

## Zespół Sjögrena – aktualne spojrzenie na kryteria klasyfikacyjne i wskaźniki aktywności procesu chorobowego

*Sjögren's syndrome: current view on classification criteria and disease activity indexes*

Justyna Fryc, Stanisław Sierakowski

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**Słowa kluczowe:** zespół Sjögrena, kryteria klasyfikacyjne, wskaźnik aktywności choroby.

**Key words:** Sjögren's syndrome, classification criteria, disease activity index.

### Streszczenie

Zespół Sjögrena jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą, w której dochodzi do zajęcia gruczołów wydzielania zewnętrznego i związanego z tym pojawienia się objawu suchości. Często stwierdza się również zmiany w innych układach i narządach (objawy pozagruzołowe) oraz częstsze występowanie chłoniaków wywodzących się z limfocytów B. Patogeneza choroby wciąż jednak nie jest do końca poznana. Obecnie stosowane kryteria diagnostyczne i klasyfikacyjne budzą kontrowersje i nie są powszechnie akceptowane. Skutkuje to opóźnieniem w czasie ustalenia właściwego rozpoznania. W 2003 r. powołano grupę ekspertów SICCA (*Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance*), której zadaniem jest opracowanie nowych kryteriów diagnostycznych i klasyfikacyjnych zespołu Sjögrena. W celu oceny skuteczności nowych metod terapii w latach 2007 i 2009 opublikowano trzy wskaźniki oceny aktywności procesu chorobowego SSDAI (*Sjögren Syndrome Disease Activity Index*), SCAI (*Sjögren's Systemic Clinical Activity Index*) oraz ESSDAI (*EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*). Celem pracy jest podsumowanie obecnie używanych kryteriów klasyfikacyjnych i wskaźników oceny aktywności procesu chorobowego u pacjentów z zespołem Sjögrena.

### Summary

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease that mainly affects the exocrine glands and leads to the sicca complex. There is often a systemic involvement (extraglandular manifestations) and increased occurrence of B cell lymphoma. The pathogenesis of the disease still remains unknown. The current diagnostic/classification criteria for SS are controversial and not universally accepted. The absence of established classification criteria for SS contributes to delays in the diagnosis. In 2003, the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) was founded to develop standardized classification/diagnostic criteria for SS. To assess the effectiveness of new therapies, in 2007 and 2009, three disease activity indexes were developed: SSDAI (Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), SCAI (Sjögren's Systemic Clinical Activity Index) and ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index). The purpose of this review is to summarize current classification criteria and disease activity indexes for SS.

### Wstęp

Wśród chorób autoimmunologicznych zespół Sjögrena pozostaje jedną z najmniej poznanych jednostek chorobowych. Dotyczy to zarówno pierwotnego, jak i wtórnego zespołu Sjögrena. Zespół Sjögrena jest przewlekłą egzokrynopatią charakteryzującą się pogorszeniem

funkcjonowania ślinianek i gruczołów łzowych związanym z naciekaniem limfocytów w tych tkankach, prowadzącą do upośledzenia lub całkowitej utraty ich funkcji, a także do zmian zapalnych w obrębie innych narządów [1]. Na wiele pytań dotyczących patogenezy tej choroby i metod odpowiedniej diagnostyki oraz sposobów lecze-

---

#### Adres do korespondencji:

dr med. Justyna Fryc, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 84 82, faks +48 85 746 86 06, e-mail: justyna.fryc@umb.edu.pl

nia wciąż nie ma odpowiedzi. W środowisku ekspertów nie istnieje również jednoznaczna opinia na temat, jak należy diagnozować, leczyć i oceniać efekty stosowanych terapii u chorych z zespołem Sjögrena.

