 2006 r. wykazały 16-krotnie większe ryzyko powstania chłoniaka u chorych spełniających kryteria Amerykańsko-Europejskiego Konsensusu dla zespołu Sjögrena w porównaniu z populacją ogólną [8]. W niektórych zarówno reumatycznych (np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów), jak i niereumatycznych (np. przewlekłym zapaleniu tarczycy) chorobach autoimmunologicznych ryzyko rozwoju chorób limfoproliferacyjnych jest znacznie mniejsze; w wielu innych (cukrzyca typu 1, twardzina układowej) jest natomiast porównywalne z populacją osób zdrowych [9]. Ryzyko rozwoju nowotworu zwiększa się wraz z czasem trwania choroby. W pierwotnym zespole Sjögrena nieziarniczne chłoniaki złośliwe rozwijają się u ok. 4–8% chorych w trakcie 8–10-let-

niej obserwacji [10, 11]. Ciekawym spostrzeżeniem poczynionym przez niektórych badaczy i wymagającym dalszych badań jest częstszy rozwój chłoniaków u chorych z zespołem Sjögrena, u których wcześniej stwierdzono nowotwór skóry [8].

Względne ryzyko rozwoju chłoniaka jest związane z aktywnością choroby [6, 10]. Chłoniaki nieziarniczne występują przeważnie u chorych z powiększeniem ślinianek, uogólnioną limfadenopatią i splenomegalią; do ich rozwoju może jednak dojść również u pacjentów z nierozpoznanym ubogoobjawowym zespołem Sjögrena [12, 13].

Znaczny obrzęk ślinianek i powiększenie węzłów chłonnych szyjnych lub innych grup węzłowych sugeruje rozwój chłoniaka. W przypadku braku zmian histologicznych spełniających kryteria rozrostu złośliwego, nacieki takie określa się mianem pseudochłoniaka. Pseudochłoniak może rozwinąć się w obrębie różnych narządów, np. w wątrobie [14]. Duże znaczenie w diagnostyce może mieć pojawienie się monoklonalnej aktywacji komórek B u osób z ich uprzednio poliklonalną aktywacją [6]. Do grupy wysokiego ryzyka rozwoju procesu limfoproliferacyjnego należą także osoby, u których stwierdza się plamicę, obwodową polineuropatię, kłębuszkowe zapalenie nerek, a w badaniach laboratoryjnych niskie stężenie składowej C3 lub C4 dopełniacza w surowicy krwi i mieszaną krioglobulinemię [10]. Stanowią one ok. 20% wszystkich chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena. Doniesienia z ostatnich lat wskazują, że wskaźnik limfocytów CD4/CD8 mniejszy niż 0,8 oraz obniżona liczba limfocytów CD4+ we krwi mogą być istotnymi czynnikami ryzyka powstania chłoniaka [8].

Monoklonalne łańcuchy lekkie lub immunoglobuliny stwierdza się w surowicy i/lub w moczu u 80–100% pacjentów z objawami pozagruzołowymi, a u 25–40% pacjentów z chorobą ograniczoną do gruczołów [15]. Ponadto 1/3 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena wykazuje wysoki poziom mieszanych krioglobulin z IgM κ czynnikiem reumatoidalnym w surowicy krwi [16]. Niektórzy autorzy uważają, że obecność paraproteinemii we krwi, a także obecność łańcuchów lekkich w moczu mogą być użytecznymi wskaźnikami rozwoju nowotworu w pierwotnym zespole Sjögrena [15]. Podobne znaczenie w wykrywaniu wczesnych zmian limfoproliferacyjnych może mieć ocena biopsji gruczołów ślinowych wargi dolnej pod kątem obecności restrykcji łańcuchów κ immunoglobulin [17].

Najczęściej w pierwotnym zespole Sjögrena rozwijają się chłoniaki B-komórkowe z komórek brzeźnych. Zwykle powstają w miejscach objętych przewlekłym zapaleniem, często pozawęzłowo, w tkance limfatycznej związanej z błonami śluzowymi (MALT), nie tylko w ob-

rębie gruczołów ślinowych, ale również w miejscach znacznie oddalonych (żołądku, płucach). Sugeruje się, że pewne znaczenie w procesie limfoproliferacji i transformacji nowotworowej komórek B w miejscach oddalonych od pierwotnego ogniska zapalnego ma, poza zdolnością limfocytów do migracji, działanie miejscowych czynników mikrośrodowiska [11]. Do miejscowych czynników branych pod uwagę w podtrzymywaniu przeżycia klonów B-komórkowych należą hiperplazja komórek T CD4+, sieć lokalnych chemokin, czynniki hormonalne i genetyczne, czynniki infekcyjne (m.in. *Helicobacter pylori*, *HHV-8*), lokalne autoantygeny.

