

Wczesne rozpoznawanie zespołu suchości w toczeniu rumieniowatym układowym

Early sicca syndrome diagnosis in systemic lupus erythematosus

Małgorzata Rotbart-Fiedor, Małgorzata Wiśłowska

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

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, zespół suchości, gruczoły ślinowe mniejsze, warga dolna.

Key words: systemic lupus erythematosus, sicca syndrome, minor salivary glands, lower lip.

Streszczenie

Zespół Sjögrena (ZS) lub zespół suchości to przewlekła choroba zapalna o podłożu autoimmunologicznym, w której pojawiają się nacieki zapalne z komórek limfoidalnych w gruczołach zewnątrzwydzielniczych (głównie ślinowych i łzowych), co doprowadza do upośledzenia wydzielania łez oraz śliny i powoduje suchość rogówki i błon śluzowych, a także suchość w jamie ustnej.

Celem pracy była ocena możliwości wprowadzenia wczesnej diagnostyki zespołu suchości u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) na podstawie badań histopatologicznych biopłatów gruczołów ślinowych wargi dolnej.

Subiektywne objawy zespołu suchości zostały potwierdzone w badaniu histopatologicznym u 30% chorych na TRU. Można zatem sądzić, że w TRU objawy suchości nie zawsze znajdują potwierdzenie w badaniu histopatologicznym.

Summary

Sjögren's syndrome (SS), 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 systemic lupus erythematosus (SLE) patients based on histopathological bioplates of labial salivary glands.

Subjective dryness symptoms of SS were confirmed in histopathological examinations in 30% of SLE patients. Thus one can assume that dryness symptoms in SLE are not always confirmed in histopathological examinations.

Wstęp

Zespół Sjögrena (ZS) lub zespół suchości to układowa choroba autoimmunologiczna, zajmująca gruczoły wydzielania zewnętrznego. Objawem zespołu jest powiększenie ślinianek przyusznych oraz gruczołów łzowych, z 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. W pierwotnym ZS od czasu pojawienia się pierwszych dolegliwości do czasu ustalenia prawidłowego rozpoznania mija średnio 7–9 lat [3].

Wtórny ZS jest rozpoznawany w przypadku, gdy objawom suchości towarzyszy inna układowa choroba tkanki łącznej, przede wszystkim reumatoidalne zapalenie stawów, lecz także toczeń rumieniowaty układowy, twardzienna układowa, zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej lub guzkowe zapalenie tętnic [4, 5]. Może również występować w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych [3, 6, 7].

Adres do korespondencji:

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

Praca wpłynęła: 2.03.2007 r.

Zespół Sjögrena jest drugą co do częstości występowania chorobą z kręgu układowych chorób tkanki łącznej po RZS, a przed TRU. Na ZS zapadają przeważnie kobiety w średnim wieku (w stosunku 9:1 kobiet do mężczyzn), w 4. lub 5. dekadzie życia (początek głównie między 35.–55. rokiem życia), u dzieci ZS jest rzadko spotykany.

Zespół Sjögrena charakteryzuje się limfocytarnymi naciekami w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego, którym towarzyszy wzmożona aktywność limfocytów B, czego następstwem jest wytwarzanie auto-przeciwciał. Markerami ZS są autoprzeciwciała SS-A/Ro i SS-B/La. Biopsja wargowych gruczołów ślinowych wykazująca patologiczne ogniskowe nacieki limfocytarne pozwala ustalić rozpoznanie. Biopsja małych ślinianek dolnej wargi i stwierdzenie na powierzchni 4 mm² 50 limfocytów ma wartość diagnostyczną [8].

Małe gruczoły ślinowe (wargi i podniebienia) wydają się najlepszym narządem do badań w przebiegu ZS, ponieważ zmienione u większości chorych są jednocześnie łatwo dostępne badaniu. Z badań porównawczych wynika, że istnieje znacznego stopnia korelacja między zmianami w dużych i małych gruczołach ślinowych [9].