### Kryteria klasyfikacyjne i diagnostyczne

W literaturze w ciągu ostatnich ponad 40 latach pojawiło się dużo propozycji kryteriów diagnostycznych i klasyfikacyjnych zespołu Sjögrena [2–9]. W teorii kryteria diagnostyczne powinny się cechować dużą czułością i ułatwiać ustalenie rozpoznania choroby. Z kolei kryteria klasyfikacyjne powinny się cechować dużą swoistością, a ich celem powinno być ujednoczenie nazewnictwa, w szczególności w badaniach klinicznych. W rzeczywistości kryteria klasyfikacyjne są stosowane również do celów diagnostycznych, szczególnie jeśli ich czułość i swoistość jest bliska 100%. W praktyce klinicznej i w badaniach naukowych obecność tak dużej liczby różnorodnych kryteriów zespołu Sjögrena doprowadza do chaosu informacyjnego. Wiąże się to m.in. ze znacznymi różnicami w częstości rozpoznawania tego zespołu. Istotnym wyzwaniem diagnostycznym jest także różnicowanie pomiędzy pierwotnym i wtórnym zespołem Sjögrena. W związku z powyższym w 2002 r. amerykańsko-europejska grupa badaczy opracowała kryteria klasyfikacyjne zespołu Sjögrena (tab. I), które są obecnie jednymi z najczęściej stosowanych [10].

Galvez i wsp. w 2009 r. opublikowali wyniki oceny czułości i swoistości kryteriów opracowanych przez zespół europejski w 1993 r. oraz kryteriów wydanych przez grupę amerykańsko-europejską w 2002 r. [11]. Okazało się, że w przypadku pierwotnego zespołu Sjögrena czułość kryteriów europejskich opublikowanych w 1993 r. wynosi 65,7%, przy swoistości 75%, a czułość kryteriów amerykańsko-europejskich z 2002 r. – 48,6%, przy swoistości 97,2%. Żadne z powyższych kryteriów nie zostały więc zgodnie przyjęte przez środowiska naukowe do rutynowego stosowania w praktyce klinicznej ani też zaakceptowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologii (*American College of Rheumatology* – ACR). Stosując powyższe kryteria, wyodrębnia się grupę pacjentów z podobnymi objawami klinicznymi, niekoniecznie jednak wynikającymi z tego samego procesu chorobowego [12].

Brak powszechnie akceptowanych kryteriów rozpoznawania zespołu Sjögrena wiąże się z późnym postawieniem diagnozy u pacjenta i utrudnia prowadzenie badań klinicznych nad tą jednostką chorobową. Obecnie trwają więc intensywne prace nad przygotowaniem kolejnych kryteriów diagnostycznych dla zespołu Sjögrena.

Od 2003 r. prowadzone są międzynarodowe, wielośrodkowe badania o akronimie SICCA (*Sjögren's Inter-*

*national Collaborative Clinical Alliance*) [12], finansowane przez NIH (Narodowy Instytut Zdrowia Stanów Zjednoczonych, *National Institutes of Health*). Celem tych badań jest sporządzenie rejestru chorych oraz zebranie danych klinicznych, biopłatów gruczołów ślinowych mniejszych, próbek łez, śliny, surowicy, osocza i DNA od osób, u których stwierdza się przynajmniej jeden z poniższych objawów: suchość w obrębie oczu lub jamy ustnej, podejrzenie lub rozpoznanie zespołu Sjögrena, obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), czynnika reumatoidalnego, przeciwciał SSA lub SSB, obustronne powiększenie ślinianek z towarzyszącymi objawami zespołu Sjögrena, nasilenie próchnicy zębów. Do badań kwalifikowani są także pacjenci, u których zdiagnozowano reumatoidalne zapalenie stawów lub toczeń układowy i którzy mają objawy wskazujące na możliwość wtórnego zespołu Sjögrena. Pacjenci są włączani do badań obserwacyjnych od jesieni 2004 r., minimalny wiek badanych określono na 21 lat. Rekrutacja przebiega za pośrednictwem ogłoszeń w mediach publicznych lub osoby spełniające kryteria zakwalifikowania do badania są kierowane z różnych ośrodków medycznych (<http://sicca.ucsf.edu>). W Europie w badaniach uczestniczą ośrodki w Kopenhadze (*the Copenhagen University Hospital, Glostrup*) i w Londynie (*the King's College London*). Autorzy projektu celowo postanowili objąć badaniem jak największą grupę osób, prezentujących szerokie spektrum objawów klinicznych i odchyień w badaniach laboratoryjnych, aby umożliwić zebranie danych na temat przebiegu bardzo wczesnego okresu choroby, jak również zaawansowanego procesu chorobowego. Na tej podstawie planowane jest opracowanie wystandaryzowanych, uproszczonych i istotnych klinicznie kryteriów diagnostycznych. Zgromadzony materiał posłuży do dalszych badań nad zespołem Sjögrena, które będą finansowane przez NIH lub podobne instytucje.

