

风湿免疫病与淋巴瘤的相关性

杨晨萌 方美云

作者单位:大连大学附属中山医院,大连 116000

通信作者:方美云,Email:fangmeiyun@aliyun.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.020

The correlation between rheumatic immunopathy and lymphoma

Yang Chenmeng, Fang Meiyun

Department of Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116000, China

Corresponding author: Fang Meiyun, Email: fangmeiyun@aliyun.com

近年来恶性淋巴瘤(ML)发病率逐年增加,得到了更多研究者的关注,其病因可能与下列因素相关:人们生活习惯的改变、环境污染加剧、生活工作压力增加、人口老龄化加快以及对ML的认识与诊断水平提高等^[1]。据统计,淋巴瘤是我国目前发病率增长最迅速的恶性肿瘤之一,袁延楠等^[1]统计了1998-2010年北京市户籍居民淋巴瘤发病情况,淋巴瘤的发病率由1998年的3.78/10万上升至2010年的8.88/10万,增长了136.17%。研究发现,除常见的感染、物理化学及遗传因素外还存在多种与疾病相关的因素,越来越多的证据表明风湿免疫病与淋巴瘤密切相关,值得注意的是,至今国内无多中心及大数据研究显示风湿免疫病与淋巴瘤的相关性,仅有少数病例报道。国外近年来文献报道,不同类型的风湿免疫病发生ML的风险不同,所患淋巴瘤的亚型、临床特点及预后也有显著差异。风湿免疫病继发淋巴瘤是与疾病本身相关还是与治疗风湿免疫病的免疫抑制剂相关仍未知。此外,研究还发现不同类型的风湿免疫病可并发不同亚型的淋巴瘤,此现象是否与风湿免疫病的炎性反应状态相关尚未明确。我们就风湿免疫病与淋巴瘤的相关性、危险因素、发病机制及治疗等方面进行综述。

一、干燥综合征(SS)与淋巴瘤

1. SS并发淋巴瘤的发生率:SS主要临床表现为口腔干燥和干燥性角结膜炎,是一种全身性疾病,可累及任何系统和器官。流行病学研究发现,SS好发于女性,是以受累器官淋巴细胞浸润和特异性自身抗体(抗SSA或SSB抗体)为特征的弥漫性结缔组织病。自1963年即有文献报道SS与淋巴瘤密切相关,淋巴瘤为SS患者最严重的并发症之一^[2]。多项研究证实,SS患者发生非霍奇金淋巴瘤(NHL)的危险性较普通人群增加4~44倍^[3-4]。Solans-Laqué等^[3]报道SS患者发生ML的风险增加,且该风险与SS患病时间相关,原发SS患者自诊断之日起,5年淋巴瘤的累积发生率为3.4%,15年为9.8%,淋巴瘤的患病率随SS患病年限的增加而增加。Voulgarelis等^[4]报道,9个欧洲中心自1997年6月至1999年8月对765例SS患者进行回顾性研究,其中33例诊

断为ML,女性29例(88%),男性4例(12%),罹患淋巴瘤的中位年龄为58(33~82)岁。2例同时诊断为SS和淋巴瘤,31例确诊SS后(1~36年)诊断为淋巴瘤,SS继发淋巴瘤的中位时间为7.5年。然而原发SS发病往往较为隐匿,真正的起病时间难以确定,诊断时间可能远迟于患病时间,故以上数据可能较实际值偏低。

2. SS并发淋巴瘤的病理分型:近年研究发现,SS合并的淋巴瘤以NHL多见,最常见的病理类型是B细胞淋巴瘤,其中黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)是最常见淋巴瘤亚型,其次为弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)^[4],发生于腮腺的淋巴瘤则更以MALT型为主^[5]。Brito-Zerón等^[6]对1300例SS患者进行了91个月的随访,127例发生肿瘤,最常见的类型是B细胞淋巴瘤,包括27例MALT和19例非MALT(non-MALT)B细胞淋巴瘤(主要为DLBCL及边缘区淋巴瘤)。另有文献报道33例腮腺MALT型NHL患者,46%的患者既往患SS^[7]。由此可见,SS与MALT密切相关,临床上遇到SS患者要警惕其并发ML,发生于腮腺的MALT患者也需追踪是否存在SS。