Pewną rolę odgrywać mogą również regulatorowe limfocyty T, które – hamując aktywność poliklonalnych nacieków T-komórkowych w miejscach zapalenia w zespole Sjögrena – ułatwiają przeżycie klonów komórek B [18]. Ponadto limfocyty T poprzez produkcję czynników aktywujących proliferację limfocytów B, np. Bly (czynnik regulujący różnicowanie i proliferację limfocytów B), mogą sprzyjać rozwojowi chłoniaków. U chorych z zespołem Sjögrena stwierdzono zwiększony poziom Bly (BAFF) we krwi obwodowej [19].

Podział chłoniaków oparty jest obecnie na obowiązującej klasyfikacji wg REAL (*Revised European-American Lymphoma Classification*) i klasyfikacji WHO. Decyzje lecznicze podejmuje się głównie na tej podstawie. Oznacza się również immunofenotyp komórek chłoniaka, przeprowadza badania cytogenetyczne i molekularne, które służą do monitorowania przebiegu choroby. W leczeniu ziarnicy złośliwej istotne znaczenie w decyzji o terapii ma natomiast kliniczna ocena zaawansowania nowotworu wg zmodyfikowanej klasyfikacji z Ann Arbor. Klasyfikacja uwzględnia liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych i miejsc pozawęzłowych oraz występowanie objawów ogólnych choroby (objawy B: gorączka, poty – zwłaszcza nocne, ubytek masy ciała powyżej 10% masy ciała w ciągu 6 mies.). Ponadto chorzy kwalifikowani są do określonych grup ryzyka zgodnie z oceną prognostyczną wg IPI (*International Prognostic Index*). Skala ta uwzględnia możliwość uzyskania remisji i 5-letniego przeżycia przy stosowanej terapii.

Udział czynników genetycznych

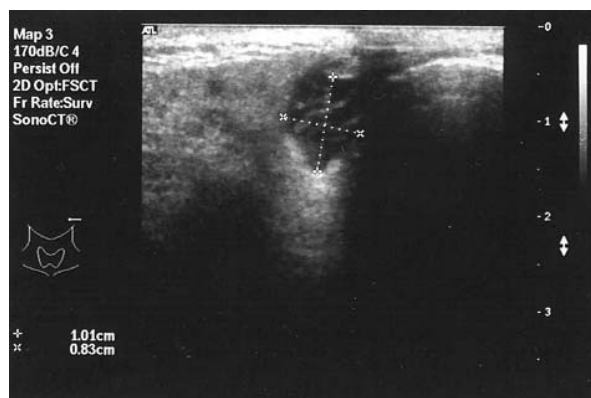
Wiele aberracji genetycznych, inne nieprawidłowości chromosomalne i defekty mechanizmów naprawczych DNA są opisywane i brane pod uwagę jako czynniki sprzyjające rozwojowi chłoniaków w zespole Sjögrena. Istotne znaczenie w rozwoju tolerancji immunologicznej, przewlekłego procesu zapalnego w zespole Sjögrena i rozwoju klonów komórek nowotworowych przypisuje się zaburzeniom apoptozy. Wydłużony czas

przeżycia komórek B mających zwiększoną ekspresję genu kodującego bcl-2 (białko bcl-2 umożliwia uniknięcie programowanej śmierci), w wyniku sygnału pochodzącego z komórek T, zwiększa szansę kancerogenezy przetrwałych komórek B. Wykazano, że komórki jednokładowe, naciekające gruczoły ślinowe w zespole Sjögrena, charakteryzują się zwiększoną ekspresją Fas (CD95), Fas-ligand i BAX (białek proapoptotycznych) oraz bcl-2 (inhibitora apoptozy) i rzadko podlegają apoptozie – zjawisko to jest nazywane *blocked apoptosis* [20]. Tapinos i wsp. wykazali zwiększoną ekspresję genu supresorowego p53 w materiale komórkowym pochodzącym z biopsji mniejszych gruczołów ślinowych pacjentów z zespołem Sjögrena oraz nowe, dotychczas nieznanne mutacje w obrębie eksonu 5 genu p53 u chorych, u których doszło do rozwoju chłoniaka nieziarnicznego *in situ* [21]. Mutacje w obrębie genu supresorowego p53 należą do bardzo częstych nieprawidłowości genetycznych w nowotworach u ludzi i mogą odgrywać znaczącą rolę w rozwoju nowotworu.