Klasyczne zmiany morfologiczne w zespole Sjögrena polegają na naciekach z limfocytów i czasem komórek plazmatycznych w gruczołach egzokrynych, przede wszystkim w śliniankach i gruczołach łzowych. Najwcześniejsze zmiany są umiejscowione wokół przewodów ślinowych w postaci ogniskowych nacieków zapalnych, które w późniejszym okresie stają się coraz bardziej obfite, zajmując w większym stopniu środek niż część obwodową zrazika [10]. W bardziej zaawansowanych zmianach zapalnych cewki wydzielnicze i przewody mogą ulegać zniszczeniu i zastąpieniu przez obfite nacieki limfocytarne i pola włóknienia [10].

Celem pracy była ocena możliwości wprowadzenia wczesnej diagnostyki zespołu suchości u chorych na toczeń rumieniowaty układowy na podstawie badań histopatologicznych bioptatów gruczołów ślinowych wargi dolnej.

Materiał i metody

Do badań kwalifikowano chorych zgłaszających się kolejno do Poradni Reumatologicznej CSK MSWiA z toczniem rumieniowatym układowym, którzy w wywiadzie zgłaszali subiektywne objawy suchości w jamie ustnej, oraz 15 chorych z udokumentowanym pierwotnym zespołem suchości.

Badaniem objęto 2 grupy chorych – grupę I stanowiło 30 chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU), w tym 28 (93%) kobiet i 2 (7%) mężczyzn, a gru-

pę II (kontrolną) 15 kobiet z pierwotnym zespołem suchości (PZS).

Wiek chorych w czasie badania w grupie I wahał się od 29 do 78 lat, średnio 56 (±12), w grupie II od 21 do 76 lat, średnio 57 (±15). Czas trwania choroby w czasie badania w grupie I wynosił 2–27 lat, średnio 10 (±7), w grupie II 2–30 lat, średnio 12 (±11), natomiast czas wystąpienia objawów suchości wynosił w grupie I 9 lat (±6), a w II 12 lat (±11).

Do grupy I zakwalifikowano tylko tych chorych, którzy spełniali 4 lub więcej kryteriów ARA dla TRU [11].

Do grupy II zaliczono tylko tych chorych, którzy spełniali co najmniej 3 z 4 obiektywnych kryteriów (III, IV, V i VI) amerykańsko-europejskich z 2002 r. [12].

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

Do dalszej analizy zakwalifikowano tylko tych chorych, którzy mieli ujemny wynik badania antygenu 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, gdy długość paska zwilżonego przez tży była mniejsza niż 9 mm;
- badanie histopatologiczne – gruczoły ślinowe mniejsze pobierano z niezmienionej błony śluzowej (przedścionka 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 [8].

Badania kliniczne

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

Szczegółowo analizowano następujące dane:

- wiek chorych w chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby (TRU, PZS),
- kolejność i odstęp czasu pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów TRU a zespołem suchości,
- objawy ogólne, takie jak stany gorączkowe powyżej 38°C, które nie były związane z dodatkową chorobą, osłabienie ogólne, bóle mięśni,
- powiększenie węzłów chłonnych, śledziony i wątroby,
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego,
- objawy ze strony poszczególnych układów – oddechowego, krążenia, pokarmowego i moczowego.

Badania laboratoryjne

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, aminotransferaz ALAT i AspAT, u niektórych chorych diastazy, wykonano też badanie ogólne moczu,
- wykonano badania serologiczne w celu wykrycia obecności:
 - przeciwciał przeciwjądrowych metodą immunofluorescencji pośredniej z użyciem komórek linii Hep-2 jako substratu antygenowego, przyjmując za dodatnie miano $\geq 1:80$,
 - przeciwciał przeciw natywnemu DNA (nDNA) metodą immunofluorescencji pośredniej przy użyciu jako substratu wiciowca *Crithidia lucillae*,
 - przeciwciał przeciw RNP metodą hemaglutynacji biernej wg Sharpa, przyjmując za dodatnie miano $\geq 1:160$,
 - przeciwciał przeciw Sm metodą hemaglutynacji biernej wg Sharpa, przyjmując za dodatnie miano $\geq 1:80$,
 - 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 χ^2 , 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 2 porównań i analizą wariancji w przypadku 3 klas. Dla zmiennych ciągłych wyniki badań przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego.