3. SS并发淋巴瘤的机制:淋巴细胞和浆细胞的持续浸润导致SS患者的炎症反应,过度的炎症反应可致淋巴细胞恶变形成淋巴瘤;SS患者的唾液腺形成异常生发中心,产生的大量IgG使B细胞克隆性增殖,强烈的增殖使其更易发生突变(如抑癌基因失活、染色体重组以及影响淋巴细胞增殖的基因突变),最终诱发肿瘤形成^[6]。

4. SS并发淋巴瘤的危险因素:SS并发ML的危险因素需引起临床医生的高度重视,一般来说,当发生不明原因无痛性淋巴结肿大及不明原因持续发热时要考虑合并ML的可能,并需要密切结合患者的实验室检查结果如血常规、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白及LDH等指标。有文献报道,皮肤紫癜、腺体肿大、白细胞减低、淋巴细胞降低、贫血、高球蛋白血症、补体C3和(或)C4降低对预测患者发展为ML起到一定警示作用,其中补体C3、C4降低及淋巴细胞减少为发生ML的独立危险因素,补体C3、C4降低可能预示更

易早期发展成 ML,也提示更高的死亡率^[7]。文献报道,淋巴细胞降低、补体 C4 水平低及高球蛋白血症是 SS 患者发展为 non-MALT B 细胞淋巴瘤的高危因素,而补体 C3 水平低为 MALT 的高危因素^[7]。当临床上怀疑 SS 并发 ML 时,首先判断是否为风湿性疾病活动期,进一步需完善血常规、生化常规、补体及免疫球蛋白等实验室检查。另外,有部分患者骨髓浸润,必要时完善骨髓活检以协助诊断 ML。SS 治疗上常应用激素及免疫抑制剂,目前尚无临床试验阐明免疫抑制剂与淋巴瘤发病的相关性,此问题尚待进一步研究。

5. SS 并发淋巴瘤的预后及治疗:SS 相关 ML 尚无标准的治疗方案,取决于 ML 的病理类型及疾病评分等多种因素。当明确诊断为 ML 时,首先需要考虑患者是否有必要进行治疗,某些惰性淋巴瘤仅需密切随诊,积极治疗原发病即可;某些进展偏快的侵袭性淋巴瘤则需根据病情、病理类型化疗,在化疗间歇期不能间断对原发病维持治疗。值得注意的是,不同部位及不同病理类型的淋巴瘤不仅临床表现不同,发病率也不同,因此推测预后不同。SS 相关淋巴瘤与原发 ML 预后的对比尚无确切定论。

二、类风湿关节炎(RA)与淋巴瘤

1. RA 并发淋巴瘤的发生率:RA 是一种以侵蚀性、对称性多关节炎为主要表现的全身性、慢性自身免疫性疾病,其临床表现主要为典型的关节症状,可伴低热、乏力、全身不适、体重下降等。晨僵发生于 95% 以上的 RA 患者,常被作为 RA 活动的主要观察指标之一。有研究显示 RA 患者发生恶性肿瘤的风险明显增高,尤其是肺癌、多发性骨髓瘤、淋巴瘤^[8-9]。Martin 等^[10]报道 RA 患者发生 ML 的风险较普通人增加 2 倍,男性高于女性。Felty 综合征(RA 伴中性粒细胞减少、脾大,有时伴贫血和血小板减少)患者的 ML 的发病风险较普通人群增加 5~10 倍^[13-14]。

2. RA 并发 ML 的病理类型:NHL 为 RA 并发 ML 的常见类型,组织学检查示 DLBCL 亚型比例最高^[14-15],与 SS 继发淋巴瘤有显著差别。

3. RA 并发淋巴瘤的发病机制:有文献报道,RA 与淋巴瘤具有共同的致病基因和危险因素,将 RA 与淋巴瘤联系在一起。传统的抗风湿药物和生物免疫抑制剂(DMARDs)是治疗类风湿关节炎的有效药物,但是长期应用这些免疫抑制剂可能会增加癌症风险,包括淋巴瘤。有学者提出,在 RA 治疗过程中,医源性免疫抑制剂(甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、肿瘤坏死因子拮抗剂等)的应用增加 RA 并发 ML 的风险。有文献报道,服用甲氨蝶呤后并发淋巴瘤的 RA 患者在停用甲氨蝶呤后淋巴瘤可好转^[12]。但也有研究发现,淋巴瘤的发病风险与治疗药物并无明显相关性,免疫抑制剂是否会增加淋巴瘤的发病风险尚需进一步研究证实。

