

# SJÖGRENŮV SYNDROM

MUDr. Hana Ciferská<sup>1</sup>, doc. MUDr. Pavel Horák<sup>1</sup>, CSc., MUDr. Zuzana Heřmanová<sup>2</sup>, MUDr. Marta Ordeltová<sup>2</sup>,  
doc. MUDr. Josef Zdražil<sup>1</sup>, CSc.

<sup>1</sup>III. interní klinika, FN a LF UP Olomouc

<sup>2</sup>Oddělení klinické imunologie, FN a UP Olomouc

Sjögrenův syndrom (SS) je chronické zánětlivé onemocnění postihující především exokrinní žlázy, u kterého se však běžně objevují i četná extraglandulární postižení. Rozeznává se primární a sekundární SS. Sekundární forma SS je spjata s přítomností jiného autoimunitního onemocnění (revmatoidní artritidy, systémový lupus erythematoses). Pro toto onemocnění je typická tvorba specifických protilátek anti-SS-A (Ro) a anti-SS-B (La) a lymfocytární infiltrace exokrinních žláz. Léčba SS je především symptomatická zejména u nemocných bez orgánového postižení, pokud je přítomna i orgánová manifestace, vyžaduje stav někdy i imunosupresivní terapii. SS je spojený se zvýšeným rizikem non-Hodgkinských lymfomů.

**Klíčová slova:** Sjögrenův syndrom, anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La), exokrinní sekrece, autoimunitní onemocnění.

## SJÖGREN'S SYNDROME

Sjögren's syndrome (SS) is chronic, autoimmune and inflammatory disease with predominant affection of exocrine glands, but also extraglandular manifestations are common occurrence. There are two forms of SS primary and secondary. Secondary SS is connected to presence of other autoimmune disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus etc.) For this disease is typical production of specific auto antibodies anti-SS-A (anti-Ro) and anti-SS-B (anti-La) and lymphocytary infiltration of exocrine glands. The treatment of SS is mainly symptomatic in the patients without organ manifestation. If the organ manifestation is present, the immunosuppressive therapy is prescribed. The patients with SS have higher risk of occurrence of non-Hodgkin lymphomas.

**Key words:** Sjögren's syndrome, anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La), exocrine secretion, autoimmune disease.

Interní Med. 2006; 10: 423–426

## Historie

Zmínky o keratokonjunktivitidě jsou již v pracích Lebera (1882) (8) a popis zduření slinných a slzných žláz s histologickým nálezem kulatobuněčné infiltrace s poruchou jejich funkce v pracích Mikulicze (1888) (9). Teprve až Henrik Sjögren popsal v roce 1933 spojení mezi filamentární keratokonjunktivitidou a artritidou ve své práci Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca (13). Pojem autoimunitní endokrino-patie byl použit Tatalem v roce 1980 (16).

## Definice

Sjögrenův syndrom (SS) je zánětlivé progresivní autoimunitní onemocnění postihující především exokrinní žlázy. Dochází k jejich lymfocytární infiltraci a postupné destrukci. Především jsou postiženy slzné a slinné žlázy, avšak dle tíže onemocnění klesá funkce i dalších exokrinních žláz (potní a poševní žlázy, pankreas, hlenové žlázy střev a bronchů). Dalším charakteristickým rysem choroby je přítomnost autoprotilátek anti-Ro (anti-SS-A) a anti-La (anti-SS-B) či revmatoidních faktorů. Onemocnění se vyskytuje ve dvou formách, a to primární a sekundární. Sekundární Sjögrenův syndrom je spojený s jiným autoimunitním onemocněním, například s revmatoidní artritidou (RA) a dalšími (tabulka 1) (11). Diagnostická kritéria pro SS byla mnohokrát přetvářena, poslední americko-evropská kritéria Evropské epidemiologické skupiny v sobě zahrnují nejen subjektivní příznaky suchosti sliznic, ale rovněž

klinické a laboratorní testy k ozřejmění diagnózy SS (18) (tabulka 2).

