

Wczesne rozpoznawanie zespołu suchości w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Early sicca syndrome diagnosis in rheumatoid arthritis

Małgorzata Rotbart-Fiedor, Małgorzata Wiśłowska

Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych CSK MSWiA w Warszawie, ordynator Oddziału dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, zespół suchości, gruczoły ślinowe mniejsze, warga dolna.

Key words: rheumatoid arthritis, sicca syndrome, minor salivary glands, lower lip.

Streszczenie

Zespół Sjögrena, zwany zespołem suchości, jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym. W zespole tym dochodzi do pojawienia się nacieków zapalnych z komórek limfoidalnych w gruczołach zewnątrzwydzielniczych (głównie ślinowych i łzowych), co w wyniku upośledzenia wydzielania łez i śliny powoduje suchość rogówki i błon śluzowych oraz suchość w jamie ustnej.

Celem pracy była ocena możliwości wprowadzenia wczesnej diagnostyki zespołu suchości u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów na podstawie badań histopatologicznych bioptatów gruczołów ślinowych wargi dolnej.

Subiektywne objawy zespołu suchości zostały potwierdzone w badaniu histopatologicznym u 77% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Summary

Sjögren syndrome, called sicca syndrome, is a chronic inflammatory autoimmune disorder characterised by lymphocyte infiltration of exocrine glands, notably the lachrymal and salivary glands. This inflammation causes dryness of the eyes (xerophthalmia) and of the mouth (xerostomia).

The aim of the study was to evaluate possibilities of early sicca syndrome diagnosis in rheumatoid arthritis (RA) patients based on histopathological biopates of labial salivary glands.

Subjective dryness symptoms of Sjögren syndrome were confirmed in histopathological examinations in 77% of RA patients.

Wstęp

Zespół Sjögrena (ZS), czyli zespół suchości, inaczej choroba Mikulicza lub zespół Gougerota, jest układową chorobą autoimmunologiczną, która pierwotnie zajmuje gruczoły wydzielania zewnętrznego. Klasycznymi objawami zespołu jest powiększenie ślinianek przyusznych oraz gruczołów łzowych, z rozwijającą się suchością błon śluzowych – w jamie ustnej (*xerostomia*) i spojówek oczu (*xerophthalmia*) [1]. Zanik wydzielniczej funkcji gruczołów prowadzi do objawów suchych oczu [2] oraz pojawienia się *keratoconjunctivitis sicca* i *xerostomia* [2].

Zespół Sjögrena występuje w dwóch postaciach – pierwotnej i wtórnej. Pierwotny, w którym chorzy nie spełniają kryteriów innej choroby autoimmunologicznej, jest powiązany z HLA-B8 -DR 3 -DR 52, często jest spotykany allel DQ A1*0501 oraz przeciwciała Ro/SS-A i La/SS-B [2, 3].

W pierwotnym ZS od czasu pojawienia się pierwszych dolegliwości do czasu ustalenia rozpoznania mija średnio od 7 do 9 lat [4–7]. Wtórny ZS występuje głównie w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), znacznie rzadziej tocznia rumieniowatego układowego (TRU) oraz innych chorób autoimmunolo-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska, Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

Praca wpłynęła: 21.02.2007 r.

gicznych, takich jak twardzina układowa, zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej lub guzkowe zapalenie tętnic [8]. Może również występować w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych, np. pierwotnej żółciowej marskości wątroby, przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby, cukrzycy, choroby trzewnej, *miasthenia gravis*, zapalenia gruczołu tarczowego typu Hashimoto, mieszanej krioglobulinemii, pierwotnego idiopatycznego włóknienia płuc, makroglobulinemii Waldenströma oraz sarkoidozy, chłoniaków, infekcji HIV, a także po przeszczepach szpiku [7, 9].

Wynik biopsji wargowych gruczołów ślinowych, wykazujący patologiczne ogniskowe nacieki limfocytarne, pozwala potwierdzić podejrzenie kliniczne zespołu suchości. Stwierdzenie na powierzchni 4 mm² przynajmniej 50 limfocytów ma wartość diagnostyczną. Ze względu na korelację między zmianami w dużych i małych gruczołach ślinowych wycinki pobiera się z gruczołów wargowych [10].

