

## LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS EM DOENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Cátia Duarte,\* Maura Couto,\* Luís Inês,\*\* Jorge Silva,\*  
Isabel Sousa,\*\* Armando Malcata\*

## Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente de 44 anos com Lúpus Eritematoso Sistémico diagnosticado há 4 anos. Apresentou-se com sinais constitucionais e dorsolombalgia contínua, com cerca de um mês de evolução, tendo-se evidenciado nos exames complementares massa esplénica e múltiplas adenopatias lomboaórticas. Foi diagnosticado um Linfoma Não Hodgkin do subtipo Linfoma Difuso de Grandes Células B. O caso clínico é discutido com referência ao risco de neoplasias em doentes com LES.

**Palavras-Chave:** LES; Neoplasia; Linfoma Não Hodgkin.

## Abstract

The authors present the case of a 44-year-old female patient with Systemic Lupus Erythematosus diagnosed 4 years earlier. She presented with constitutional symptoms and back pain and one month later a diagnosis of Non Hodgkin Lymphoma was established (subtype Diffuse Large B Cells Lymphoma). The risk of malignancy associated to SLE is discussed.

**Keywords:** SLE; Malignancy; Non-Hodgkin Lymphoma.

## Introdução

O prognóstico do Lúpus eritematoso sistémico (LES) é condicionado por complicações relacionadas com a actividade da doença e suas sequelas, pelos efeitos adversos da terapêutica e pela co-morbilidade associada. Desde há mais de duas décadas é descrito um padrão bimodal de mortalidade no LES. A actividade da doença, nomeadamente o envolvimento de órgãos *major* e as complicações infecciosas são os principais responsáveis pela mortalidade nos primeiros anos de doença. O prognóstico a longo prazo é condicionado pelas sequelas da doença e pela co-morbilidade, com destaque para os eventos cardiovasculares e neoplasias.<sup>1</sup>

Os progressos na monitorização e terapêutica do LES permitiram reduzir muito a mortalidade precoce. A co-morbilidade associada adquire por isso um papel cada vez mais determinante do prognóstico a longo prazo. Os estudos realizados indicam um risco acrescido de neoplasias nos doentes com LES, em particular hematológicas. Na abordagem do doente, o diagnóstico diferencial entre neoplasia, infecção e complicações da doença de base e da sua terapêutica pode ser complexo.

## Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 44 anos, seguida no Serviço de Reumatologia com o diagnóstico de LES estabelecido em 2002, com envolvimento articular, cutâneo (fotossensibilidade, aftose oral), hematológico (leucopenia e linfopenia), renal (Glomerulonefrite Classe II), imunológico [Anticorpos antinucleares (ANA) positivos, anti-dsDNA positivo] e Síndrome antifosfolípido secundária (Trombose venosa profunda, anticoagulante lúpico positivo). Em Junho de 2006 fora internada para realização de biopsia renal, por apresentar proteinúria de 742 mg/24 horas. No decurso desse internamento, não

\*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

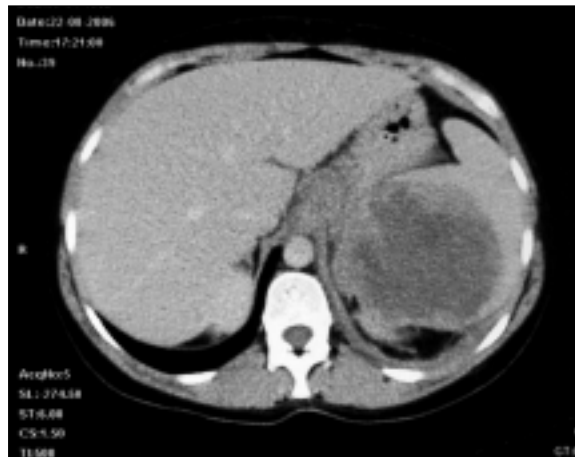
\*\*Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