## Epidemiologie

SS je považován za jedno z nejčastějších autoimunitních onemocnění. Přesná prevalence však není známa, protože mnoho jeho mírnějších forem uniká diagnostice. Nemocní často nepovažují své příznaky za důležité a nevyhledají lékaře, nebo naopak jsou příznaky SS lékařem podceňovány. Předpokládá se prevalence 0,5–5% v populaci, což je 3,9 případů na 100 000 obyvatel. V polovině diagnostikovaných případů se jedná o sekundární formu SS (12). U žen je výskyt SS 9× častější než u mužů. Největší počet nově diagnostikovaného onemocnění je ve věku mezi 40–60 lety, ovšem je popisován výskyt i u dětí a v pozdním věku (3, 14).

## Etiologie a patogenese

Ačkoli přesná patogenese a etiologie SS není dosud známa, byl zjištěn výrazný podíl imunogenetického pozadí na vzniku nemoci. Byl popsán vztah mezi antigenem HLA B8 a antigenem druhé třídy DR3 u primární formy onemocnění a u sekundární pak asociace s antigenem DR4. Vyšší pohotovost k tvorbě protilátek anti-SS-A a anti-SS-B u kavkazské populace je spjata s HLA polymorfizmem DRB1\*0301/DQA1\*0501/DQB1\*0201 (6). Vzhledem k převážnému postižení slinných žláz byl zkoumán rovněž vliv sialotropních virů na vznik onemocnění.

Kazuistická sdělení popisují vznik SS po prodělané infekční mononukleóze. Metodou PCR a in situ hybridizací byla prokázána DNA viru Epstein-Barrové (EBV) v tkáni slinných žláz, slinách a slizích u nemocných se SLE. Předpokládá se, že chronická EBV infekce může být jednou s příčin imunoregulačních poruch, které vedou k chronickému zánětu s indukci tvorby protilátek typických pro SLE (19).

Podobně jako u ostatních autoimunitních onemocnění je i u SS přítomen nižší počet T lymfocytů (poměr CD4+ a CD8+ jsou nezměněny) v periferní krvi, avšak T lymfocyty (CD4+) tvoří největší část lymfocytárního infiltrátu exokrinních žláz (7). Naopak populace B lymfocytů je zvýšena v periferní krvi, ale podílí se jen nepatrně na infiltraci tkáně (17).

## Klinické projevy, diagnostika a diferenciální diagnóza

Jak už vyplývá z definice tohoto onemocnění, jedná se především o postižení slinných a slzných žláz doprovázené systémovými příznaky (tabulka 3).

**Tabulka 1. Sekundární Sjögrenův syndrom – asociovaná onemocnění**

revmatoidní artritida
systémový lupus erythematoses
systémová sklerodermie
polymyositida
primární biliární cirhóza
akutní či chronická hepatitida

<b>Tabulka 2. Klasifikace Sjögrenova syndromu – americko-evropská revidovaná kritéria</b>	
<b>Evropské epidemiologické skupiny</b>	
<b>Klasifikační kritéria Sjögrenova syndromu</b>	
<b>1. Oční symptomy – pacient musí odpovědět ano aspoň na jednu z následujících otázek:</b>	
a. Měl/a jste trvale nepříjemně suché oči denně více než 3 měsíce?	
b. Máte přetrvávající pocit písku v očích?	
c. Používáte náhražky slz více než 3x denně?	
<b>2. Dutina ústní – pacient musí odpovědět ano aspoň na jednu z následujících otázek:</b>	
a. Máte denně pocit suchosti v ústech více než 3 měsíce?	
b. Měl jste nebo míváte opakovaně otoky slinných žláz v dospělosti?	
c. Zapíjíte často suchá jídla?	
<b>3. Oční příznaky – pacient musí mít pozitivní aspoň 1 ze 2 testů:</b>	
a. Schirmerův test pod 5 mm/5 min.	
b. Skóre s bengálskou červení (nad 4 dle skórovacího systému van Bijstervelda)	
<b>4. Histopatologie</b>	
Fokusové skóre $\geq 1$ v materiálu drobné slinné žlázy (fokus je definován jako shluk 50 a více shluků mononukleárních buněk, fokusové skóre definované jako počet fokusů ve 4 mm <sup>2</sup> glandulární tkáni)	
<b>5. Postižení slinných žláz:</b>	
a. Scintigrafie slinných žláz	
b. Sialografie velké slinné žlázy	
c. Nestimulovaná sialometrie ( $\leq 1,5$ mg/15 min.)	
<b>6. Protilátky:</b>	
Protilátky proti SS A (Ro) nebo SS B (La)	
Pro diagnózu Sjögrenova syndromu je nezbytné splnění alespoň 4 kritérií, z nichž 1 musí být buď pozitivní biopsie nebo pozitivní protilátky.	
Vylučující kritéria – preexistující lymfom, získaný syndrom imunodeficiency (AIDS), sarkoidóza, stav po radioterapii krku a hlavy, graft-versus host reakce, anticholinergní léky.	