Wyniki

Wiek zachorowania na TRU wahał się od 14 do 75 lat i wynosił średnio $46 \pm 14,4$, natomiast wiek, w którym po raz pierwszy wystąpiły objawy suchości, wynosił 17–75 lat, średnio $47,7 \pm 13,61$. Wiek zachorowania na PZS w grupie II wahał się od 18 do 70 lat i wynosił

średnio $44,4 \pm 16,7$, w tym czasie wystąpiły również pierwsze objawy suchości.

Opóźnienie rozpoznania ZS w stosunku do momentu zachorowania średnio wynosiło w grupie chorych na TRU $7,9 \pm 3,7$ roku, w PZS – $5,4 \pm 8,6$ roku.

Powiększenie węzłów chłonnych obserwowano u 57% chorych na TRU i 40% chorych na PZS. Powiększenie wątroby wykazano u 30% pacjentów z grupy TRU, 20% z grupy PZS, natomiast powiększenie śledziony obserwowano tylko u pojedynczych chorych. U blisko połowy (47%) chorych na TRU obserwowano objawy ze strony OUN, co jest znamienne statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną. Polineuropatię obwodową stwierdzono u 7% chorych na PZS.

Zmiany w układzie oddechowym, takie jak zapalenie oskrzeli lub płuc bądź cechy włóknienia płuc w badaniu radiologicznym stwierdzono u nielicznych chorych w badanych grupach. Zapalenie opłucnej występowało w grupie TRU w 37%, nadciśnienie tętnicze w 47% przypadków – co jest znamienne statystycznie w porównaniu z 13% w grupie PZS. Zaburzenia przewodzenia i cechy przebytego zawału mięśnia sercowego występowały u pojedynczych chorych.

Średnie wartości parametrów biochemicznych i hematologicznych uzyskane w obu grupach mieściły się w granicach prawidłowych i nie różniły się znamienne statystycznie między grupami, poza tym, że większy odsetek chorych z liczbą leukocytów poniżej normy obserwowano w grupie chorych na PZS (40%) niż w grupie chorych na TRU (37%).

Nieznacznie podwyższone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy zaobserwowano u nielicznych chorych. Proteinurię dobową stwierdzono u 3 chorych.

Hipergammaglobulinemia występowała częściej u chorych z PZS (73%), a w grupie TRU u ok. 50% pacjentów. Przeciwciała przeciwjądrowe stwierdzono u wszystkich chorych na TRU i u 40% chorych na PZS. Przeciwciała przeciw SS-A i SS-B występowały częściej u chorych na PZS: SS-A stwierdzono u 10 pacjentów (67%) i SS-B u 9 (60%). Znamienne statystycznie rzadziej przeciwciała przeciw SS-A i SS-B występowały w grupie z TRU, odpowiednio SS-A u 8 (27%), a SS-B u 3 (10%) chorych. Przeciwciała przeciw RNP, Sm, nDNA, antykardiolipinowe stwierdzono u pojedynczych chorych na TRU.

Średnie wartości liczby ogniskowych nacieków limfocytarnych z wycinków błony śluzowej wargi dolnej przedstawiały się następująco:

- stwierdzono wyższe wartości (*focus score* $2,1 \pm 0,3$) w grupie z PZS, natomiast mniejsze w grupie z TRU ($0,6 \pm 0,2$),
- u 9 chorych na TRU (30%) z subiektywnymi objawami zespołu suchości stwierdzono *focus score* ≥ 1 .

W grupie chorych na TRU zmiennie częściej obserwowano dodatni wynik SS-A ($p < 0,001$) i SS-B u tych pacjentów, u których wynik badania histopatologicznego był dodatni (odpowiednio: SS-A – 78 vs 5% i SS-B – 33 vs 0%).