\*\*\*Serviço de Hematologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra



**Figura 1.** Radiografia do tórax mostrando elevação da hemicúpula diafragmática esquerda

referiu queixas nem apresentou anomalias relevantes ao exame clínico, para além de varizes em ambos os membros inferiores. A avaliação analítica então realizada não evidenciava qualquer alteração do hemograma, LDH 400 UI/L (N<270 UI/ml), sem outras alterações da bioquímica. Velocidade de sedimentação de 61mm/1ª hora e Proteína C Reactiva (PCR) de 2,3 mg/dL, fracções do Complemento (C3 e C4) normais, radiografia do tórax sem alterações. A biopsia renal demonstrou glomerulonefrite lúpica classe II da OMS. A doente manteve medicação com azatioprina 50 mg 3id (2,5 mg/Kg/dia, desde Setembro de 2004), prednisona 15 mg id, hidroxiquina 400 mg id (introduzida em Março de 2002), varfarina 5 mg id e enalapril 20 mg id. Um mês depois, em Julho de 2006, sem factor desencadeante reconhecido, iniciou quadro de dorsolombalgia contínua, sem irradiação, acompanhada de astenia, febre (38,5°C), tosse seca, náuseas e vômitos esporádicos. Recorreu ao Serviço de Urgência de hospital distrital, onde se estabeleceu o diagnóstico de pneumonia da base esquerda sendo medicada com Claritromicina 1 cp de 12/12h e acetilcisteína. A 22 de Agosto, recorre novamente ao Serviço de Urgência do hospital da área de residência por persistência das queixas. Ao exame objectivo apresentava-se queixosa, febril (39°C), com abdómen difusamente doloroso, sem defesa ou sinais de irritação peritoneal. Os exames complementares realizados mostraram as seguintes anomalias: anemia normocrómica normocítica (Hemoglobi-



**Figura 2.** TAC Abdominal mostra a presença de massa heterogénea com 120x132x126 mm, a nível da base pulmonar esquerda, de conteúdo sólido, com áreas hipodensas.

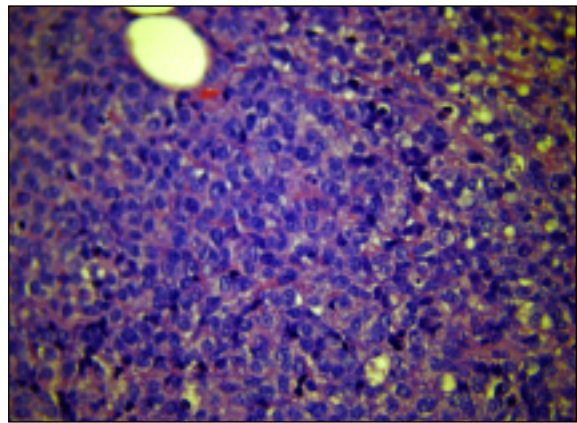
na= 9 g/dL), sem outras alterações do hemograma; LDH elevada (2.528 U/L); radiografia do tórax mostrando elevação da hemicúpula diafragmática esquerda (Figura 1); ecografia abdominal evidenciando múltiplas imagens nodulares hipocogénicas localizadas a nível do hilo esplénico, tronco celíaco e para-aórticas, sugestivas de adenopatias e volumosa massa heterogénea, localizada no parênquima esplénico com 10cm de maior diâmetro, sem plano de clivagem com o pólo superior do rim. Foi realizada TAC abdominal que confirmou a presença de massa heterogénea com 120x132x126 mm, a nível da base pulmonar esquerda, de conteúdo sólido, com áreas hipodensas, provocando elevação da hemicúpula esquerda, desvio contralateral do esófago, compressão da câmara de ar gástrica, desvio posterior da glândula suprarenal esquerda e baço (Figura 2). Foram colocadas as hipóteses diagnósticas de abscesso ou lesão tumoral necrosada, pelo que a doente iniciou terapêutica com piperacilina/tazobactam 4,5g de 8/8h e metronidazol 500 mg 8/8 h. A doente foi posteriormente transferida para o Serviço de Reumatologia.