4. RA 并发淋巴瘤的危险因素:ESR、关节破坏、受累关节数目等与 RA 病情活动及疾病严重程度密切相关的指标是淋巴瘤发病的独立危险因素^[15]。RA 并发的 ML 通常在 RA 诊断 5 年内出现^[12];国内一项研究纳入 2005 年 1 月至 2014 年 11 月诊断为 RA 的 2 093 例患者,其中 11 例合并 ML,

10 例在诊断 RA 多年后诊断 ML,最长达 40 年,平均 15 年^[16]。ML 与 RA 病情严重程度的相关性复杂,当 RA 活动以及病情严重需要应用高强度免疫抑制剂时患淋巴瘤的风险增加。

5. RA 并发淋巴瘤的治疗及预后:RA 合并淋巴瘤在治疗上尚无明确推荐方案,对于 CD20 阳性的 DLBCL 首选利妥昔单抗联合化疗,不仅能改善 DLBCL 的预后,同时有助于控制 RA 病情。对 RA 并发 ML 的患者,要注意是生发中心来源还是非生发中心来源。文献报道,非生发中心来源的 DLBCL 患者预后较生发中心来源者差,病理组化方面需关注 Ki-67,其常用于评估肿瘤侵袭性,其百分比越高,预后越差^[17]。也有文献报道,RA 并发的 NHL 预后更差。

三、系统性红斑狼疮(SLE)与淋巴瘤

1. SLE 并发淋巴瘤的发生率:SLE 是一种多系统损害的慢性自身免疫性疾病,其血清具有以抗核抗体为代表的多种自身抗体。SLE 的临床症状多样,早期症状往往不典型,约 90% 的患者在病程中出现各种热型。Bernatsky 等^[18]完成的一项大型多中心国际队列研究纳入 30 个中心的 40 916 例患者,结果显示,SLE 患者罹患血液恶性肿瘤的概率较正常对照组高 3 倍,以淋巴瘤为著。Cao 等^[19]报道的一项 Meta 分析包括 16 项观察研究,共纳入 59 662 例 SLE 患者,该研究显示,SLE 整体罹患癌症的风险较普通人群增高,在淋巴瘤中更显著。NHL 组的 HR 为 5.40(95% CI 3.75~7.77),HL 组的 HR 为 3.26(95% CI 2.17~4.88)。迄今数据证明 SLE 合并 ML 的发病率明显低于 SS 或 RA 合并淋巴瘤,然而国内仅有 SLE 合并 ML 的个案报道,无大型多中心研究。

2. SLE 并发淋巴瘤的病理类型及机制:从病理分型上看,SLE 并发的大多为 DLBCL,占 SLE 并发淋巴瘤的 50%~65%^[20]。SLE 合并 ML 的发病机制可能与 SLE 患者免疫功能紊乱、病毒感染等因素相关。ML 的发病与多种病原体相关,比较明确的是 EB 病毒、乙型肝炎病毒及幽门螺杆菌(HP),主要机制是上述病原体感染慢性刺激机体局部抗原,引发免疫反应,从而诱发 ML^[19]。

3. SLE 并发淋巴瘤的危险因素:临床上 SLE 的活动性判断标准采用国际上最常用的 SLE 活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)积分,SLE 患者病情活动时多有补体的减低,从而导致 B 淋巴细胞长时间生存,引起机体发生癌变,最终发展为 ML,SLE 病情活动可能增加淋巴瘤发生率^[21]。文献报道,当 SLE 无明显活动倾向而患者出现不明原因 ESR 极度增快时要高度警惕是否并发恶性肿瘤,如 ML 等。当 SLE 并发 ML 时抗心磷脂抗体较单纯 SLE 及淋巴瘤明显增高^[22]。张奉春教授团队统计了 9 例 SLE 合并淋巴瘤患者,其中有 6 例抗 SSA 抗体阳性,5 例抗 SSB 抗体阳性,SLE 伴抗 SSA 和(或)SSB 抗体阳性的患者更易发生淋巴瘤,但因样本量少,该结论需要更多病例证实^[23]。近年来有研究显示,SLE 患者 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平与 SLE 的临床表现密切相关,能反映疾病的活动,故监测 β_2 -MG 对 SLE 及 ML 的病情判断具有重要意义。总之,当 SLE 患者病情控制不佳(SLEDAI 为中度及以上),伴不明原因发热,淋