W miarę postępu choroby małe skupienia limfocytarne w śliniankach, składające się początkowo głównie z limfocytów T, ulegają powiększaniu, a w ich części centralnej pojawiają się komórki dendrytyczne i komórki B, tworzące grudki chłonne [11].

W celu obiektywizacji zmian histopatologicznych Chisholm i Masson [12] wprowadzili 4-stopniową skalę zapalenia w obrębie gruczołów ślinowych wargi na bazie pojęcia *focus score*. *Focus* (ognisko), to skupienie przynajmniej 50 komórek jednojądrowych, *score* to liczba tych ognisk w obszarze ok. 4 mm².

W 1974 r. Greenspan i wsp. [13] zmodyfikowali wspomnianą klasyfikację. Za charakterystyczne dla ZS uznali obecność 2 lub więcej ognisk, a stopień skali oznaczał jednocześnie liczbę ognisk.

Vivono [14] zmienił ocenę biopsji gruczołów wargowych. W ognisku musi być co najmniej 50 lub więcej limfocytów w ścianie naczyń krwionośnych lub przewodów, natomiast tylko do 10% komórek plazmatycznych i nie można stwierdzić włóknienia. Tylko *focus score* powyżej 1 na powierzchni 4 mm² jest diagnostyczny dla ZS.

Celem pracy była ocena możliwości wprowadzenia wczesnej diagnostyki zespołu suchości u chorych na podstawie badań histopatologicznych biopciatów gruczołów ślinowych wargi dolnej. Postawiono pytanie, w jakim procencie u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z objawami subiektywnymi suchości w jamie ustnej zostaje potwierdzony obiektywnie ZS.

Materiał i metody

Zbadano kolejno zgłaszających się do Poradni Reumatologicznej CSK MSWiA pacjentów z objawami su-

chości w jamie ustnej, poddając dalszej analizie 30 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w tym 27 kobiet (90%) i 3 mężczyzn (10%). Ze względu na częste występowanie *xerostomia* u palaczy tytoniu oraz pacjentów przyjmujących leki cholinolityczne wykluczono z badań te grupy chorych. Grupę kontrolną stanowiło 15 kobiet z pierwotnym zespołem suchości (PZS).

Wiek chorych w czasie badania w grupie RZS mieścił się w przedziale 30–78 lat i wynosił średnio 58 (±13), w grupie PZS 21–76 lat, średnio (±15). Czas trwania choroby w czasie badania w grupie RZS wahał się od 1 do 30 lat i wynosił średnio 15 (±8), a w grupie PZS od 2 do 30 lat, średnio 12 (±11), natomiast czas wystąpienia objawów suchości wynosił w grupie RZS 10 (±6), a w grupie PZS 12 (±11) lat.

Do grupy RZS zakwalifikowano tylko tych chorych, którzy spełniali 4 lub więcej zmodyfikowanych w 1987 r. kryteriów ARA dla RZS [15], a w obrazie radiologicznym stwierdzano zmiany destrukcyjne w stawach rąk i/lub stóp odpowiadające co najmniej II okresowi wg Steinbrockera [16].

W grupie chorych na RZS w II okresie było 4 chorych (13%), w III okresie 23 (77%), a w IV okresie 3 (10%). Liczba bolesnych stawów wynosiła 4–14, średnio 9, a obrzękniętych stawów 2–10, średnio 4.

U 10 chorych (33%) stwierdzono ujemny odczyn Waalera-Rosego, a u 20 (67%) dodatni. Za surowiczo-ujemnych uważano tych chorych, u których wartość wyniku testu Waalera-Rosego wyniosła 1:20.

Chorzy na RZS byli leczeni następującymi lekami – metotreksatem 15 chorych (50%), sulfasalazyną 11 (37%) i chlorochiną 4 (13%) osoby. Kortykosteroidami było leczonych 21 (70%) chorych.

Do badań do grupy PZS zakwalifikowano tylko tych chorych, którzy spełniali co najmniej 3 z 4, 5, 6 obiektywnych kryteriów (III, V i VI) amerykańsko-europejskich z 2002 r. [17].