À entrada, em Agosto de 2006, mantinha queixas de lombalgia contínua, astenia e anorexia. Referia emagrecimento (2kg num mês, 3% do peso corporal), febre, sudorese nocturna, náuseas e vômitos ocasionais. No exame objectivo apresentava palidez cutânea, temperatura axilar: 38,7°, T.A.=90/60 mmHg, auscultação cardíaca: taquicardia (120bpm), sem sopros, auscultação pulmonar:

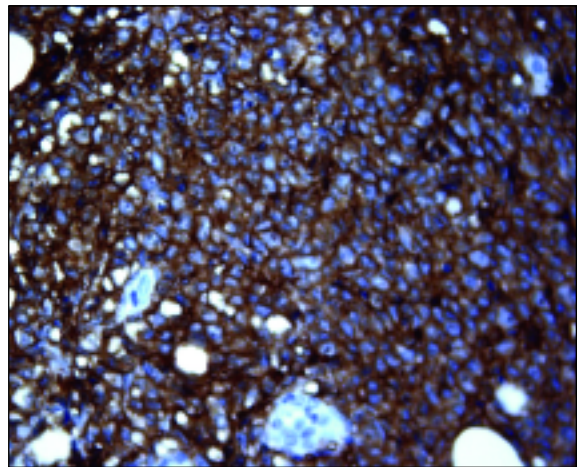
diminuição do murmúrio vesicular na base esquerda; palpação abdominal com dor difusa, mais intensa no quadrante superior esquerdo, sem defesa nem sinais de irritação peritoneal, sem organomegalias palpáveis. Os exames complementares mostraram: Hemoglobina= 10 g/dL, VGM= 101 fl, Leucócitos=79 10<sup>3</sup>/μL, neutrofilia (87,6%), Plaquetas=445 10<sup>3</sup>/μL, Sódio=130 mEq/L, Proteínas totais=5,6 mg/dL, Albumina=2,5 mg/dL, G-GT=119 U/L, Fosfatase alcalina= 157 U/L, LDH=999 U/L, VS=109 mm, PCR=14,92 mg/dl, sem outras alterações na bioquímica. As hemoculturas e urocultura foram negativas, bem como as análises serológicas para HIV, Hepatite B e C, CMV (imune); EBV (imune); HSV (imune); *Salmonella*, *Toxoplasma*, *Treponema pallidum* e *Brucella*, ANA positivos, padrão granular fino denso, anti-dsDNA negativo, C3= 0,88 (0,9-1,80) e C4=0,8 (0,1-0,4).

Foi colocada a hipótese diagnóstica de linfoma pelo que se procedeu à biópsia guiada por TAC da massa esplénica. O resultado histopatológico da peça de biópsia revelou áreas de fibrina e elementos sanguíneos polinucleares, tecido necrosado, estruturas cocobacilares, podendo corresponder a abscesso. Não foram obtidas amostras para cultura. A doente manteve terapêutica antibiótica empírica de largo espectro.