<b>Tabulka 3. Systémové manifestace primárního Sjögrenova syndromu</b>	
<b>Muskuloskeletární projevy</b>	
• artralgie, neerozivní artritida • myalgie	60–70 %
<b>Kožní projevy</b>	
• suchá kůže • vaskulitida • hypergamaglobulinemická purpura	5–10 %
<b>Plicní postižení</b>	
• xerotrachea • RTG či funkční známky plicního postižení	10–20 %
<b>Gastrointestinální projevy</b>	
• porucha motility jícnu • pankreatitida • hepatitida	25–60 %
<b>Renální projevy</b>	
• renální tubulární acidóza • intersticiální nefritida	5–10 %
<b>Neurologické a psychiatrické projevy</b>	
• periferní neuropatie • centrální neuropatie (zvláště V. nervu) • postižení CNS • deprese, anxieta	22–76 %
<b>Hematologické projevy</b>	
• anemie • leukopenie • trombocytopenie	6–33 %
Autoimunitní tyreoiditida	35–40 %
Zvětšení lymfatických uzlin, sleziny	15–20 %
Lymfom	5–8 %

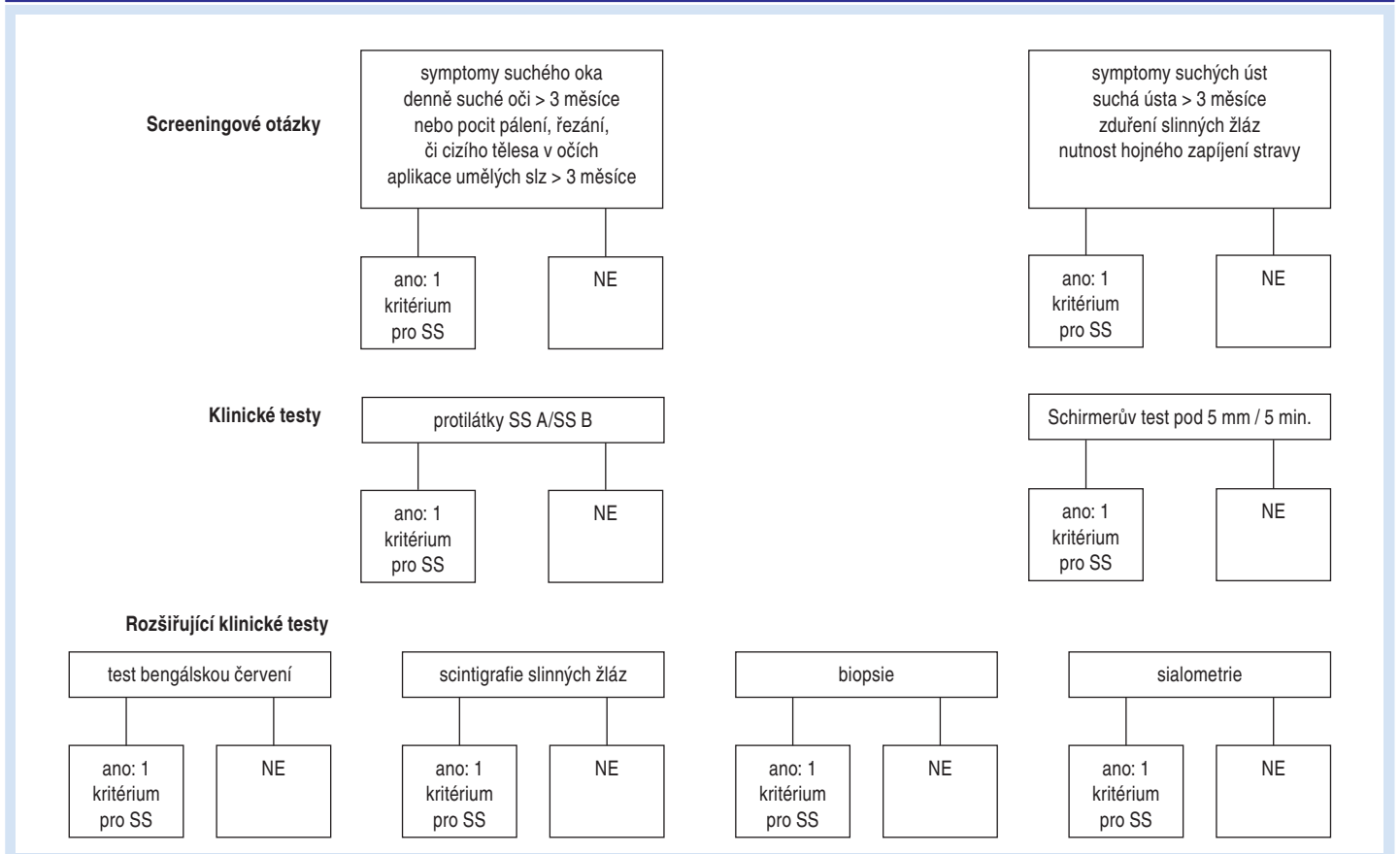
Oční manifestace jsou pacienty popisovány jako pocit pálení, řezání či cizího tělesa v očích, zvláště navečer. Je přítomna světloplachost a nemocní udávají často „pocit filmu“ v zorném poli a zvýšenou únavu očí, prohlubující se v suchém prostředí, jako jsou například klimatizované místnosti.