### Wskaźniki aktywności procesu chorobowego

Prowadzenie badań klinicznych w grupie pacjentów z zespołem Sjögrena stanowi niemałe wyzwanie, gdyż choroba ta charakteryzuje się szerokim spektrum objawów klinicznych, brak jest natomiast pojedynczego, prostego markera oceniającego aktywność procesu chorobowego. Wychodząc naprzeciw potrzebom badaczy, w ciągu ostatnich lat pojawiło się kilka indeksów do oceny aktywności choroby u pacjentów z powikłaniami narządowymi. Pierwsze dwa zostały opublikowane w 2007 r. Zespół włoskich badaczy opracował wskaźnik aktywności choroby w zespole Sjögrena – SSDAI (*Sjögren Syndrome Disease Activity Index*) [13], natomiast naukowcy z Wielkiej Brytanii – układowy kliniczny

**Tabela I.** Kryteria klasyfikacyjne zespołu Sjögrena [8]  
**Table I.** Classification criteria for Sjögren's syndrome [8]

I. Objawy ze strony oczu: twierdząca odpowiedź na przynajmniej jedno z trzech pytań: 1. Czy Pan/Pani odczuwał/odczuwała codziennie stale utrzymującą się suchość oczu dłużej niż przez 3 miesiące? 2. Czy Pan/Pani miał/miała powtarzające się odczucie obecności piasku pod powiekami? 3. Czy Pan/Pani stosuje sztuczne tży częściej niż 3 razy dziennie?
II. Objawy ze strony jamy ustnej: twierdząca odpowiedź na przynajmniej jedno z trzech pytań: 1. Czy Pan/Pani odczuwał/odczuwała codziennie suchość w jamie ustnej dłużej niż przez 3 miesiące? 2. Czy Pan/Pani w wieku dorosłym miał/miała nawracający lub stały obrzęk gruczołów ślinowych? 3. Czy Pan/Pani często popija suche pokarmy, aby umożliwić ich połknięcie?
III. Zmiany w narządzie wzroku: obiektywny dowód zajęcia narządu wzroku definiowany jako dodatni wynik przynajmniej jednego z następujących testów: 1. Test Schirmera wykonany bez znieczulenia (< 5 mm w ciągu 5 min) 2. Barwienie spojówek i rogówki różem bengalskim lub innym barwnikiem (stopień 4 w skali Bijstervelda)
IV. Histopatologia: kryterium jest spełnione, jeśli w obrębie gruczołu ślinowego mniejszego pobranego w miejscu niezmienionej błony śluzowej, ogniska zapalne z naciekiem limfocytowym są ocenione przez eksperta jako stopień 1. Skala określa liczbę ognisk sąsiadujących z prawidłowymi gronkami gruczołów, zawierających > 50 limfocytów na 4 mm <sup>2</sup> tkanki
V. Czynność gruczołów ślinowych: obiektywny dowód zajęcia gruczołów ślinowych definiowany jako dodatni wynik przynajmniej jednego z następujących testów: 1. Niestymulowane wydzielanie śliny (≤ 1,5 ml w 15 min) 2. Sialografia ślinianek przyusznych wykazuje rozsiane zmiany (punktowe, jamiste lub destrukcyjne) bez zwężenia głównych przewodów ślinowych 3. Scyntygrafia ślinianek wykazuje opóźniony wychwyt znacznika, jego zmniejszone stężenie lub opóźnione wydzielanie
VI. Autoprzeciwiata: obecność w surowicy przeciwciał anti-Ro/SS-A lub anti-La/SS-B lub obydwu przeciwciał
<b>Pierwotny zespół Sjögrena</b> rozpoznajemy wówczas, gdy spełnione są następujące kryteria: 1) obecność przynajmniej 4 z 6 kryteriów; konieczne jest stwierdzenie kryterium IV (zmian w badaniu histopatologicznym) lub kryterium VI (autoprzeciwiata), lub 2) obecność 3 z 4 następujących kryteriów: III (zmiany w narządzie wzroku), IV (badanie histopatologiczne), V (zajęcie gruczołów ślinowych), VI (autoprzeciwiata)
<b>Wtórny zespół Sjögrena</b> rozpoznajemy wówczas, gdy obecne jest kryterium I lub II oraz przynajmniej 2 kryteria z następujących kryteriów: III (zmiany w narządzie wzroku), IV (badanie histopatologiczne) lub V (zajęcie gruczołów ślinowych)
Kryteria wykluczające rozpoznanie zespołu Sjögrena: 1) wcześniejsza radioterapia głowy lub szyi 2) wirusowe zapalenie wątroby typu C 3) zespół nabytego braku odporności (AIDS) 4) wcześniej zdiagnozowany chłoniak 5) sarkoidoza 6) reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi 7) stosowanie leków antycholinergiczych