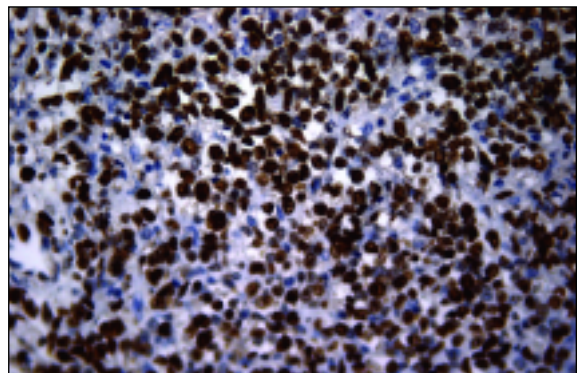
No decurso da primeira semana de internamento, o estado clínico da doente agravou-se com desenvolvimento de suboclusão intestinal, tendo sido documentado por ecografia o aumento das dimensões da massa esplénica e o aparecimento de outros nódulos hipocogénicos e múltiplas adenopatias, formando um conglomerado de 11,8 cm, com efeito compressivo sobre o pâncreas. O caso clínico foi reavaliado em conjunto com a Hematologia e a Cirurgia Geral. Mantendo-se a hipótese diagnóstica de linfoma, com provável infecção secundária, decidiu-se efectuar laparotomia para eventual ressecção da massa e novas colheitas para análise histopatológica. Foi então identificada uma massa sólida, não mobilizável, estendendo-se desde o hipocôndrio esquerdo à raiz do mesentério, sem plano de clivagem com o pólo superior do baço e pâncreas e aderências à parede posterior do estômago e 1ª ansa do jejuno. Tratava-se de uma massa irressecável pelo que apenas se procedeu a colheita de amostras. O resultado anatomopatológico demonstrou linfoma B difuso de grandes células do retroperitôneo, com anti-CD20, Ki 67 elevado (>50%), CD 10, CD 30, bcl-2 e bcl-6 (Figuras 3, 4 e 5).



**Figura 3.** Exame Anatomopatológico do Tumor Retroperitoneal (coloração Hematoxilina-Eosina): Linfoma B Difuso de Grandes Células



**Figura 4.** Tumor Retroperitoneal-Exame Anatomopatológico (Imuno-Histoquímica): elevada expressão de CD-20



**Figura 5.** Tumor Retroperitoneal – Exame Anatomopatológico (Imuno-Histoquímica): elevada expressão de Ki-67

O Consultor de Hematologia considerou que o estado geral da doente não permitia efectuar o regime de quimioterapia apropriado. Ao longo do internamento houve um progressivo agravamento clínico e laboratorial, vindo a doente a falecer ao 26º dia de internamento, cerca 60 dias após o início da sintomatologia associada ao linfoma.

## Discussão

O LES é uma doença multissistémica cujo diagnóstico se baseia na presença de manifestações clínicas e alterações laboratoriais definidas pelos critérios de classificação de LES do ACR.<sup>2</sup> Esta doente tinha o diagnóstico de LES estabelecido de acordo com estes critérios, caracterizando-se por envolvimento articular, renal (glomerulonefrite Lúpica Classe II, classificação OMS), hematológico (leucopenia e linfopenia) e imunológico (ANA positivos, padrão homogéneo e anti ds-DNA positivo). A doente apresentava ainda queixas secas (xerostomia e xeroftalmia), sem anti-SSA ou anti-SSB, não cumprindo critérios para Síndrome de Sjögren.

Vários diagnósticos diferenciais poderiam ser considerados perante este caso clínico. As hipóteses de neoplasia maligna, nomeadamente linfoproliferativa, infecção e agudização da actividade do LES foram colocadas *ab initio*. A hipótese de estarmos perante um processo neoplásico linfoproliferativo parecia, face aos dados clínicos apresentados pela doente à entrada no nosso serviço, o diagnóstico mais provável. A presença de sintomas constitucionais como a febre, a sudação nocturna, a astenia, LDH elevada, elevação dos parâmetros de fase aguda, que são inespecíficos, poderiam estar presentes em qualquer uma das hipóteses de diagnóstico colocadas, mas a presença de múltiplas adenopatias intraabdominais e de uma massa esplénica observadas nos exames imagiológicos constituíam um achado a favor de linfoma.

A não identificação de qualquer agente infeccioso nas diversas culturas de materiais biológicos colhidos e a negatividade das serologias realizadas, eram factores contra a hipótese de infecção.