W grupie chorych na TRU zbadano współzależności między występowaniem objawów klinicznych, wynikami badań hematologicznych i biochemicznych a wynikiem badania histopatologicznego (ryc. 1).

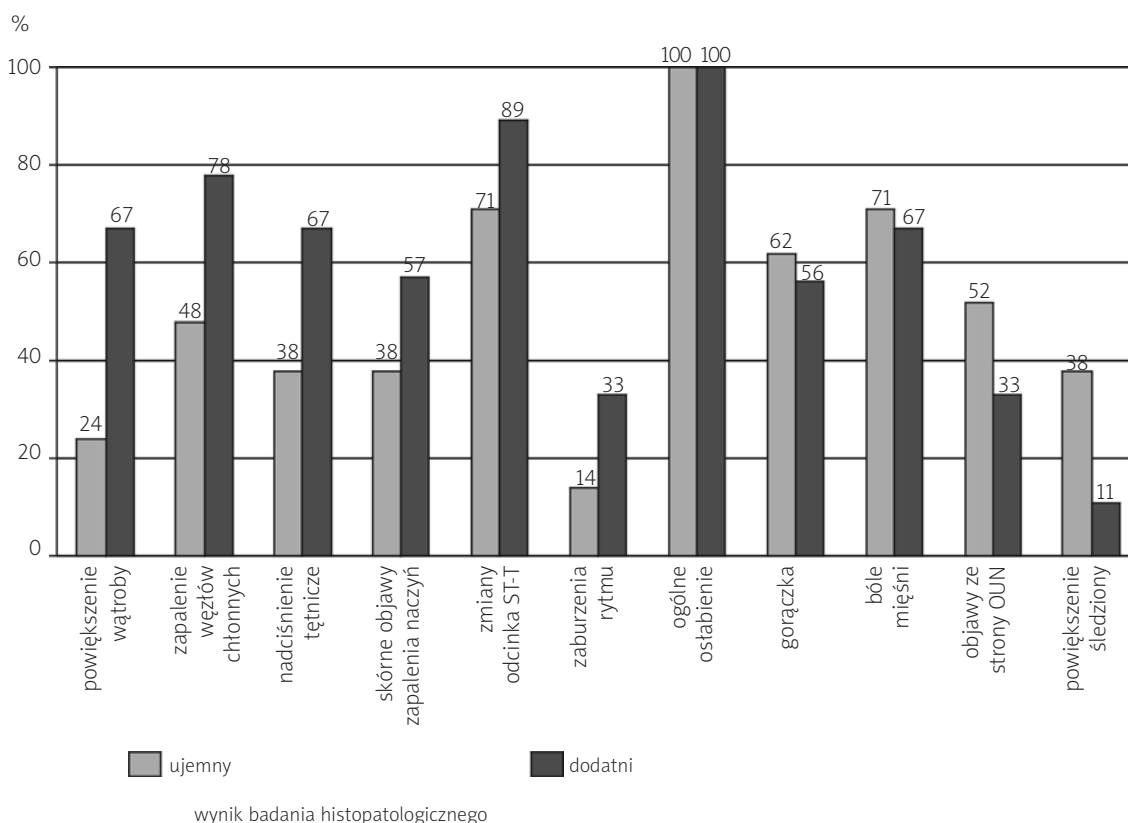
Zaobserwowano, że w grupie chorych z potwierdzonym histopatologicznie zespołem suchości, spośród analizowanych przez nas parametrów, częściej w grupie chorych na TRU z ZS w porównaniu z chorymi na TRU bez ZS występowały skórne objawy zapalenia naczyń (o 19%), powiększenie węzłów chłonnych (o 30%), zapalenie płucnej (o 43%), nadciśnienie tętnicze (o 29%), zmiany odcinka ST-T (o 8%) oraz zaburzenia rytmu (o 16%). Jedynie w przypadku zapalenia płucnej uzyskano znamienność statystyczną 0,04. Powiększenie wątroby (o 27%) oraz objawy ze strony OUN (o 19%) zdarzały się natomiast częściej w grupie TRU z niepotwierdzonym histopatologicznie zespołem su-

chości. Zaobserwowano, że wynik badania histopatologicznego nie miał związku z występowaniem objawów gorączkowych oraz bólów mięśni.