Klesá rovněž produkce slz a tvoří se hustý vazký sekret ve vnitřním koutku. Časté jsou záněty spojivek. Absolutní nedostatek – tzv. neschopnost pláče je vzácná. K objektivizaci očního nálezu se používá nejčastěji Schirmerův test. Principem tohoto testu je dráždění předního očního segmentu proužkem filtračního papíru. Proužek papíru o velikosti 35 x 5 mm se zasune do spojivkového vaku do hloubky 5 mm a sleduje se výška zvlhčení za 5 minut. Pozitivita testu je vlhkost  $\leq 5$  mm. Pro verifikaci defektů sklery se používá barvení bengálskou červení či fluoresceinem. Hodnotí se plošné zbarvení ve třech polích oka dle van Bijstervelda.

Porucha sekrece slin je vnímána jako suchost v ústech často přecházející na krk, neschopnost přijímat tuhou a suchou potravu bez hojného zapíjení. Talal poprvé uvedl ve své práci „příznak sušenky“, kdy je pacient otázan, zdali je schopen sníst slanou sušenku bez příjmu tekutiny. Nemocný se suchostí úst téměř vždy projeví naprosté znechucení při pouhé představě konzumace suchého slaného jídla (16). Další častá stížnost je na přilnavost k patru, pocit změněné chuti, či porucha spánku související s nykturií po hojném příjmu tekutin. Nedostatek slin má za následek vyšší kazivost chrupu, angulární cheilitidu a častější výskyt sooru v ústech. Nejzákladnějším vyšetřením je přímá a nepřímá sialometrie (Škachův test), hodnotí se produkce slin za 15 minut, nejprve bez podnětu, poté nemocný žvýká 15 minut parafín a opět se hodnotí objem slin. Z dalších metod je to sialografie hodnotící dilatace slinných žláz a jejich atrofii a scintigrafie, která umožňuje hodnocení stavu všech slinných žláz. Nejpřesnější zhodnocení postižení slinných žláz však přináší biopsie. Provádí se z vnitřní strany dolního rtu, velká slinná žláza není vhodná pro vysoký výskyt komplikací při biopsii, jako je například píštěl. Hodnotí se fokusové skóre v materiálu drobné slinné žlázy (fokus je definován jako shluk 50 a více shluků mononukleárních buněk, fokusové skóre definované jako počet fokusů ve 4 mm<sup>2</sup> glandulární tkáni). Pozitivní biopsie je při fokusovém skóre  $\geq 1$  (2).