Nesta situação clínica, a biopsia dirigida duma adenopatia ou da lesão esplénica com caracterização anatomopatológica constituiria a única forma de estabelecer um diagnóstico definitivo. A primeira biopsia realizada, guiada por TAC da lesão esplénica, apenas permitiu a identificação de ma-

terial necrosado. Poderíamos estar desta forma perante um abscesso ou uma lesão neoplásica com necrose da massa tumoral e sobreinfecção.

O agravamento clínico, com o desenvolvimento de oclusão intestinal por provável compressão extrínseca e laboratorial tornaram imperiosa a realização de laparotomia. A identificação de uma massa de grandes dimensões sem planos de clivagem com baço, duodeno, estômago e invasão de grandes vasos inviabilizou qualquer atitude terapêutica, tendo sido colhido apenas material por biopsia, cujo exame anatomopatológico e imunohistoquímico permitiu estabelecer o diagnóstico de linfoma difuso de células B (LDCB) do retroperitoneo. O linfoma difuso de células B é um dos subtipos histológicos mais comuns de linfomas não Hodgkin e uma das formas clinicamente mais agressivas. É uma neoplasia de grandes células B, transformadas com proeminentes núcleos e citoplasma basofílico, com um padrão de crescimento difuso e uma elevada taxa de proliferação.

As células malignas do LDCB geralmente expressam antigénios de superfície de células B (CD19, CD 20, CD 22, CD79a), assim como CD45 e menos comumente CD10 e CD5, este último associado a pior prognóstico.<sup>3,4</sup> Entre 20 a 80% dos doentes expressam a proteína bcl-2, a qual poderá estar associada a um pior prognóstico. A expressão de bcl-6 ocorre em cerca de 70% dos doentes. A fracção proliferativa é determinada pela expressão do Ki-67, sugerindo alguns estudos um maior risco de localização extranodal envolvendo mais que uma área, mas a sua relação com a sobrevida dos doentes ainda não está determinada.<sup>3</sup>

A doença apresenta-se sob a forma localizada em aproximadamente 20% dos casos, contudo doença disseminada pode estar presente *ab initio* em 40% dos doentes e, em muitos casos, caracterizada por infiltração extranodal (tracto gastrointestinal, pulmão, suprarrenal, pele, fígado, mama, seios paranasais). Os sintomas B estão presentes em aproximadamente 30% dos doentes.<sup>5</sup>

A resposta à terapêutica, assim como a taxa de sobrevida, está fortemente relacionada com o Índice de Prognóstico Internacional (IPI).<sup>6</sup> A idade, o estado geral do doente, os níveis de LDH e o estágio de acordo com a classificação de Ann Arbor são considerados factores preditivos neste índice.<sup>6</sup> A nossa doente apresentava uma idade inferior a 60 anos (0 pontos), níveis de LDH elevados (1 ponto), um estado geral degradado, necessitando de ajuda nas actividades de vida diária e confinada ao

**Tabela I. Estudos publicados da ocorrência de neoplasia em doentes com LES**

Estudo	Nº de Doentes	RR Neoplasia IC 95%	RR de LNH
Pettersson et al, 1992 <sup>10</sup>	205	2,6 (1,5-4,4)	44 (12-111)
Sweeney et al, 1995 <sup>11</sup>	219	1,4 (0,5-3,0)	10 (0,13-56)
Abu- Shakra et al, 1996 <sup>12</sup>	724	1,1 (0,7-1,69)	5,4 (1,1-169)
Sultan et al, 2000 <sup>13</sup>	276	1,2 (0,5-2,1)	Sem casos
Cibere et al, 2001 <sup>14</sup>	297	1,6 (1,1-2,3)	7,0 (1,9-18)
Nived et al, 2000 <sup>15</sup>	116	1,5 (0,8-2,6)	12 (1,3-42)

leito (1 ponto) e um estádio Ann Harbor III (1 ponto). De acordo com este índice, a doente apresentava um risco elevado, com um prognóstico de sobrevivência aos 5 anos de 20%. Além disso, o LES de acordo com os estudos mais recentes, condiciona pior prognóstico.<sup>7</sup>