Dyskusja

Wystąpienie objawów suchości w jamie ustnej i narządzie wzroku nie przesądza o ustaleniu rozpoznania zespołu suchości, które powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym i po wykluczeniu ewentualnych czynników mogących dawać objawy suchości (leki). Analiza częstości występowania subiektywnych objawów suchości nie zawsze korelowała ze stwierdzeniem objawów suchości w badaniu histopatologicznym. W badaniach własnych oceniano powyższe zależności, wykazując, że wśród chorych na TRU stwierdza się mały odsetek pacjentów (30%) ze zmianami w badaniu histopatologicznym.

U chorych na pierwotny ZS opóźnienie w ustaleniu rozpoznania w stosunku do momentu zachorowania w badaniach Markuse'a i wsp. [13] wynosiło średnio 3,1 roku, w grupie chorych badanych przez Pavlidisa i wsp. [14] średnio 8 lat. W naszym materiale w TRU opóźnienie rozpoznania zespołu suchości wynosiło 5 lat.



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

Fig. 1. Comparison of frequency of clinical manifestations frequency depending on results of histopathological analysis in systemic lupus erythematosus patients with sicca syndrome.

Skórne objawy zapalenia naczyń w niniejszej pracy zaobserwowano u 47% chorych na PZS, u 57% na TRU z dodatnim wynikiem biopsji. Skórne objawy zapalenia naczyń Moutsopoulos i Tzioufas [2] stwierdzili zaledwie u 5–10% chorych z pierwotnym ZS, a Alexander i Provoust [15] u 50% chorych, tak jak w badanej przez nas grupie.

Objawy ze strony OUN stwierdzono u 27% chorych na TRU, a objawy polineuropatii u 6% chorych na PZS, co wydaje się potwierdzać obserwacje Andonopoulosa [16] i Moutsopoulosa [17]. W grupie chorych na TRU zapalenie opłucnej występowało w 37%, a nadciśnienie tętnicze w 47%.

Analiza wyników parametrów laboratoryjnych wykazała, że większy odsetek chorych z liczbą leukocytów poniżej normy obserwowano w grupie PZS (40%) niż TRU (37%). Nieznacznie podwyższone stężenie mocznika i kreatyniny zaobserwowano u nielicznych chorych. Proteinurię dobową, nieprzekraczającą 0,5 g, stwierdzono u 3 chorych na TRU. Częstość jawnego zajęcia nerek procesem chorobowym w pierwotnym ZS jest określana przez Moutsopoulosa [17] na 10% przypadków, a najczęściej stwierdzaną zmianą jest śródmiąższowe zapalenie nerek, doprowadzające do rozwoju kwasicy kanalikowej.

Przeciwciała przeciwjądrowe stwierdzono u wszystkich chorych na TRU i u 40% chorych na PZS. Przeciwciała przeciw SS-A i SS-B występowały u chorych na PZS: SS-A u 67% i SS-B u 60% pacjentów. Przeciwciała przeciw SS-A występowały u 27% chorych na TRU, a przeciw SS-B u 10%.

Przeciwciała przeciw SS-A i SS-B występują częściej w ZS niż w TRU, a zwłaszcza w postaci podostrej skórnej, toczeniu noworodków oraz zespołach toczeniopodobnych [18]. Według różnych autorów we wtórnym ZS częstość występowania przeciwciał przeciw SS-A waha się od 9 do 39%, a przeciw SS-B w przedziale 3–6% [1], co znajduje potwierdzenie również w prezentowanej pracy.