Test Schirmera w badanych grupach wynosił średnio poniżej 9 mm/5 min.

Dalszej analizie poddano tylko chorych, którzy mieli ujemny wynik badania antygeny HBs i przeciwciał HCV.

W celu potwierdzenia ZS stosowano następujące metody diagnostyczne:

- test Schirmera – pasek bibuły filtracyjnej zakładano do worka spojówkowego na 5 min. Wynik przyjmowano za dodatni wtedy, gdy długość paska zwilżonego przez łzy była mniejsza niż 9 mm;
- badane histopatologicznie gruczoły ślinowe mniejsze pobierano z niezmiętej błony śluzowej (przedsiotka jamy ustnej) wargi dolnej; wycinek utrwalano w formalinie, a skrawki parafinowe barwiono hematoksyliną i eozyną; w badaniu mikroskopowym oceniano liczbę ogniskowych nacieków limfocytarnych

w polu o powierzchni 4 mm². Za ognisko przyjmowano skupienie 50 lub więcej limfocytów, a obecność co najmniej jednego ogniska uznawano za wynik dodatni wg skali Greenspana [13].

W przypadku określenia takich cech, jak nacieki zapalne okołoprzewodowe i okołonaczyniowe, niszczenie przewodów i cewek gruczołowych, zmiany wsteczne, metaplastyczne i rozplemowe nabłonka oraz włóknienie oceniano subiektywnie w skali 0–3 (stopień nasilenia zmian).

Obraz kliniczny oceniano na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i wyników badań dodatkowych.

Szczegółowo analizowano następujące dane:

- wiek chorych w chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby (RZS, PZS),
- kolejność i odstęp czasu pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów RZS a zespołem suchości,
- objawy ogólne, takie jak stany gorączkowe powyżej 38°C niezwiązane z dodatkową chorobą, osłabienie ogólne, bóle mięśni,
- skórne objawy zapalenia naczyń i obecność guzków reumatoidalnych,
- powiększenie węzłów chłonnych, śledziony i wątroby,
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego,
- objawy ze strony poszczególnych układów: oddechowego, krążenia, pokarmowego i moczowego.

U wszystkich chorych oznaczano prędkość opadania krwinek czerwonych (OB), skład morfologiczny krwi obwodowej oraz stężenie w surowicy białka całkowitego i jego frakcji, seromukoidu, białka C-reaktywnego (CRP), mocznika, kreatyniny, bilirubiny, aktywność aminotransferaz ALAT, AspAT, a u części pacjentów diastazy, wykonywano badanie ogólne moczu.

Przeprowadzono badania serologiczne w celu wykrycia obecności czynnika reumatoidalnego klasy IgM testem Waalera-Rosego, przyjmując za dodatni wynik testu wartość $\geq 1:160$, przeciwciał przeciwjądrowych metodą immunofluorescencji pośredniej z użyciem komórek linii Hep-2 jako substratu antygenowego, przyjmując za dodatni wynik testu wartość $\geq 1:80$, przeciwciał przeciw SS-A metodą ELISA, przyjmując za dodatni wynik większy niż średnia z grupy dawców +4 odchylenia standardowe (+4SD); przeciwciał przeciw SS-B metodą ELISA, przyjmując za dodatni wynik większy niż średnia z grupy dawców +4 odchylenia standardowe (+4SD).

Analiza statystyczna

Zmienne dyskretne analizowano za pomocą testów Chi², stosując metodę statystyczną wg Pearsona. Dla tablic czteropolowych uwzględniano poprawkę Yatesa,

a gdy wartość oczekiwana obserwacji w komórce stanowiła mniej niż 5, stosowano dokładny test Fishera.

Zmienne ciągłe badano testem Kołmogorowa-Smirnowa, pod kątem zgodności z rozkładem normalnym. Rozkłady wszystkich analizowanych zmiennych były w większości zgodne z krzywą Gaussa, dlatego uwzględniono różnice między średnimi, stosując test *t-Studenta* w przypadku dwóch porównań i analizę wariancji w przypadku trzech klas. Dla zmiennych ciągłych wyniki badań przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego.