Postižení žláz gastrointestinálního traktu se projevuje dysfagií, poruchami motility jícnu, atrofickou gastritidou, dále snížením sekrece žláz střevního epitelu a zevní sekrece pankreatu, což vede k projevu malabsorbčního syndromu. Chronické otitidy a sinusitidy s epistaxemi jsou přítomny u nemocných se SS. Chronický zánět a lymfocytární infiltrace mukózy horních a dolních dýchacích cest

Obrázek 1. Algoritmus pro diagnózu Sjögrenova syndromu



vede k chronickému kašli. Dochází k rozvoji obstrukčního plicního syndromu při infiltraci plicního parenchymu, tento je častější u nemocných se sekundárním SS. Renální postižení se vyskytuje zhruba u 5–10% nemocných, rovněž i v tomto případě hraje roli v poškození tkáně lymfocytární infiltrace. Projevy jsou od renální tubulární acidózy až po intersticiální nefritidu.

Porucha funkce potních a mazových žláz může přinášet nejen suchost kůže, ale rovněž urputný pruritus a šupinatění pokožky. Výsev kožní purpury je vázaný na hypergamaglobulinemii, postiženy jsou převážně dolní končetiny. Častá je přítomnost Raynaudova fenoménu. Z dalších celkových projevů u primárního SS jsou artralgie a neerozivní mono-, oligo- či polyartritida stěhovavého charakteru dobře reagující na nesteroidní antirevmatika. Vyskytují se myalgie, celková únava a zvýšená teplota. U sekundárního SS je podmínkou přítomnost autoimunitního onemocnění (11, 17, 14).

Laboratorní nálezy u SS zahrnují průkaz specifické protilátky anti-SS-A (anti-Ro) a anti-SS-B (anti-La), revmatoidního faktoru a v menším procentu rovněž pozitivita antinukleárních protilátek, hlavně zrnitého typu. Rovněž se mohou v séru nemocných vyskytovat různé orgánově specifické protilátky například proti tyreoperoxidáze a tyreoglobulinu (17). Z dalších laboratorních parametrů nutno zmínit vysoké reaktanty zánětu CRP a sedimentace eryt-

rocytů, avšak nízká sedimentace onemocnění nevyklučuje. V krevním obraze může být přítomna anemie, leukopenie či trombocytopenie, protilátky proti výše zmíněným elementům rovněž nejsou výjimkou (7).

Suchost očí a úst může být rovněž jiného původu než SS, je třeba pečlivou anamnézou a rozbořením stavu nemocného rozpoznat případně jinou vyvolávající příčinu stavu (tabulka č. 4).

Nemocní s SS mají vyšší riziko vzniku non-Hodgkinských lymfomů, zvláště těch, které vycházejí z B buněčné linie (20). Tyto lymfomy jsou většinou neagresivní. Z extranodálních lokalizací jsou nejčastěji infiltrovány slinné žlázy, a to až v 50%, dále pak gastrointestinální trakt, plíce a štítná žláza (5). Rovněž je častější výskyt monoklonální gamapatie nejistého významu a primární makroglobulinemie (m. Waldenström) s průvodní purpurou na dolních končetinách a nebezpečím vzniku hyperviskózního syndromu. Častější výskyt hematologických malignit byl pozorován u mladších nemocných. Je třeba důsledně sledovat každé náhlé vzniklé zduření slinných žláz, obzvláště pokud je doprovázeno splenomegalií a vymizením specifických protilátek anti-SS-A a anti-SS-B a zvýšením hodnot monoklonálního imunoglobulinu v séru (15). Všechny tyto znaky jsou varovným znamením rozvoje zhoubného lymfomu a musí být včas detekovány a zahájena adekvátní chemoterapie.

