

Współczesna diagnostyka zespołu Sjögrena

The modern diagnostics of Sjögren syndrome

Krzysztof Prajs¹, Marek Brzosko¹, Katarzyna Fischer¹, Anna Walecka², Maria Chosia³, Piotr Maj⁴

¹Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej, kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Brzosko

²Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej Pomorskiej Akademii Medycznej, kierownik Zakładu dr hab. med. Anna Walecka

³Zakład Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Wenancjusz Domagała

⁴Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Czesława Tarnowska

Słowa kluczowe: zespół Sjögrena, diagnostyka, przeciwciała.

Key words: Sjögren's syndrome, diagnostics, antibodies.

Streszczenie

Zespół Sjögrena jest przewlekłą, układową egzokrynopatią o nieznanym etiologii, charakteryzującą się naciekiem limfocytów w tkankach gruczołów wydzielania zewnętrznego, prowadzącą w rezultacie do upośledzenia bądź całkowitej utraty ich funkcji. Zazwyczaj proces zapalny obejmuje gruczoły łzowe i ślinowe. Do rozpoznania zespołu Sjögrena używa się uznanych i sprawdzonych od wielu lat metod diagnostycznych, które zostały oparte na kryteriach opracowanych przez amerykańsko-europejską grupę specjalistów. Do postawienia ostatecznej diagnozy używane są także nowe narzędzia, takie jak: badania obrazowe (ultrasonografia, rezonans magnetyczny ślinianek, sialografia rezonansu magnetycznego) oraz serologiczne (przeciwciała przeciw alfa-fodrynie, przeciwciała przeciw receptorom muskarynowym typu 3). O ile w przypadku badań radiologicznych jest bardzo prawdopodobne, że w niedługim czasie znajdą się one w kryteriach diagnostycznych, o tyle wartość nowych markerów serologicznych nie jest tak jednoznaczna.

Zespół Sjögrena nie jest endemiczną jednostką chorobową. Pierwotny zespół Sjögrena (pSS) jest jedną z najczęściej występujących chorób tkanki łącznej. Chorobowość na pSS w populacji ogólnej waha się w zależności od stosowanych kryteriów diagnostycznych od 0,6 do ok. 3–4% [1, 2]. Szczyt zachorowań przypada na 4. i 5. dekadę życia. Chorują głównie kobiety, stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 9 do 1.

Summary

Sjögren's syndrome is considered to be a chronic systemic exocrinopathy of unclear origin, characterized by lymphoid cells infiltration in tissue of exocrine glands resulting in their partial dysfunction or fatal failure. Commonly inflammatory process affects salivary and lacrimal glands. To diagnose the Sjögren's syndrome the good known and acknowledged methods are used, according to American-European Consensus Group criterias. Modern methods such as: ultrasonography, magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of salivary glands, anti-alfa-fodrin antibodies, autoantibodies against M 3 muscarinic acetylcholine receptor are used so as to definitively settle the diagnosis. So far as the radiological examinations seems to be included soon in obligatory diagnostic methods so the value and utility of new serological markers is ambiguous.

Wtórny zespół Sjögrena (SSS) występuje w przebiegu innych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Pierwotny zespół Sjögrena jest układową chorobą tkanki łącznej, charakteryzującą się naciekiem gruczołów wydzielania zewnętrznego przez limfocyty i komórki plazmatyczne oraz obecnością w surowicy różnych przeciwciał.

Główną komórką nacieku zapalnego są limfocyty T, którym towarzyszą limfocyty B odpowiedzialne za pro-

Adres do korespondencji:

lek. Krzysztof Prajs, Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel. +48 91 425 33 40, faks +48 91 425 33 44, e-mail: prajskr@sci.pam.szczecin.pl

dukcję przeciwciał. Wydaje się, że za początek procesu zapalnego mogą być odpowiedzialne czynniki zewnętrzne, np. wirusy [3, 4]. Stwierdzono także związek pSS z występowaniem haplotypów antygenów zgodności tkankowej: HLA-B8, DRw52, DR2, DR3, DR5 [5].