indeks aktywności zespołu Sjögrena – SCAI (*Sjögren's Systemic Clinical Activity Index*) [14]. W celu osiągnięcia konsensusu w zakresie oceny aktywności zespołu Sjögrena, grupa ekspertów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (*the European League Aga-*

*inst Rheumatism* – EULAR) opublikowała w 2009 r. punktowy wskaźnik do pomiaru aktywności procesu chorobowego u pacjentów z zespołem Sjögrena (*EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* – ESSDAI) (<http://www.eularsjogrenactivityindex.com>) [15]. W pra-

**Tabela II.** Wskaźnik EULAR aktywności procesu chorobowego w zespole Sjögrena [13]**Table II.** EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI) [13]

Domena [waga]	Poziom aktywności	Opis
objawy ogólnoustrojowe [3] <i>wykluczyć gorączkę w przebiegu infekcji i planową utratę masy ciała</i>	brak = 0	brak objawu
	niski = 1	łagodna lub przerywana gorączka (37,5–38,5°C)/ nocne poty/nieplanowana utrata masy ciała o 5–10%
	umiarkowany = 2	wysoka gorączka (38,5°C)/nocne poty/nieplanowana utrata masy ciała o > 10%
limfadenopatia [4] <i>wykluczyć infekcję</i>	brak = 0	brak objawu
	niski = 1	limfadenopatia ≥ 1 cm w dowolnej grupie węzłów chłonnych (oprócz pachwinowych), węzły pachwinowe ≥ 2 cm
	umiarkowany = 2	limfadenopatia ≥ 2 cm w dowolnej grupie węzłów chłonnych (oprócz pachwinowych), węzły pachwinowe ≥ 3 cm i/lub splenomegalia
	wysoki = 3	nowotwory wywodzące się z limfocytów B
gruczoły [2] <i>wykluczyć kamice lub infekcję</i>	brak = 0	brak obrzęku gruczołów
	niski = 1	mały obrzęk gruczołu z powiększonymi śliniankami przyuszny ( $\leq 3$ cm)
	umiarkowany = 2	duży obrzęk gruczołu z powiększonymi śliniankami przyuszny (> 3 cm)
stawy [2] <i>wykluczyć chorobę zwyrodnieniową</i>	brak = 0	brak zajęcia stawów
	niski = 1	artralgia stawów rąk, nadgarstkowych, skokowych i stóp z towarzyszącą sztywnością poranną > 30 min
	umiarkowany = 2	zapalenie błony maziowej w obrębie 1–5 z 28 ocenianych stawów
	wysoki = 3	zapalenie błony maziowej w $\geq 6$ z 28 ocenianych stawów
skóra [3]	brak = 0	brak zmian skórnych
	niski = 1	rumień
	umiarkowany = 2	ograniczona <i>vasculitis</i>
	wysoki = 3	rozległa <i>vasculitis</i>
układ oddechowy [5]	brak = 0	brak zajęcia układu oddechowego
	niski = 1	kaszel bez nieprawidłowości w obrazie RTG płuc lub cechy śródmiażdżowej choroby płuc w badaniach obrazowych przy prawidłowych wynikach badań czynnościowych
	umiarkowany = 2	cechy śródmiażdżowej choroby płuc w HRCT z nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych (70% > DLCO $\geq$ 40% lub 80% > FVC $\geq$ 60%)