Wyniki

Wiek zachorowania na RZS wahał się od 19 do 72 lat i wynosił średnio 43±13, natomiast wiek, w którym po raz pierwszy wystąpiły objawy suchości, wahał się od 20 do 73 lat i wynosił średnio 48,6±13,1 roku. Wiek zachorowania na PZS wynosił 18–70 lat, średnio 44,4±16,7, w tym czasie wystąpiły również pierwsze objawy suchości. Opóźnienie rozpoznania ZS od momentu zachorowania wynosiło średnio 8,3±6,3 roku w grupie chorych na RZS oraz 5,4±8,6 roku w grupie PZS.

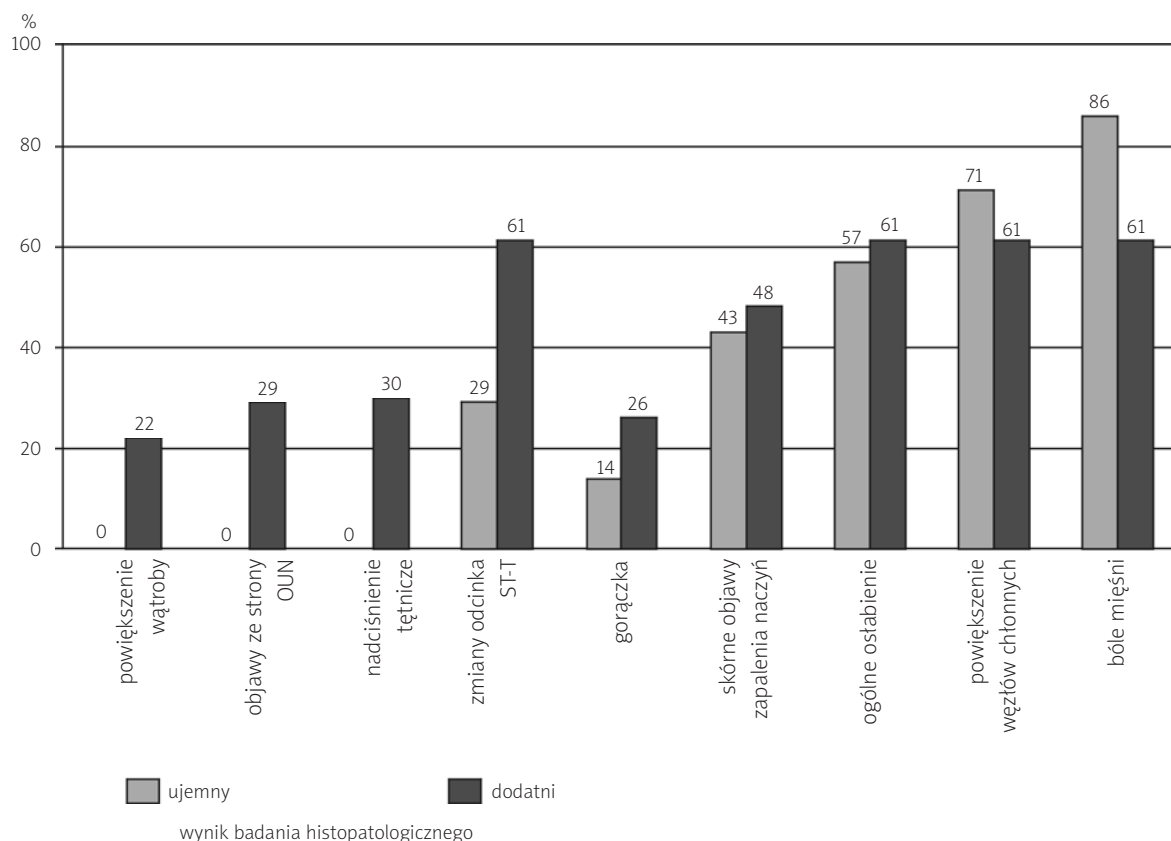
Guzki reumatoidalne obserwowano u 27% osób z grupy chorych na RZS. Skórne objawy zapalenia naczyń, takie jak plamica, wybroczyny, owrzodzenia i zespół Raynauda, występowały w obu grupach jednakowo często – prawie u połowy chorych. Powiększenie wątroby wykazano u 20% pacjentów z grupy PZS i 17% z grupy RZS. Polineuropatię obwodową stwierdzono u 7% chorych na PZS.