Niestety, rozpoznanie choroby, mimo tak częstego występowania i charakterystycznych objawów, jest często opóźnione. Jedną z zasadniczych przyczyn jest brak ogólnie przyjętych kryteriów, które mogłyby być pomocne w diagnostyce tej choroby. Na przestrzeni ostatnich lat opracowano kilka propozycji kryteriów rozpoznawania pSS i sSS, które stanowiły istotny krok w ujednoczeniu diagnostyki [6-8]. Jednak w konsekwencji prowadziło to do zamieszania w praktyce klinicznej oraz w badaniach naukowych. Poszczególne badacze kładli nacisk na różne objawy kliniczne i badania laboratoryjne, co prowadziło do znacznych różnic w częstości rozpoznania zespołu Sjögrena wg różnych kryteriów [7]. Było to powodem opracowania przez amerykańsko-europejską grupę bada-

czy kryteriów diagnostycznych, których ostatnia wersja powstała w 2002 r. (tab. I) [6].

Na podstawie tych kryteriów pSS rozpoznajemy, gdy spełnione są następujące kryteria (tab. I):

- 1) obecność przynajmniej 4 z 6 kryteriów; konieczne jest stwierdzenie zmian w badaniu histopatologicznym (kryterium IV) lub serologicznym (kryterium VI), lub
- 2) obecność 3 z 4 następujących kryteriów: III – testy oczne, IV – badanie histopatologiczne, V – zajęcie gruczołów ślinowych, VI – obecność przeciwciał.

Wtórny zespół Sjögrena rozpoznajemy, gdy obecne jest kryterium I lub II oraz przynajmniej 2 kryteria z następujących kryteriów: III, IV lub V.

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 przeciw gospodarzowi,
- 7) używanie leków antycholinergicznym.

W przebiegu zespołu Sjögrena występują objawy kliniczne związane głównie z upośledzeniem czynności gruczołów wydzielania zewnętrznego. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: suchość w jamie ustnej, suchość oczu oraz powiększenie ślinianek, zwłaszcza przyusznych. Zmniejszenie ilości oraz upośledzenie jakości wytwarzanej śliny jest przyczyną nasilonej próchnicy, zakażeń grzybiczych oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Powolna destrukcja gruczołów wydzielania zewnętrznego może być także przyczyną suchości w górnych drogach oddechowych, pochwie oraz przyczyną zapalenia trzustki (tab. II) [9].

Dość często, zwłaszcza u chorych z pSS, występują objawy niezwiązane z zajęciem gruczołów wydzielania zewnętrznego. Do tych objawów zalicza się: ogólne osłabienie, spadek masy ciała, wzrost temperatury, bóle stawów/zapalenie stawów, objaw Raynouda, suchość skóry, powiększenie węzłów chłonnych, zmiany w płucach i/lub nerkach, zapalenie naczyń, transformacja nowotworowa (chłoniak), powiększenie śledziony, polineuropatia i neuropatia nerwów czaszkowych (tab. II) [9].

Obecnie do rozpoznania zespołu Sjögrena, poza badaniem podmiotowym i przedmiotowym, niezbędne jest zastosowanie diagnostyki radiologicznej, histopatologicznej oraz serologicznej.

Do oceny suchości oczu nadal stosuje się test Schirmera lub barwienie rogówki różem bengalskim [6]. Ostatnio zaleca się stosowanie zieleni lissaminy, z uwagi na zdecydowanie mniejsze właściwości drażniące struktury oka [10].

Tabela I. Zrewidowane kryteria dla zespołu Sjögrena ustalone przez *American-European Consensus Group* [6]

Table I. Revised version of the criteria for Sjögren's syndrome proposed by the *American-European Consensus Group* [6]

I. Objawy oczne
<ul style="list-style-type: none"> • suchość oczu odczuwana codziennie przez okres dłuższy niż 3 mies. • nawracające wrażenie obecności piasku pod powiekami • stosowanie substytucji łez częściej niż 3 razy na dobę
II. Objawy z jamy ustnej
<ul style="list-style-type: none"> • uczucie suchości w jamie ustnej przez okres dłuższy niż 3 mies. • nawracający lub przetrwały obrzęk ślinianek u osoby dorosłej • konieczność używania płynów przy połykaniu suchego posiłku
III. Testy oczne
<ul style="list-style-type: none"> • test Schirmera, wykonany bez znieczulenia miejscowego (≤ 5 mm w ciągu 5 min) • barwienie różem bengalskim bądź inną metodą (≥ 4 pkt w skali van Bijstervelda)
IV. Badanie histopatologiczne: nacieki limfocytarny w wycinku z gruczołu ślinowego wargi dolnej (<i>focus score</i> ≥ 1)
V. Zajęcie gruczołów ślinowych
<ul style="list-style-type: none"> • sialometria – pomiar produkcji śliny ($< 1,5$ ml w ciągu 15 min) • sialografia ślinianek • scyntygrafia ślinianek
VI. Obecność przeciwciał anty-Ro/SS-A, anty-La/SS-B