	wysoki = 3	cechy śródmiażdżowej choroby płuc w HRCT z nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych (DLCO < 40% lub FVC < 60%)
nerki [5]	brak = 0	brak zajęcia nerek (białkomocz < 0,5 g/dobę)
	niski = 1	białkomocz 0,5–1 g/dobę; GFR $\geq$ 60 ml/min
	umiarkowany = 2	kwasica cewkowa i GFR < 60 ml/min lub białkomocz 1–1,5 g/dobę przy GFR $\geq$ 60 ml/min; w badaniu histopatologicznym błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek lub duży naciek limfocytów
	wysoki = 3	białkomocz > 1,5 g/dobę lub krwimocz, lub GFR < 60 ml/min; w badaniu hist.-pat. rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek lub krioglobulinemia

**Tabela II. cd.**  
**Table II. cont.**

Domena [waga]	Poziom aktywności	Opis
układ mięśniowy [6]	brak = 0 niski = 1 umiarkowany = 2 wysoki = 3	brak zajęcia układu łagodne zapalenie mięśni umiarkowane zapalenie mięśni wysokie aktywne zapalenie mięśni
obwodowy układ nerwowy [5]	brak = 0 niski = 1 umiarkowany = 2 wysoki = 3	brak zajęcia układu objawy łagodne objawy umiarkowane objawy znacznie nasilone
ośrodkowy układ nerwowy [5]	brak = 0 niski = 1 wysoki = 3	brak zajęcia układu objawy łagodne objawy znacznie nasilone
zaburzenia hematologiczne [2]	brak = 0 niski = 1 umiarkowany = 2 wysoki = 3	brak cytopenii autoimmunologicznej neutropenia ( $1000 < \text{neutrofile} < 1500 \text{ mm}^3$ ) i/lub niedokrwistość ( $10 < \text{Hb} < 12 \text{ g/dl}$ ), i/lub małopłytkowość ( $100\,000 < \text{liczba płytek} < 150\,000 \text{ mm}^3$ ) lub limfopenia ( $500 < \text{liczba limfocytów} < 1000 \text{ mm}^3$ ) neutropenia ( $500 < \text{neutrofile} < 1000 \text{ mm}^3$ ) i/lub niedokrwistość ( $8 < \text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$ ), i/lub małopłytkowość ( $50\,000 < \text{liczba płytek} < 100\,000 \text{ mm}^3$ ) lub limfopenia (liczba limfocytów $\leq 500 \text{ mm}^3$ ) neutropenia (neutrofile $< 500 \text{ mm}^3$ ) i/lub niedokrwistość ( $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ ), i/lub małopłytkowość (liczba płytek $< 50\,000 \text{ mm}^3$ )
zaburzenia biologiczne [1]	brak = 0 niski = 1 umiarkowany = 2	brak poniższych objawów hipokomplementemia (niski poziom frakcji C3, C4 dopełniacza) i/lub hipergammaglobulinemia lub duże stężenie IgG – 16–20 g/l krioglobulinemia i/lub hipergammaglobulinemia lub poziom IgG $> 20 \text{ g/l}$ i/lub pojawienie się w ostatnim czasie hipergammaglobulinemii albo zmniejszone stężenie IgG $< 5 \text{ g/l}$