Pewne odrębne cechy komórek T i B mogą tłumaczyć znacznie częstszy rozwój procesu limfoproliferacyjnego komórek B. Sprzyjają temu hipermutacje somatyczne komórek B, co zwiększa różnorodność receptorów komórkowych i prawdopodobieństwo zmian nowotworowych [11, 22]. Somatyczne hipermutacje w genach, dla części zmiennych immunoglobulin powstające w okresie proliferacji stymulowanej przez antygen, stwierdzane są zarówno w chłoniakach olbrzymiokomórkowych o typie wzrostu rozlanym, chłoniakach strefy brzeżnej, jak i limfoplazmatycznych [23].

Częstszy rozwój chłoniaków B-komórkowych potwierdza hipotezę, że przewlekła immunologiczna stymulacja antygenowa i nadreaktywność komórek B mogą być odpowiedzialne za transformację poliklonalnego nacieku komórkowego w nowotwór monoklonalny [22, 24]. Chłoniaki T-komórkowe w zespole Sjögrena występują znacznie rzadziej. Przyczyna ich powstawania również nie jest wyjaśniona [5], niemniej prawdopodobnie i w tych przypadkach, przynajmniej w początkowym okresie, stała stymulacja antygenowa istotnie przyczynia się do rozwoju nowotworu złośliwego. Większość rozpoznawanych T-komórkowych chłoniaków w zespole Sjögrena to chłoniaki angioimmunoblastyczne [22].

Poza niedoborami immunologicznymi, przewlekłym miejscowym zapaleniem i zaburzeniami chromosomalnymi, jako czynnik sprzyjający nowotworzeniu rozważa się stosowanie leków immunosupresyjnych. W zespole Sjögrena takie leczenie jest rzadko prowadzone przewlekłe i w dużych dawkach [7, 13]. Nie ma dowodów wskazujących na ich istotne znaczenie w rozwoju nowotworów w zespole Sjögrena.



Ryc. 1. Obraz ultrasonograficzny chłoniaka w obrębie ślinianki przyusznej u pacjentki z zespołem Sjögrena.

Fig. 1. *The parotid gland sonography of a patient with Sjögren's syndrome shows lymphoma*

Rokowanie w nowotworach układu limforetikulocytarnego w zespole Sjögrena jest uzależnione od typu nowotworu. Jak wspomniano wyżej, najczęściej w obrębie gruczołów ślinowych rozwijają się nowotwory z komórek B typu MALT. Ich rozwój jest zwykle powolny; 5-letnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi ponad 90% [23]. Nowotwory o złym rokowaniu, m.in. chłoniaki olbrzymiokomórkowe z komórek B o typie wzrostu rozlanym, przynajmniej w części przypadków mogą być wynikiem transformacji chłoniaków typu MALT [8].

Świadomość znacznego ryzyka powstawania nowotworów nie tylko w obrębie ślinianek może pozwolić na wykrycie tego powikłania już we wczesnym stadium rozwoju i co za tym idzie – zwiększyć szanse przeżycia. Użyteczną, łatwo dostępną i stosunkowo tanią metodą skryningową/diagnostyczną jest badanie ultrasonograficzne, którego wyniki, np. w badaniu ślinianek, w wielu przypadkach są porównywalne z wynikami rezonansu magnetycznego [25]. Kontrola ultrasonograficzna pozwala również na bardziej precyzyjne biopsje nieprawidłowo zmienionych tkanek [26, 27] (ryc. 1).

Do rozpoznania chłoniaka nieziarniczego konieczna jest ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub materiału pochodzącego z patologicznie zmienionej tkanki pozawęzłowej [13]. Postępowanie w chłoniakach występujących w przebiegu zespołu Sjögrena jest typowe i ściśle uzależnione od rozpoznania histologicznego typu chłoniaka, stopnia agresywności i stadium klinicznego. Metody leczenia obejmują operacje chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię. Szerokie omówienie terapii chłoniaków znajduje się w podręcznikach onkologii i piśmiennictwie [13, 28].

Warto jednak wspomnieć, że w ostatnich latach coraz częściej zastosowanie znajduje rituksymab (chimeryczne monoklonalne przeciwciało reagujące z antygenem CD20 obecnym na większości limfocytów B). Rituksymab, stosowany pierwotnie w leczeniu chłoniaków B-komórkowych zarówno o małym stopniu złośliwości z komórek brzeźnych, jak i w terapii kombinowanej z zastosowaniem cyklofosfamid, dokсорubicyny, winkrystyny i prednizolonu (CHOP) w agresywnych chłoniakach olbrzymiokomórkowych o typie wzrostu rozlanym, istotnie poprawia rokowanie również u chorych z rozpoznaniem nowotworu w przebiegu zespołu Sjögrena. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej publikacji wykazujących skuteczność rituksymabu zarówno w leczeniu chłoniaków, jak i w kontrolowaniu objawów zespołu Sjögrena [29–31].