Obiektywną ocenę suchości w jamie ustnej można przeprowadzić za pomocą sialometrii i sialografii. Do niedawna najczęściej stosowaną metodą oceny suchości jamy ustnej była sialometria, która polegała na zbieraniu śliny przez określony czas bez działania bodźca zewnętrznego lub pod jego wpływem. Bodźcem tym mógł być np. roztwór kwasu cytrynowego. W przypadku badania wydzielania śliny bez stymulacji czas trwania próby wynosi 15 min. Próba uważana jest za pozytywną, jeżeli w tym czasie objętość wydzielonej śliny wynosi $\leq 1,5$ ml. Badanie jest bardzo popularne z uwagi na to, że jest tanie i nie wymaga specjalistycznego sprzętu laboratoryjnego. Nie jest jednak metodą powtarzalną.

W ostatnich doniesieniach [11, 12] wykazano, że połączenie sialometrii z analizą chemiczną śliny wykazuje wyższą czułość i specyficzność w diagnostyce zespołu Sjögrena i być może zastąpi bardziej inwazyjne techniki diagnostyczne. Badanie to polega na pomiarze zawartości składników śliny ludzkiej, takich jak jony sodowe, potasowe, fosforanowe, wapniowe, amylaza, laktoferyna, mucyna, białko całkowite.

Ważną rolę w diagnostyce zespołu Sjögrena – zarówno obecnie, jak i wcześniej – odgrywają badania ob-

razowe, do których można zaliczyć: sialografię, ultrasonografię ślinianek (USG), tomografię rezonansu magnetycznego (MRI) oraz sialografię rezonansu magnetycznego (MR *sialography*).

Jeszcze do niedawna sialografia była uważana za złoty *standard* w diagnostyce zespołu Sjögrena. Po raz pierwszy została zastosowana przez Charpy w 1900 r. Później była stale udoskonalana (lepsze kontrasty i coraz nowocześniejsze aparaty radiologiczne z torem wizyjnym, zastosowanie subtrakcji). Na stałe metoda ta weszła do diagnostyki w 1925 r. [13, 14]. Rozwój nowych technik obrazowych spowodował wyparcie sialografii jako metody diagnostycznej w tej grupie chorych [13-17].

Badanie ultrasonograficzne ślinianek powinno być traktowane jako badanie podstawowe w diagnostyce zespołu Sjögrena. Jest badaniem nieinwazyjnym, tanim i dzisiaj szeroko dostępnym. Badanie ultrasonograficzne służy do oceny stopnia zaawansowania choroby i rozległości zmian. W badaniu ultrasonograficznym zapalenie ślinianek uwidacznia się zanikiem i zmniejszeniem objętości gruczołu. Struktura gruczołu jest niejednorodna, guzkowa przypominająca plaster miodu. W przewlekłych procesach widoczne są zmiany włókniste. U prawie 1/3 pacjentów mogą wystąpić zmiany poza-

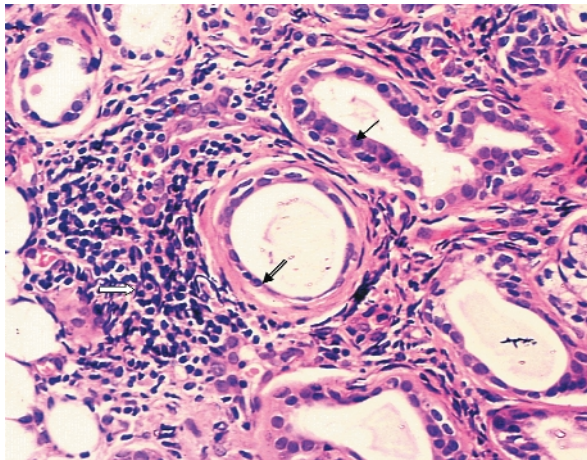
Tabela II. Występowanie objawów klinicznych w pierwotnym zespole Sjögrena w momencie
Table II. *Clinical manifestations of primary Sjögren's syndrome at diagnosis and after a 10-year follow up [9]*