巴结肿大,ESR、 β_2 -MG及LDH升高,应尽早行淋巴结活检、病变组织活检、骨髓活检等检查,警惕并发淋巴瘤。

4. SLE并发淋巴瘤的预后及治疗:近年来,利妥昔单抗亦被用于治疗一些自身免疫性疾病(包括SLE及RA),大多数病例可取得满意效果。SLE并发ML的治疗应重视个体差异,对患者病情全面评估后选择有针对性的治疗方案。国外文献报道,SLE患者并发NHL的5年生存率仅为46.8%,较单纯NHL患者病死率高,标准化病死率(SMR)为2.8%,推测SLE合并NHL的患者预后较差^[13]。

四、其他风湿免疫病与淋巴瘤

关于炎性肌病合并淋巴瘤的文献报道少见,国外已知的关于多发性肌炎或皮肌炎合并血液系统恶性肿瘤的病例报道为32例,其中淋巴瘤患者共26例^[24]。杨华夏等^[25]统计了自2000年至2015年北京协和医院确诊的10例多发性肌炎或皮肌炎合并淋巴瘤的病例报道是目前国内最大型的病例报道。炎性肌病和淋巴瘤之间的关系可解释为:免疫系统的改变导致肌肉破坏和肿瘤细胞的过度增殖;与炎性肌病相关的慢性免疫刺激可以激活T细胞和B细胞,导致其向恶性淋巴瘤细胞转化;遗传易感性和环境因素也被认为与肌炎合并淋巴瘤相关^[25]。此外,其他自身免疫性疾病如系统性硬化、系统性血管炎等均有并发淋巴瘤的个案报道,但是目前尚无研究证明其淋巴瘤的发生率较健康人群明显升高。

五、结语

风湿免疫性疾病发生淋巴瘤的风险较普通人群明显增高,其中SS、RA、SLE等易并发淋巴瘤。淋巴瘤患者以男性多见,最常见的淋巴瘤亚型为DLBCL,其次为滤泡性淋巴瘤;风湿免疫病并发淋巴瘤以女性多见,以DLBCL及MALT最常见。风湿免疫病患者在病程中出现淋巴结肿大、腮腺肿大伴发热,且疾病不易控制,病情活动及指标持续异常时,需警惕是否并发恶性肿瘤。风湿免疫病并发淋巴瘤是淋巴瘤的特殊类型,对风湿免疫病患者需强调疾病状态的控制以改善免疫紊乱状态,减少进展至淋巴瘤的可能。需引起重视的是,风湿免疫病的患者多使用激素治疗,可导致部分ML组织缩小而降低检出率。因此当怀疑为ML时需尽早积极行组织活检、超声及CT等相关检查,必要时可行PET-CT检查,以达到早诊断、早治疗、延长患者生存期的目标。