O tratamento depende sobretudo do estadiamento da situação clínica, mas esquemas de quimioterapia com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona constituem a opção terapêutica inicial. Recentemente o anticorpo monoclonal anti-CD20, Rituximab, tem sido associado a estes esquemas de quimioterapia com resultados favoráveis.<sup>8,9</sup> No caso clínico apresentado, o facto de a doente ter sido submetida a laparotomia inviabilizou o início do esquema de quimioterapia referido.

A associação de doenças auto-imunes, entre as quais a Artrite Reumatóide, a Síndrome de Sjogren e o LES, com neoplasias tem sido frequentemente evocada<sup>10-17</sup> (Tabela I).

De todas as neoplasias, os linfomas, e particularmente os linfomas não Hodgkin, são os mais frequentemente associados ao LES.<sup>10-15,17,18</sup> Num estudo observacional, multicêntrico internacional, realizado por Bernantsky *et al*,<sup>17</sup> verificou-se que as neoplasias malignas eram mais frequentes nos doentes com LES, sendo os linfomas não Hodgkin os mais comuns (RR= 3,64, IC95%: 2,63-4,93). Neste mesmo estudo, concluiu-se que o risco de neoplasias hematológicas é maior no primeiro ano de doença (RR=6,38; IC95%: 2,91-12,13). Numa avaliação dos linfomas não-Hodgkin que ocorreram nessa mesma coorte, verificou-se que o linfoma difuso de grandes células B era a forma mais frequente (11 casos em 42) e a que conferia um pior prognóstico (sobrevivência de 1,2 anos após o diagnóstico).<sup>7,17</sup>

O mecanismo que explique a associação entre

LES e neoplasias não está totalmente esclarecido, mas algumas hipóteses têm sido sugeridas, nomeadamente a terapêutica imunossupressora tem sido frequentemente evocada com um possível factor de risco. Apesar de alguns modelos experimentais em animais apontarem nesta direcção, estudos recentes evidenciam que apesar da exposição a alguns agentes citostáticos, nomeadamente ciclofosfamida e azatioprina, estar associado a um aumento

de risco, este não é significativo quando comparado com os controlos.<sup>19</sup> Num estudo de Bernantsky,<sup>17</sup> o risco de linfoma é mais frequente no primeiro ano o que sugere que o risco não é exclusivamente justificado por exposição cumulativa a terapêuticas imunossupressoras. Algumas manifestações clínicas foram associadas a um risco superior de neoplasias nomeadamente hematológicas. Num estudo recente, a presença de queixas secas e o envolvimento pulmonar associaram-se a um risco mais elevado de neoplasia.<sup>20</sup> No caso clínico descrito, a doente encontrava-se medicada com azatioprina desde há dois anos e apresentava um síndrome seca o que, à luz destes estudos, poderia constituir um risco mais elevado.

Outras teorias têm sido apontadas para explicar a associação de LES e linfomas. A elevada acumulação de linfócitos B e T, cuja hiperreactividade poderia conduzir a uma resposta imunológica anormal é apontada como uma possível explicação.<sup>21,22</sup> O oncogene *bcl-2* é um protooncogene frequentemente associado aos linfomas não Hodgkin.<sup>23</sup> A sua expressão está elevada nos doentes com LES, correlacionando-se com a actividade da doença.<sup>24,25</sup> O *bcl-2* prolonga a sobrevivência de linfócitos B hiperactivos, aumentando a possibilidade de transformação maligna.<sup>21</sup> Por outro lado, as infecções persistentes por vírus têm sido implicados na patogénese de diversos tipos de linfomas, entre os quais o EBV é o mais frequentemente implicado. Nos doentes com LES, devido a uma deficiência de resposta citotóxica mediada por células T, a infecção por EBV pode persistir, predispondo a uma transformação maligna.<sup>21</sup>