	Występowanie w momencie rozpoznania (%)	Występowanie po 10-letniej obserwacji (%)
objawy kliniczne związane z zajęciem gruczołów wydzielania zewnętrznego		
suchość w jamie ustnej	90	92
suchość oczu	95	95
powiększenie ślinianek przyusznych	49	53
pozagruczołowe objawy kliniczne		
ból/zapalenie stawów	70	75
objaw Raynauda	41	48
zajęcie płuc	23	29
śródmieższowe zapalenie nerek	7	9
kłębuszkowe zapalenie nerek	0,4	2
zajęcie wątroby	4	4
neuropatia obwodowa	1	2
zapalenie mięśni	1	1
zajęcie ośrodkowego układu nerwowego	0	0
chłoniak	2	4

gruczołowe i wówczas w wątpliwych przypadkach można wykonać biopsję celowaną zmiany stwierdzonej w USG. Jej czułość i swoistość oceniana jest odpowiednio na 47–91% i 82–94%. W rękach doświadczonego ultrasonografisty (zastrzeżenie większości autorów) stanowi doskonałe narzędzie diagnostyczne. Zastosowanie sond o wysokiej rozdzielczości, od 7,5 do 11 MHz, ultrasonografii metodą Dopplera kodowanej kolorem (mapowanie przepływu kodowanego kolorem) znacznie podniosło wartość metody [16, 17].

Badania ultrasonograficzne metodą Dopplera z testem stymulacyjnym okazały się użyteczne w ocenie stopnia zaawansowania choroby [15, 16]. Nowością w diagnostyce czynności ślinianek w zespole Sjögrena są badania z zastosowaniem wzmocnienia kontrastowego Sono Vue i stymulacji w badaniu ultrasonograficznym metodą Dopplera. Badania te pozwalają na różnicowanie pierwotnego i wtórnego zespołu Sjögrena [17].

Ocena histopatologiczna małych gruczołów ślinowych dolnej wargi jest uznaną metodą diagnostyczną w rozpoznaniu zespołu Sjögrena. Wycinki powinny się pobierać z dolnej wargi, w miejscu, w którym pokrywająca błona śluzowa nie wykazuje zmian. Ewentualne



Ryc. 1. Utkanie ślinianki z widocznymi przekrojami przez przewody o poszerzonym świetle, z włóknieniem wokół. Komórki nabłonkowe w jednym z przewodów wykazują cechy proliferacji (→), w drugim zaś cechy zaniku (⇨). Obok jest widoczne ognisko zapalne z komórek jednojądrowych (⇨). Barwienie hematoksyliną i eozyną.
Fig. 1. Salivary gland tissue, cross section through the ducts shows their distended lumens and surrounding fibrosis. Proliferating epithelial cells in one of the ducts (→), features of atrophy in the other one (⇨). Adjacent focus of infiltration with mononuclear cells (⇨). Hematoxylin – eosin staining.

zmiany zapalne i pourazowe mogłyby wywoływać również niespecyficzne odczyny zapalne w obrębie badanych ślinianek. Przyjmuje się, że w materiale biopsyjnym powinny być przynajmniej 4 płaciki utkania ślinianki [18].