## Terapie

Péče o nemocné se SS je multidisciplinární problém, na kterém se podílí revmatolog, internista, gastroenterolog, oftalmolog a další medicínské obory. Důležitá je důsledná edukace nemocného o vlastním onemocnění a komplikacích terapie. Je nutno nemocné aktivně vyhledávat a zahájit řádnou substituční terapii, zvláště u postižení slzných žláz, kdy je ohrožena funkce oka. Nemocní SS mají vyšší riziko vzniku neoplastických stavů, zvláště pak lymfomů. Důsledná dispenzarizace a monitorace nemocného je jedním z pilířů včasného záchytu nádorového onemocnění (obrázek 1).

Přes všechny poznatky o povaze SS je základem léčby pouze symptomatický, jsou používány především zvlhčovací prostředky a simulanty exokrinní sekrece slinných a slzných žláz, které jsou jedinou léčbou u nemocných se SS s obtížemi omezenými na oblast očí a úst. Je nutné striktně dbát na prevenci zubního kazu a důsledně edukovat nemocného o potřebě ústní hygieny. Suchost sliznic se neomezuje pouze na oči a ústa, ale často bývá nedostatečnou sekrecí postižena poševní sliznice – i zde je jedinou terapií lubrikace. Nemocný by se měl vyvarovat pobytu v suchém a teplém prostředí, které vysušuje nejen sliznice, ale i kůži. Při práci v klimatizovaných místnostech je třeba zvýšené aplikace substituce umělých slin a rovněž péče o pokožku hydratačními krémy.

**Tabulka 4. Diferenciální diagnóza Sjögrenova syndromu**

Diferenciální diagnóza Sjögrenova syndromu
<b>A. suché oči</b>
– nedostatek slz
1. keratokonjunktivitida sicca
2. hypovitaminóza vit. A
3. pemfigoid
4. chemické poškození
– porušený lipidový film
1. blepharitida
– epitelopatie
1. léze n. V.
2. oční čočky
– nesprávná funkce víček
<b>B. suchá ústa</b>
– polékové
1. antidepresiva
2. antihistaminika
3. anticholinergika
4. diuretika
5. neuroleptika
– psychologické
1. anxieta
– systémové onemocnění
1. Sjögrenův syndrom
2. amyloidóza
3. sarkoidóza
4. HIV
5. dekompenzovaný diabetes mellitus
– dehydratace
<b>C. zduření slinných žláz</b>
– jednostranné
1. bakteriální infekce
2. chronická sialadenitida
3. obstrukce
4. nádorové onemocnění (adenom, adenokarcinom, lymfom)
– oboustranné
1. virové (příušnice, EBV, CMV, coxackie A)
2. Sjögrenův sy.
3. amyloidóza
4. granulomatózní onemocnění – sarkoidóza, TBC
5. získaný syndrom imunodeficiency (AIDS)
6. hyperlipidemie
7. cirhóza, alkoholizmus
8. akromegalie
9. anorexie

**MUDr. Hana Ciferská**

III. interní klinika FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: hana.ciferska@volny.cz

**Tabulka 5. Terapie Sjögrenova syndromu – glandulární projev**

léčba suché keratokonjunktivitidy
1. všeobecná opatření a substituční léčba
2. lokální stimulatory sekrece slz
3. protektivní bikarbonátové pufovací roztoky
4. podpůrné operační zákroky (tarzorafie, korneální transplantace)
léčba xerostomie a prevence zubního kazu
1. hygiena dutiny ústní
2. léčba sooru
3. systémová stimulace sekrece slin
4. substituční terapie umělými slinami
stimulace sekrece slin
1. žvýkačky bez cukru
2. pilokarpin
3. cervimelin hydrochlorid hydrát
4. Bromhexin p. o.
terapie Sjögrenova syndromu – extraglandulární projevy
1. nesteroidní antirevmatika
2. glukokortikoidy 0,5–1 mg/kg
3. MTX 2–10 mg/týdně i. m., p. o. Azathioprin 1–3 mg/kg/den, Hydroxychlorochin 200 mg/den
4. cyklofosamid p. o 0,5–2 mg/kg, nebo pulzy 8–10 mg/kg i. v.

Podpůrné operační zákroky a antibiotická a antimykotická léčba se používají k léčbě komplikací onemocnění.

Systémová manifestace vyžaduje aktivní přístup dle charakteru a tíže příznaků.