Zmiany w układzie oddechowym (zapalenie oskrzeli, płuc, włóknienie płuc) w badaniu radiologicznym stwierdzono u nielicznych chorych w badanych grupach. Zaburzenia przewodzenia i cechy przebytego zawatu mięśnia sercowego występowały u pojedynczych chorych.

Wskaźniki aktywności procesu zapalnego, takie jak OB, stężenie seromukoidu i białka C-reaktywnego, były wyższe u chorych na RZS. Hipergammaglobulinemia występowała częściej u chorych na PZS (73%), a w grupie chorych na RZS u ok. 50% pacjentów. Czynniki reumatoidalne klasy IgM w surowicy był obecny u chorych na RZS u 57% i u chorych na PZS u 27%.

Przeciwciała przeciwjądrowe stwierdzono u 40% chorych na PZS oraz u 10% chorych na RZS, przeciwciała przeciw SS-A u 10 (67%), a SS-B u 9 (60%) chorych na PZS. Znamienne statystycznie rzadziej przeciwciała przeciw SS-A i SS-B występowały w grupie RZS, SS-A zaobserwowano u 4 (13,5%), a SS-B u 2 (7%) chorych.

Porównano średnie wartości liczby ogniskowych nacieków limfocytarnych z wycinków błony śluzowej



Ryc. 1. Porównanie występowania objawów klinicznych w zależności od wyniku badania histopatologicznego chorych na RZS z wtórnym zespołem suchości.

Fig. 1. Comparison of frequency of clinical manifestations depending on results of histopathological analysis in rheumatoid arthritis patients with sicca syndrome.

wargi dolnej w badanych grupach. Stwierdzono najwyższe wartości (*focus score* $2,1 \pm 0,3$) w grupie PZS, natomiast mniejsze w grupie RZS ($1,4 \pm 0,2$). U 23 (77%) chorych na RZS z subiektywnymi objawami zespołu suchości stwierdzono *focus score* ≥ 1 .

Na ryc. 1. przedstawiono współzależność między występowaniem objawów klinicznych, wynikami badań hematologicznych oraz biochemicznych a wynikiem badania histopatologicznego.

Zaobserwowano, że wszystkie przypadki chorych z powiększeniem wątroby, nadciśnieniem tętniczym oraz objawami ze strony OUN występowały tylko w grupie z potwierdzonym histopatologicznie objawem suchości, chociaż nie stwierdzono żadnych znamionności statystycznych. W tej grupie również prawie 2 razy częściej występowała gorączka (26 vs 14%) oraz zmiany odcinka ST-T (61 vs 29%) w zapisie EKG.

W grupie chorych z wynikiem histopatologicznym dodatnim znamienne mniejsze wartości średnie uzyskano dla stężenia w surowicy hemoglobiny oraz globulin β . Wyniki pozostałych badań utrzymują się na zbliżonym poziomie.

Omówienie wyników

Wystąpienie objawów suchości w jamie ustnej i narządzie wzroku nie przesądza o ustaleniu rozpoznania zespołu suchości, które powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym. Analiza częstości występowania subiektywnych objawów suchości nie zawsze korelowała ze stwierdzeniem objawów suchości w badaniu histopatologicznym. Andonopoulos [4] i Konttinen [18] podają, że większość chorych na RZS z ZS nie zgłaszała objawów suchości. Jagiełło [19] w swoim materiale opisuje występowanie ZS z RZS bez subiektywnych objawów suchości u 7,5% chorych. W badaniach własnych oceniano powyższe zależności, wykazując, że u chorych na RZS stwierdza się duży odsetek pacjentów (77%) ze zmianami w badaniu histopatologicznym. Jagiełło [19] stwierdził, że u 40 chorych na RZS objawy podmiotowe suchości wystąpiły po raz pierwszy w różnym wieku, ale najczęściej w 5. i 6. dekadzie życia; podobne spostrzeżenia poczynili Moutsopoulos i wsp. [20], którzy w grupie 21 chorych na RZS z ZS stwierdzili pojawienie się objawów tego zespołu

średnio w 50. roku życia, u 16 z nich objawy te wystąpiły w różnym czasie trwania RZS.