cach nad tym wskaźnikiem uczestniczyły również zespoły, które opracowały indeks SCAI oraz indeks SSDAI. Wskaźnik ten składa się z 12 domen (obszarów), którym przypisano odpowiednie wagi (od 1 do 6). W każdej domenie objawy określające aktywność procesu chorobowego są sklasyfikowane przy użyciu trzech lub czterech poziomów ich nasilenia (tab. II) [15].

Istotnym zagadnieniem podczas tworzenia wskaźników aktywności choroby jest uwzględnienie, czy obraz kliniczny wynika z przejściowego nasilenia aktywności procesu chorobowego, czy też jest wynikiem trwałego uszkodzenia narządów. Ważna jest też wrażliwość wskaźnika na wykrywanie różnic w poziomie nasilenia aktywności choroby w całym okresie jej trwania. Na podstawie przeprowadzonych badań okazało się, że wszyst-

kie trzy wskaźniki charakteryzują się wysoką wrażliwością na zmiany poziomu aktywności choroby w czasie jej trwania, wydaje się jednak, że wskaźnik ESSDAI wykrywa wahania w nasileniu aktywności choroby najbardziej precyzyjnie [16, 17]. Ma to istotne znaczenie w przypadku oceny skuteczności nowych metod terapii zespołu Sjögrena.

## Podsumowanie

Spektrum objawów klinicznych zespołu Sjögrena jest niezwykle bogate. Wciąż trwają prace nad opracowaniem czułych i swoistych kryteriów diagnostyczno-klasyfikacyjnych oraz wskaźników służących do monitorowania przebiegu choroby i oceny wyników stosowanych

terapii. Opracowanie takich narzędzi diagnostycznych wydaje się jednak możliwe dopiero po uprzednim wyjaśnieniu skomplikowanych patomechanizmów tego zespołu, które wciąż pozostają nie do końca zbadane i poznane.

### Piśmiennictwo

1. Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 465-470.
2. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, et al. Sjögren's syndrome: a clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44: 187-231.
3. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, et al. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 19-21.
4. Homma M, Tojo T, Akizuki M, et al. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 26-27.
5. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, et al. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 22-25.
6. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, et al. Sjögren's syndrome: proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 577-585.
7. Daniels TE, Talal N. Diagnosis and differential diagnosis of Sjögren's syndrome. In: *Sjögren's syndrome: clinical and immunological aspects*, Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds). Springer, Berlin 1987; 193-199.
8. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome: results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-347.
9. Fujibayashi T. Revised diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2000; 24: 421-428.
10. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-558.
11. Galvez J, Saiz E, Lopez P, et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 44-49.
12. Daniels TE, Criswell LA, Shiboski C, et al. An early view of the international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 711-714.
13. Vitali C, Palombi G, Baldini C, et al. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index and Disease Activity Index: scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2223-2231.
14. Bowman SJ, Sutcliffe N, Isenberg DA, et al. Sjögren's Syndrome Clinical Activity Index (SCAI): a systemic disease activity measure for use in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1845-1851.
15. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1103-1109.
16. Seror R, Mariette X, Bowman S, et al. Accurate detection of changes in disease activity in primary Sjögren's syndrome by the European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 551-558.
17. Camper A, Isenberg D. Primary Sjögren's syndrome activity and damage indices comparison. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 636-644.