Při ne-viscerálních extraglandulárních projevech, jako jsou artralgie, myalgie, bolesti hlavy a celková slabost, se doporučují nesteroidní anti-revmatika, salicyláty a nízké dávky glukokortikoidů či antimalarik. U viscerálního postižení (ledviny, plíce, CNS a další) a u doprovázející vaskulitidy je třeba zaujmout k terapii aktivní přístup. Lékem volby jsou glukokortikoidy. Pro život ohrožující stavy je s dobrým efektem využíván cyklofosamid, avšak jeho použití je třeba pečlivě zvážit u nemocných s podezřením na lymfom. Využití cyklosporinu A i přes dobrý terapeutický efekt je u nemocných se SS limitováno pro nežádoucí účinky ve smyslu zvýšeného rizika renální acidózy a intersticiální nefritidy (1). Methotrexát (MTX) a azathioprin jsou využívány s dobrým efektem pro stabilizaci stavu a snížení dávky steroidů (tabulka 5).

Nadále zůstává otevřená otázka využití nových chorobu modifikujících léků, jako jsou leflunomid a anti-TNF přípravky při terapii SS (10). Nemocný by měl být adekvátně poučen o charakteru svého onemocnění a omezeních s ním spojených. Spolupráce mezi lékařem a nemocným se SS je nezbytná pro úspěšnou terapii, včasný záchyt komplikací či maligních onemocnění a v neposlední řadě dobrý životní komfort nemocného.

*Podpora grantu IGA č. NR 8406.*

#### Literatura

- Drosos AA, Skopuli FN, Costopoulos JS, et al. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: double blind study. *Ann. Rheum. Dis.* 1986; 45: 732–735.
- Haga HJ, Hulthen B, Bolstad AL, et al. Reliability and sensitivity of the diagnostic tests for primary Sjögren's syndrome. *J. Rheum.* 1999; 26: 604–608.
- Chudwin DS, Daniels TE, Warad W, et al. Spectrum of Sjögren's syndrome in children. *J. Pediatrics* 1981. 98: 213–217.
- Ichikawa Y, Shimizu H, Takahashi K, et al. Lymphocyte subsets of the peripheral blood in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheum.* 1989; 7: 55–61.
- Janin A, Morel P, Quiquandon I, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and Sjögren's syndrome: An immunopathological study of 113 patients. *Clin. Exp. Rheum.* 1992; 10: 565–570.
- Jean S, Quelvenec E, Alizadeh M, et al. DRB1\*15 and DRB1\*03 extended haplotype interaction in primary Sjögren's syndrome genetic susceptibility. *Clin. Exp. Rheum.* 1998; 16: 725–728.
- Kong L, Ogawa N. Fas and Fas ligand expression in salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis. Rheum.* 1997; 40: 87–97.
- Leber TH. Über die entstehung der netzhautablosung. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 1882; 20: 165.
- Mikulicz J. In discussion at Verein für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1888; 25: 759.
- Pavelka K. a kolektiv autorů: Farmakoterapie revmatických onemocnění. *Grada* 2005: 291–293.
- Pavelka K, Rovenský J. et al.: *Klinická revmatologie Galén* 2003; 303–309.
- Pillemer SR, Matteson EL, Jacobson LT. et al. Incidence of physician diagnose primary Sjögren's syndrome in residents of Olmsted Country, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 593–596.
- Sjögren H. Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. *Act. Ophthalmol.* 1933; 11: 1–151.
- Strickland RW, Tesar JT, Berne BH, et al. The frequency of sicca syndrome in elderly female population. *J. Rheumatol.* 1987; 14: 766–771.
- Skopuli FN, Dafni U, Ioannidis JP, et al. Clinical evolution and morbidity and mortality in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000; 29: 296–304.
- Talal N. Recent developments in the immunology of Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheum.* 1986; 61: 76–82.
- Tengner P, Halse AK, Haga HJ, et al. Detection of anti-Ro/SSA and antiLA/SSB. autoantibody-producing cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 2238–2248.
- 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.* 2002; 61: 554–558.
- Whittingham S, McNeill J, Mackay IR. Primary Sjögren's syndrome after infectious mononucleosis. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102: 490–493.
- Zulman J, Jaffe R, Tatal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *New Eng. Med.* 1978; 299: 1215–1220.