U chorych na pierwotny ZS opóźnienie w ustaleniu rozpoznania w stosunku do momentu zachorowania w badaniach Markuse'a i wsp. [7] wynosiło średnio 3,1 roku, w grupie chorych badanych przez Pavlidisa i wsp. [21] średnio 8 lat, a w prezentowanym materiale 5 lat.

U chorych na RZS analiza częstości występowania objawów klinicznych tzw. pozastawowych wykazała statystycznie znamienne częstsze występowanie stanów gorączkowych, ogólnego osłabienia, bólów mięśni i guzków reumatoidalnych u chorych ze współistniejącym zespołem suchości, w porównaniu z chorymi bez tego zespołu. W badanej grupie chorych na RZS z dodatnim wynikiem biopsji wargi dolnej gorączka występowała prawie 2-krotnie częściej, a ogólne osłabienie i guzki reumatoidalne były równie częste, jak u pacjentów z ujemnym wynikiem biopsji. Na częstą obecność guzków reumatoidalnych u chorych na RZS ze współistniejącym ZS zwraca uwagę Venables [22].

Skórne objawy zapalenia naczyń zaobserwowano u 47% chorych na PZS i u 48% na RZS z dodatnim wynikiem biopsji. Objawy zapalenia naczyń Jagiełło [19] stwierdził u 32,5% chorych na RZS z ZS, Moutsopoulos i Tzioufas [2] u 5–10% chorych z PZS, a Alexander i Provoust [23] u 50% chorych z PZS, bardzo podobnie jak u badanych przez autorki chorych.

W niniejszej pracy objawy ze strony OUN stwierdzono u 7% chorych na RZS, a objawy polineuropatii u 6% chorych na PZS, co wydaje się potwierdzać obserwacje Andonopoulosa [4] i Moutsopoulosa [20], że objawy pozagruzołowe występują w pierwotnym ZS znacznie częściej. Według Moutsopoulosa [20] w PZS obwodowa neuropatia występuje w 3% przypadków. Inni autorzy podkreślają, że wraz z udoskonaleniem metod diagnostycznych częściej rozpoznawane są zmiany w OUN [23, 24]. Zmiany w układzie krążenia i układzie oddechowym występowały w badanym materiale u pojedynczych chorych na RZS z podobną częstością, jak w badaniach Jagiełły [19].

Wskaźniki aktywności procesu zapalnego, takie jak OB, stężenie seromukoidu i białka C-reaktywnego, były wyższe w grupie RZS. Przyspieszenie opadania krwinek czerwonych jest wykładnikiem aktywności procesu reumatoidalnego [5], natomiast – jak wykazali Moutsopoulos i wsp. [20] – podwyższone stężenie białka CRP występuje częściej we wtórnym ZS, w pierwotnym ZS jest zaś prawidłowe.

Wysokie stężenie γ -globulin oraz obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy uważane są za najbardziej charakterystyczne parametry immunologiczne w ZS [22]. Przeciwciała przeciwjądrowe stwierdzo-

no u 40% chorych na PZS oraz u 10% chorych na RZS. U chorych na PZS występowały przeciwciała SS-A u 67% i SS-B u 60% pacjentów, a u chorych na RZS odpowiednio u 13 i 7%. Według różnych autorów we wtórnym ZS częstość występowania przeciwciał przeciw SS-A waha się od 9 do 39%, a przeciw SS-B 3–6% [1], co znajduje potwierdzenie również w przedstawianej pracy.

Porównując średnie wartości liczby ogniskowych nacieków limfocytarnych z wycinków błony śluzowej wargi dolnej w badanych grupach, stwierdzono wyższe wartości (*focus score* 2,1±0,3) w grupie PZS, niż w grupie RZS (1,4±0,2). U 23 (77%) chorych na RZS z subiektywnymi objawami zespołu suchości stwierdzono *focus score* ≥1, co jest bardzo znamienne statystycznie ($p < 0,0005$) i zgodne z badaniami innych autorów [19, 20].