Da revisão feita parece consensual que os doentes com LES têm um risco acrescido de neoplasia, nomeadamente hematológica. Na ausência de forma adequada de rastreio destas neoplasias, a vigi-

lância clínica e laboratorial, com um elevado índice de suspeição é de capital importância para diagnosticar o mais precocemente possível tal situação. Salienta-se, ainda, que alguns estudos sugerem que os programas de rastreio para determinadas neoplasias aplicados à população geral podem ser subaplicados aos doentes com LES,<sup>26</sup> devendo dar-se particular atenção a esta questão na vigilância destes doentes.

### Correspondência para

Cátia Duarte  
Serviço de Reumatologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000 Coimbra  
E-mail: catiacmduarte@gmail.com

### Referências

1. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-225
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane NE. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277
3. Stein H, Lennert K, Feller AC et al. Immunohistological analysis of human Lymphoma: correlation of histological and immunological categories. *Adv Cancer Res* 1984;42:67
4. Katzenberger T, Lohr A, Schwartz S et al. Genetic analysis of de novo CD5+ progenitor B cell. *Blood* 2003;101:699
5. Armitage J, Wiesenburger D. New approach to classifying Non-Hodgkin lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol* 1998;16:2780
6. Gatter KC, Warnke RA. Diffuse Large B Cells Lymphoma. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classifications of tumours, Lyon, France, 2001:171-174
7. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;8:2550-2557
8. Fisher F, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1993;328:1002
9. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Eng J Med* 2002;346:235-242
10. Petterson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:437-439
11. Sweeney DM, Manzi S, Janosky J et al. Risk of malignancy in women with SLE. *J Rheumatol* 1995;22: 1478-1482
12. Abu Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1050-1054
13. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology* 2000;39:1147-1152
14. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic Lupus Erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus* 2001;10:394-400
15. Nived O, Bengtsson A, Jönsen A, Sturfelt G, Olsson H. Malignancies during follow-up in an epidemiologically defined systemic lupus erythematosus inception cohort in southern Sweden. *Lupus* 2001;10:500-504
16. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of Lymphoma development in Autoimmune Diseases, a Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165:2337-2344
17. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. An International Cohort of Study of Cancer in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1481-1490
18. Papadaki HA, Xylouri L, Katrinakis G et al. Non-Hodgkin's Lymphoma in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Leukemia and Lymphoma* 2003; 44:275-279
19. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF et al. The relationship between Cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosus: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:74-79
20. Löfström B, Backlin C, Sundström C, Ekblom A, Lundberg IE. A closer look at non-Hodgkin's Lymphoma cases in a national Swedish systemic lupus erythematosus cohort: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 1627-1632
21. Xu y, Wiernik PH. Systemic Lupus Erythematosus and B-Cell Hematologic neoplasm. *Lupus* 2001; 10:841-850
22. Graninger WB, Smolen JS. Should the Clinician have interest in the deregulation of apoptosis in autoimmunity? *Br J Rheumatol* 1997;36:1244-1246
23. Graninger WB, Seto M, Boutain B et al. Expression of bcl-2 and bcl-2Ig fusion transcripts in normal and neoplasm cells. *J Clin Invest* 1987;80:1512-1515
24. Aringer M, Wintersberger W, Steiner CW et al. High levels of bcl-2 protein in circulating T lymphocytes, but not B lymphocytes, of patients with systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991;37:1423-1430
25. Miret C, Font J, Molina R et al. Bcl-2 oncogene (B cell lymphoma/ leukaemia-2) levels correlate with systemic lupus erythematosus disease activity. *Anticancer Res* 1999;3073-3076
26. Bernatsky S, Cooper GS, Mill C, Ramsey-Goldman R, Clarke AE, Pineau C. Cancer Screening in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:45-49