W ocenie mikroskopowej ślinianki powszechnie uznaje się, że największe znaczenie ma liczba ognisk zapalnych (ang. *focus score*), złożonych co najmniej z 50 komórek jednojądrowych, do których zalicza się przede wszystkim limfocyty i plazmocyty, na powierzchni 4 mm² skrawka. Greenspan i wsp. [19] wyróżnili 5 stopni zaawansowania zmian w śliniance w zespole Sjögrena na podstawie liczby ognisk zapalnych na powierzchni 4 mm² skrawka: stopień 0 oznacza stan prawidłowy, stopień I – nieznaczny naciek, stopień II – średnio nasilony naciek lub mniej niż jedno ognisko, stopień III – jedno ognisko, stopień IV – więcej niż jedno ognisko. W ogniskach nacieków zapalnych mogą pojawiać się także wtórne grudki chłonne, a wśród komórek jednojądrowych mogą być pojedyncze komórki tuczne i makrofagi. Nacieki zapalne są zazwyczaj zlokalizowane wokół przewodów, ale mogą być także, chociaż znacznie rzadziej, wokół naczyń krwionośnych, w których niekiedy dodatkowo można stwierdzić obrzmienie śródbłonnków, pogrubienie ścian naczyń, włóknienie i obecność limfocytów w ścianie naczyń (ryc. 1). Naciekom zapalnym wokół przewodów, szczególnie o większym nasileniu, mogą towarzyszyć cechy zniszczenia oraz zaniku przewodów i cewek, zmiany degeneracyjne i rozplemowe, a także włóknienie okołoprzewodowe. Nacieki zapalne mogą mieć również charakter rozlany o dużym nasileniu, a także można zaobserwować zmianę limfocyto-nabłonkową łagodną, chociaż znacznie rzadziej niż w przypadku dużych gruczołów ślinowych [20].

Al-Hashimi i wsp. [21] zwracają uwagę na potrzebę wykonywania skrawków do badania histopatologicznego na różnych głębokościach badanego wycinka, żeby zwiększyć powtarzalność wyników. Badając 38 wycinków z małych gruczołów ślinowych, stwierdzili oni powtarzalność niezależnie od głębokości jedynie w 80% przypadków ocenionych jako stopień I wg Greenspana i 40% jako stopień IV.

Nie ulega wątpliwości, że biopsja małych gruczołów ślinowych jest przydatnym kryterium diagnostycznym w zespole Sjögrena, jednak ocena powinna być przeprowadzona z należytą starannością. Według Manthorpe [22] procedura ta będzie użyteczna także w przyszłości, chociaż z różnych powodów będzie wykonywana prawdopodobnie rzadziej.

W przypadkach wątpliwych lub wtedy, gdy chory nie wyraża zgody na pobranie wycinka z dolnej wargi, można wykonać badanie MRI ślinianek lub sialografię rezonansu magnetycznego (pomimo braku tych metod

diagnostycznych w obecnie uznanych kryteriach). Badanie charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością. Do wad należy cena i ograniczony dostęp do badania [23, 24].

Nadal w celu weryfikacji zajęcia gruczołów ślinowych stosuje się scyntyografię ślinianek, która jest badaniem czułym, lecz znacznie mniej swoistym niż wcześniej opisywane [14]. Jednakże z uwagi na to, że nie jest badaniem inwazyjnym, a próbuje ją większość pacjentów.

W zespole Sjögrena obserwujemy często występowanie przeciwciał przeciwjądrowych. Nadal pierwszoplanową rolę odgrywa stwierdzenie obecności przeciwciał anty-Ro (SS-A) i anty-La (SS-B), które korelują z objawami suchości [25].

Kiedy jednak w 1997 r. Haneji i wsp. [26] odkryli fragment cytoszkieletu białka fodryny o masie 120 kDa, wydawało się, że pojawiło się nowe, doskonałe narzędzie w diagnostyce zespołu Sjögrena. Autorzy ci stwierdzili obecność przeciwciał przeciw temu antygenowi w surowicy krwi chorych z zespołem Sjögrena, nie stwierdzając ich w grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy.

Doniesienia, które ukazały się w następnych latach, potwierdzały przydatność przeciwciał przeciw alfa-fodrynie jako markera zespołu Sjögrena [27, 28]. Jednakże w ciągu ostatnich kilku lat pojawia się coraz więcej prac negujących znaczenie tych przeciwciał w diagnostyce tego zespołu [29, 30]. Opublikowane ostatnio wyniki prac zajmujących się zastosowaniem przeciwciał przeciw receptorom muskarynowym typu 3 jako markera w diagnostyce zespołu Sjögrena są obiecujące, jednakże wymagają weryfikacji i badań na większych grupach chorych [31].

Rozpoznanie różnicowe powinno obejmować guzy i zapalenie ślinianki o innej etiologii. Do diagnostyki różnicowej badaniem z wyboru jest rezonans magnetyczny i sialografia rezonansu magnetycznego. Po podaniu środka cieniującego prawidłowy miąższ gruczołu wykazuje znaczny stopień wzmocnienia, w tkance włóknistej stwierdza się upośledzenie wzmocnienia, co może być pomocne w ocenie stopnia zwłóknienia czy aktywności procesu chorobowego.