Porównując średnie wartości liczby ogniskowych nacieków limfocytarnych z wycinków błony śluzowej wargi dolnej w badanych grupach, stwierdzono w grupie z PZS wyższe wartości (*focus score* 2,1+0,3) niż w grupie z TRU (0,6+0,2). W grupie chorych na TRU u 9 osób (28%) stwierdzono dodatnie wartości *focus score*. Średnie wartości wieku pacjentów i czasu trwania ich choroby są niezależne od wyniku badań histopatologicznych u pacjentów w grupie TRU.

Spośród chorych na TRU znamienne częściej zaobserwowano dodatni wynik SS-A ($p < 0,001$) i SS-B u tych pacjentów, u których wynik badania histopatologicznego przyjęto za dodatni (odpowiednio: SS-A – 78 vs 5% i SS-B – 33 vs 0%).

Zaobserwowano, że wszystkie przypadki z powiększeniem wątroby, nadciśnieniem tętniczym oraz obja-

wami ze strony OUN występowały tylko w grupie z potwierdzonym histopatologicznie zespołem suchości, chociaż nie stwierdzono żadnych znamienności statystycznych. Również w tej grupie ok. 2 razy częściej występowała gorączka (26 vs 14%) oraz zmiany odcinka ST-T (61 vs 29%).

Podsumowując uzyskane wyniki badań, należy podkreślić, że w przypadku pacjentów chorujących na TRU objawy subiektywne znajdują potwierdzenie w badaniu histopatologicznym tylko u 1/3, a więc rozpoznawanie suchości w TRU badaniem histopatologicznym gruczołów ślinowych ma ograniczoną wartość diagnostyczną.

Wnioski

Subiektywne objawy zespołu suchości zostały potwierdzone w badaniu histopatologicznym u 30% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, przy czym odczyn zapalny w śliniankach był przeważnie słabo wyrażony. Można sądzić, że w toczeniu rumieniowatym układowym subiektywne objawy suchości nie zawsze znajdują potwierdzenie w obiektywnym badaniu histopatologicznym.

Podziękowania dla prof. dr hab. med. Teresy Wagner, kierownika Zakładu Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii, za konsultację preparatów histopatologicznych.

Piśmiennictwo

1. Fox R. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. In: Clinical Immunology: Principles and Practice. Rich R, Fleishert S, Kottzin B (eds). Harcourt Brace, London 2001; 89.1-89.32.
2. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome. In: Rheumatology. Klippel JH, Dieppe PA (eds). Mosby – Year Book Europe Limited, 1998; 7, 32.1-32.12.
3. McCurley T, Collins RD, Ball E, et al. Nodal and extranodal lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome: a clinical and immunopathologic study. Hum Pathol 1990; 21: 482-492.
4. Cipoletti JF, Buckingham RB, Barnes EL, et al. Sjögren's syndrome in progressive systemic sclerosis. Ann Intern Med 1977; 87: 535-541.
5. Janin A. Pathological features of Sjögren's syndrome. Rheumatology in Europe. 1995; 24: 53-55.
6. Isenberg DA. Secondary Sjögren's syndrome – the sausage factory revisited. Clin Exp Rheum 1994; 12 (suppl. 11): S45-S48.
7. Janin A, Devergie A, Arrago JP. Systematic evaluation of Sjögren's like syndrome after bone marrow transplantation in man. Transplantation 1987; 43: 677-682.
8. Greenspan JS, Daniels TE, Takal N, et al. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. Oral Surg Oral Med. Oral Pathol 1974; 37: 217-220.
9. Wise ChM, Agudelo CA, Semble EL, et al. Comparison of parotid and minor salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1988; 31: 662-666.

10. Fox RI, Kang HJ. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 517-538.
11. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
12. 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.
13. Markusse HM, Oudkerk M, Vroom TM. 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.
14. Pavlidis NA, Karsch J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 1982; 9: 685-690.
15. 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.
16. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, et al. Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14: 1098-1103.
17. 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.
18. Boire G, Menard HA, Gendron M, et al. Rheumatoid arthritis: anti-Ro antibodies define a non-HLA-DR4 associated clinicoserological cluster. *J Rheumatol* 1993; 20: 1654-1660.