参考文献

- [1] 袁延楠, 杨雷, 孙婷婷, 等. 1998-2010年北京市户籍居民恶性淋巴瘤发病情况[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(8):669-673. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.08.004.
- [2] Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome[J]. Ann Intern Med, 1978, 89(6):888-892. DOI: 10.7326/0003-4819-89-6-888.
- [3] Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Bosch-Gil JA, et al. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome[J]. Semin Arthritis Rheum, 2011, 41(3): 415-423. DOI: 10.1016/j.semarthrit. 2011.04.006.
- [4] Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, et al. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome[J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(8):1765-1772. DOI: 10.1002/1529-0131(199908)42:8<1765::AID-ANR28>3.0.CO; 2-V.
- [5] Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007, 21(6): 989-1010. DOI: 10.1016/j.berh.2007.09.001.
- [6] Brito-Zerón P, Kostov B, Fraile G, et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 90. DOI: 10.1186/s13045-017-0464-5.
- [7] Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, et al. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects[J]. Medicine (Baltimore), 2009, 88(5): 284-293. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181b76ab5.
- [8] Nocturne G, Virone A, Ng WF, et al. Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(4):977-985. DOI: 10.1002/art.39518.
- [9] Wilton KM, Matteson EL. Malignancy Incidence, Management, and Prevention in Patients with Rheumatoid Arthritis[J]. Rheumatol Ther, 2017, 4(2):333-347. DOI: 10.1007/s40744-017-0064-4.
- [10] Martin DN, Mikhail IS, Landgren O. Autoimmunity and hematologic malignancies: associations and mechanisms[J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50(4):541-550. DOI: 10.1080/10428190902780677.
- [11] Hellgren K, Baecklund E, Backlin C, et al. Rheumatoid Arthritis and Risk of Malignant Lymphoma: Is the Risk Still Increased?[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(4): 700-708. DOI: 10.1002/art.40017.
- [12] Wilton KM, Matteson EL. Malignancy Incidence, Management, and Prevention in Patients with Rheumatoid Arthritis[J]. Rheumatol Ther, 2017, 4(2):333-347. DOI: 10.1007/s40744-017-0064-4.
- [13] Hashimoto A, Chiba N, Tsuno H, et al. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population[J]. J Rheumatol, 2015, 42(4):564-571. DOI: 10.3899/jrheum.140533.
- [14] Baecklund E, Sundström C, Ekbohm A, et al. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(6):1543-1550. DOI: 10.1002/art.11144.
- [15] Hellgren K, Baecklund E, Backlin C, et al. Rheumatoid Arthritis and Risk of Malignant Lymphoma: Is the Risk Still Increased?[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(4):700-708. DOI: 10.1002/art.40017.
- [16] 刘娣, 蔡华聪, 费允云, 等. 类风湿关节炎并发淋巴瘤的临床特

- 征[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2015, 9(4):292-296. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2015.04.012.
- [17] Baecklund E, Backlin C, Iliadou A, et al. Characteristics of diffuse large B cell lymphomas in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54 (12):3774- 3781. DOI: 10.1002/art.22277.
- [18] Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Race/ethnicity and cancer occurrence in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2005, 53(5):781-784. DOI: 10.1002/art.21458.
- [19] Cao L, Tong H, Xu G, et al. Systemic Lupus erythematosus and malignancy risk: a metaanalysis [J]. PLoS One, 2015, 10 (4): e0122964. DOI: 10.1371/journal.pone.0122964.
- [20] Boddu P, Mohammed AS, Annem C, et al. SLE and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Case Series and Review of the Literature[J]. Case Rep Rheumatol, 2017, 2017:1658473. DOI: 10.1155/2017/1658473.
- [21] Pillemer SR. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(6):704-706. DOI: 10.1136/ard.2005.044362.
- [22] 周云杉, 应志涛, 李茹, 等. 淋巴瘤患者血清中抗磷脂自身抗体的临床及免疫学意义[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(37):2607-2610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.37.007.
- [23] 李雪梅, 蔡华聪, 王迁, 等. 系统性红斑狼疮合并淋巴瘤临床特征[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2012, 6(3):204-209. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2012.03.009.
- [24] Marie I, Guillevin L, Menard JF, et al. Hematological malignancy associated with polymyositis and dermatomyositis [J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(9): 615-620. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.10.024.
- [25] 杨华夏, 郭静波, 肖欣悦, 等. 多发性肌炎/皮肌炎合并淋巴瘤的临床特点分析[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(2):234-237. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2017.02.029.
- (收稿日期:2019-03-25)
(本文编辑:董文革)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

顾 问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿

名誉总编辑 王建祥

总 编 辑 黄晓军

副 总 编 辑 胡 豫 马 军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎

编 辑 委 员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程 涛 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记
高子芬 韩明哲 侯 健 侯 明 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄慧强 黄晓军
纪春岩 江 明 江 倩 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 薇 李 晓 李 艳
李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘 红 刘 林 刘 霆 刘代红 刘开彦
刘启发 刘卓刚 罗建民 马 军 牛 挺 裴雪涛 彭 军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王 椿 王 敏 王 欣 王季石 王健民 王景文
王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐 卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于 力 张 梅
张 曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋
周道斌 周剑峰 朱 军 竺晓凡

通 讯 编 委(按汉语拼音排序) 白 海 常春康 崔久崑 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 胡 炯
贾永前 姜尔烈 李 剑 刘 兵 刘 澎 钱文斌 邱 林 汝 昆 施 均 宋玉琴
孙春艳 唐晓文 佟红艳 王 迎 王 昱 王宏伟 魏 辉 吴 彤 肖 扬 许兰平
俞文娟 张 磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