W diagnostyce zespołu Sjögrena, oprócz uznanych i sprawdzonych od wielu lat metod diagnostycznych, ostatnio wprowadza się także coraz więcej nowych, pomocnych w postawieniu ostatecznej diagnozy. Możemy do nich zaliczyć badania obrazowe (ultrasonografia ślinianek, rezonans magnetyczny ślinianek, sialografia rezonansu magnetycznego), serologiczne (przeciwciała przeciw alfa-fodrynie, przeciwciała przeciw receptorom muskarynowym typu 3). O ile w przypadku badań radiologicznych wydaje się bardzo prawdopodobne, że w niedługim czasie znajdą swoje miejsce w kryteriach diagnostycznych, o ty-

le wartość nowych markerów serologicznych nie jest tak jednoznaczna i będzie wymagała dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 521-5.
2. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, et al. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1069-76.
3. Madaliński K, Dzierżanowska-Fangrat K, Jóźwiak P, i wsp. Rola zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C w patogenezie zespołu Sjögrena. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 107: 167-71.
4. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2005; 113: 101-13.
5. Bolstad AI, Jonsson R. Genetic aspects of Sjögren's syndrome. *Arthritis Res* 2002; 4: 353-9.
6. 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: 554-8.
7. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, et al. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 577-85.
8. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, et al. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 19-21.
9. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, et al. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 296-304.
10. Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, et al. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjögren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004; 39: 767-71.
11. Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, et al. Sialometry and sialochemistry: diagnostic tools for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1110-6.
12. Kalk WW, Vissink A, Stegenga B, et al. Sialometry and sialochemistry: a non-invasive approach for diagnosing Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 137-44.
13. Rabinow K, Weber AL. The technique of sialography. In: *Radiology of the salivary glands*. Rabinow K, Weber AL (eds). G.K. Hall Medical Publishers, Boston 1985; 1-103.
14. Tonami H, Higashi K, Matoba M, et al. A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjögren syndrome. *J Comp Ass Tomograph* 2001; 25: 262-8.
15. Niemelä RL, Takalo R, Pääkkö, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology* 2004; 43: 875-79.
16. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, et al. Ultrasonography and colour Doppler sonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 213-19.
17. Giuseppetti GM, Argalia G, Salera D, et al. Ultrasonographic contrast-enhanced study of sicca syndrome. *Eur J Radiol* 2005; 54:225-32.

18. Fox RI, Robinson C, Curd J, et al. First international symposium on Sjögren's syndrome: suggested criteria for classification. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 28-30.
19. 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: 217-29.
20. Daniels TE. Salivary histopathology in diagnosis of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 36-43.
21. Al-Hashimi I, Wright JM, Cooley CA, et al. Reproducibility of biopsy grade in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 408-12.
22. Manthorpe R. How should we interpret the lower lip biopsy finding in patients investigated for Sjögren's syndrome? *Arthritis Rheum* 2002; 47: 114-5.
23. Niemela RK, Paakko E, Suramo I, et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 512-8.
24. Ohbayashi N, Yamada I, Yoshino N, et al. Sjögren syndrome: comparison of assessments with MR sialography and conventional sialography. *Radiology* 1998; 209: 683-8.
25. Pourmand N, Wahren-Herlenius M, Gunnarsson I, et al. Ro/SSA and La/SSB specific IgA autoantibodies in serum of patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 623-9.
26. Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science* 1997; 276: 604-7.
27. Witte T, Matthias T, Arnett FC, et al. IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: 2617-20.
28. Witte T, Matthias T, Oppermann M, et al. Prevalence of antibodies against alpha-fodrin in Sjögren's syndrome: comparison of 2 sets of classification criteria. *J Rheumatol* 2003; 30: 2157-9.
29. Ruffatti A, Ostuni P, Grypiotis P, et al. Sensitivity and specificity for primary Sjögren's syndrome of IgA and IgG anti-alpha-fodrin antibodies detected by ELISA. *J Rheumatol* 2004; 31: 504-7.
30. Zandbelt MM, Vogelzangs J, Van De Putte LB, et al. Anti-alpha-fodrin antibodies do not add much to the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 33-38.
31. Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, et al. Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 510-11.