Podsumowanie

Stale toczący się proces zapalny w zespole Sjögrena i zagrożenie, jakie niesie ze sobą rozwój nowotworu, stanowią powód ciągłej obserwacji i prowadzenia badań kontrolnych. Szczególnej uwagi wymagają chorzy z przewlekłym lub nawrotowym obrzękiem ślinianek, limfadenopatią, splenomegalią, obwodową polineuropatią lub wyczuwalną plamicą skórną oraz ci, u których w badaniach laboratoryjnych stwierdza się kriglobulinemię i obniżone stężenie składników C3 lub C4 dopełniacza. Często skryty, ograniczony i powolny rozwój zarówno zespołu Sjögrena, jak i procesu nowotworowego sprawiają, że rozpoznanie stawiane jest późno, po wielu latach. Stała kontrola, rozwój metod diagnostycznych i nowoczesne leczenie mogą poprawić rokowanie u tych chorych.

Piśmiennictwo

1. Skopouli FN, Fox PC, Galanopoulou V, et al. T-cell subpopulation in the labial minor salivary gland histopathologic lesion of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1991; 18: 210-214.
2. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece 1982-2003. *Rheumatology* 2006; 45: 187-191.
3. Chwalińska-Sadowska H, Zajączek-Grabowska A, Biernat-Katuzia E, et al. Odległa obserwacja 50 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena. *Reumatologia* 1998; 36: 135-143.
4. Talal N, Bunim JJ. The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1964; 36: 529-540.
5. Martin-Santos JM, Carretero L, Armentia A, et al. Hodgkin's disease occurring in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 646-647.
6. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-892.

7. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, et al. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2006; 45: 1012-1015.
8. 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.
9. Smedby K E, Hjalgrim H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 51-60.
10. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and limfoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 741-747.
11. Gasparotto D, de Vita S, De Re V, et al. Extrasalivary lymphoma development in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3181-3186.
12. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, et al. Sjögren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med* 1980; 92: 212-226.
13. Hansz J. Chłoniaki jako powikłanie zespołu Sjögrena. *Pol Arch Med Wew* 2001; 105 (suppl): 55-57.
14. Fox RI, Adamson TC 3rd, Fong S, et al. Lymphocyte phenotype and function in pseudolymphoma associated with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1983; 72: 52-62.
15. Moutsopoulos HM, Costello R, Drosos AA, et al. Demonstration and identification of monoclonal proteins in the urine of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 109-112.
16. Tzioufas AG, Manoussakis MN, Costello R, et al. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases: evidence of circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1098-1104.
17. Jordan RC, Pringle JH, Speight PM. High frequency of light chain restriction in labial gland biopsies of Sjögren's syndrome detected by in situ hybridization. *J Pathol* 1995; 177: 35-40.
18. Gottenberg JE, Lavie F, Abbed K, et al. CD4 CD 25 high regulatory T cells are not impaired in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmunol* 2005; 24: 235-242.
19. Szodoray P, Jonsson R. The BAFF/APRIL system in systemic autoimmune diseases with a special emphasis on Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2005; 62: 421-428.
20. Polihronis M, Tapinos NI, Theocharis SE, et al. Modes of epithelial cell death and repair in Sjögren's syndrome (SS). *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 485-490.
21. Tapinos NI, Polihronis M, Moutsopoulos HM. Lymphoma development in Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1466-1472.
22. Saito M, Fukuda T, Shiohara T, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: A relatively ccosa associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101: 2489-2495.
23. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Non-gastric marginal zone B-cell lymphoma of ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2000; 39: 97-104.
24. Freimark B, Fantozzi R, Bone R, et al. Detection of clonally expanded salivary gland lymphocytes in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 859-869.
25. Makula E, Pokorny G, Kiss M, et al. The place of magnetic resonance and common type of T-cell lymphoma in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 888-890.
26. Queneau PE, Helg C, Brundler MA, et al. Diagnosis of a gastric mucosa – associated lymphoid tissue lymphoma by endoscopic ultrasonography-guided biopsies in a patient with a parotid gland localization. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 493-496.
27. Tsuruta S, Enjoji M, Nakamuta M, et al. Primary hepatic lymphoma in a patient with Sjögren's syndrome. *J Gastroenterol* 2002; 37: 129-132.
28. Pijpe J, van Imhoff GW, Vissink A, et al. Changes in salivary gland immunohistology and function after rituximab monotherapy in a patient with Sjögren's syndrome and associated MALT lymphoma. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 958-960.
29. Somer BG, Tsai DE, Downs L, et al. Improvement in Sjögren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 394-398.
30. 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, prednisolone). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1033-1037.
31. Pijpe J, Van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2740-2750.