Średnie wartości wieku pacjentów i czasu trwania ich choroby są niezależne od wyniku badań histopatologicznych w grupie RZS.

W podsumowaniu pracy należy stwierdzić i podkreślić, że u każdego chorego na RZS trzeba bardzo dokładnie zbierać wywiad w kierunku zespołu suchości, ponieważ stwierdza się wysoce statystycznie znaczącą korelację między subiektywnymi a obiektywnymi jego objawami.

Wnioski

1. Subiektywne objawy zespołu suchości zostały potwierdzone w badaniu histopatologicznym w większości przypadków (77%) chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.
2. Więcej ognisk z naciekami limfocytarnymi w gruczołach ślinowych mniejszych stwierdzono u chorych na pierwotny zespół suchości, niż u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z towarzyszącym zespołem suchości.

Dziękuję pani prof. dr hab. med. Teresie Wagner, kierownikowi Zakładu Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii, za konsultację preparatów histopatologicznych.

Piśmiennictwo

1. Fox R. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. In: R Rich, S Fleishert, B Kottzin eds. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. Harcourt Brace, London 2001; 89.1-89.32
2. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome. In: *Rheumatology*, eds. JH Klippel JH, Dieppe PA, Mosby – Year Book Europe Limited, 1998, 7, 32.1-12.
3. Moutsopoulos HM, Bombardieri S. Sjögren's syndrome. *Rheumatology in Europe* 1995; 24: 46-47.
4. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, et al. Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14: 1098-1103.

5. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Textbook of Rheumatology. Kelley WN (ed.). WB Saunders, New York 2001; 969-1000.
6. Isenberg DA. Secondary Sjögren's syndrome – the sausage factory revisited. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 Suppl 11: S19-S21.
7. Markusse HM, Oudkerk M, Vroom TM, et al. Primary Sjögren's syndrome: clinical spectrum and mode of presentation based on an analysis of 50 patients selected from a department of rheumatology. *Neth J Med* 1992; 40: 125-134.
8. Janin A. Pathological features of Sjögren's syndrome. *Rheumatology in Europe* 1995; 24: 53-55.
9. Koopmans PP, Bodeutsch C, de Wilde PC, et al. Primary Sjögren's syndrome presenting as a case of sarcoidosis and a suspected pancreatic tumour. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 407-409.
10. Wise ChM, Agudelo CA, Semble EL, et al. Comparison of parotid and minor salivary gland biopsy specimens in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 662-666.
11. Edwards JC, Wilkinson LS, Speight P, et al. Vascular cell adhesion molecule 1 and alpha 4 and beta 1 integrins in lymphocyte aggregates in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 806-811.
12. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol* 1968; 21: 656-660.
13. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, et al. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 37: 217-229.
14. Vivino FB, Gala I, Hermann GA. Change in final diagnosis or second evaluation of labial minor salivary gland biopsies. *J Rheumatol* 2002; 29: 938-944.
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association, 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
16. Steinbrocker O, Traeger GH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis *JAMA* 1949; 140: 659-664.
17. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. and the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. 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.
18. Konttinen YT, Segerberg-Konttinen M, Guseva N. Subjective disease experience in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum* 1989; 18: 13-20.
19. Jagiełło P. Zespół Sjögrena u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Praca doktorska. Warszawa 1994.
20. Moutsopoulos HM, Webber BL, Viagopoulos TP, et al. Differences in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1979; 66: 733-736.
21. Pavlidis NA, Karsch J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 1982; 9: 685-690.
22. Venables P. Sjögren's syndrome: differential diagnosis, immunopathology and genetics. *Topical Rev* 1988; 10-18.
23. Alexander EL, Provost TT. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome. A reflection of vasculitis and association with anti-Ro (SSA) antibodies. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 386-390.
24. Alexander EL. Central nervous system (CNS) manifestations of primary Sjögren's syndrome: an overview. *Scand J Rheum* 1986; suppl 61: 161-165.