

LEUKOCITOKLASTIČKI VASKULITIS U PRIMARNOME SJÖGRENOVU SINDROMU: PRIKAZ BOLESNIKA

LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS IN PRIMARY SJÖGREN SYNDROME: A CASE REPORT

NADICA LAKTAŠIĆ-ŽERJAVIĆ, BRANIMIR ANIĆ, BOŽIDAR ĆURKOVIĆ,
ĐURĐICA BABIĆ-NAGLIĆ, MARIN NOLA, DAVORIN LONČARIĆ*

Deskriptori: Sjögrenov sindrom – dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Leukocitoklastični vaskulitis – etiologija, patologija, farmakoterapija; Kožne vaskularne bolesti – etiologija, patologija, farmakoterapija

Sažetak. U radu je prikazana bolesnica s primarnim Sjögrenovim sindromom (SSj) i kožnim leukocitoklastičkim vaskulitisom. Dijagnoza SS postavljena je na temelju klinički i objektivno utvrđene suhoće očiju i usta, karakterističnoga patohistološkog nalaza biopata male slinovnice te pozitivnog nalaza protutijela SS-A. S obzirom na odsutnost znakova druge dobro definirane autoimune bolesti, postavljena je dijagnoza primarnog SSj. Dijagnoza vaskulitisa potvrđena je patohistološki biopsijom kožne promjene. Bolesnica je uspješno liječena sustavnom primjenom niske doze glukokortikoida uz lokalnu simptomatsku terapiju *sicca* sindroma. Iako je SSj jedna od najčešćih autoimunih bolesti, a vaskulitis jedna od karakterističnih ekstraglandularnih manifestacija bolesti, malo je podataka o kliničkim karakteristikama i raznolikosti vaskulitisa u primarnome SSj.

Descriptors: Sjögren's syndrome – diagnosis, complications, drug therapy; Vasculitis, Hypersensitivity – etiology, pathology, drug therapy; Skin diseases, vascular – etiology, pathology, drug therapy

Summary. We report a case of primary Sjögren's syndrome (SSj) with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. The accurate diagnosis of SSj was established based on objective signs and symptoms of ocular and oral dryness and characteristic appearance of a biopsy sample from a minor salivary gland, and presence of anti-SS-A autoantibody. Another autoimmune disorder was not present, so diagnosis of primary SSj was established. Histologic finding of skin biopsy of purpuric lesion was typical for leukocytoclastic vasculitis. The patient was treated with small doses of glucocorticoids and with local symptomatic therapy for ocular and oral dryness. SSj is one of the most common autoimmune disorders and vasculitis is one of the most characteristic extraglandular manifestations, but wide spectrum of cutaneous involvement in primary SSj has been little studied.

Liječ Vjesn 2007;129:134–137

Sjögrenov sindrom (SSj) kronična je sustavna autoimuna bolest koja se očituje ponajprije zahvaćanjem egzokrinih žlijezda, pa stoga i predloženi naziv autoimuna egzokrinopatija. Suhoća očiju (*xerophthalmia*) i usta (*xerostomia*) posljedica su zahvaćanja suznih i slinovnih žlijezda i temeljna su klinička očitovanja koja čine suhi sindrom (lat. *syndroma sicca*). Moguće je zahvaćanje drugih sluznica poput nosne (xerorhinia) ili genitalne (što uzrokuje dispareuniju). Zahvaćanje egzokrinog dijela gušterače može dovesti do klinički značajne malapsorpcije. Ako se u bolesnika s karakterističnom kliničkom slikom ne dokažu znakovi pridružene autoimune bolesti (najčešće reumatoidnog artritisa – RA, sustavnog eritemskog lupusa – SLE, sustavne skleroze – SScl; rjeđe polimiozitisa – PM, nodoznog poliarteritisa – PAN; primarne bilijarne ciroze – PBC), riječ je o primarnom obliku SSj. S obzirom na prevalenciju od 0,5%, SSj jedna je od najčešćih autoimunih bolesti. SSj se 9 puta češće pojavljuje u žena. Karakterističan je nalaz izrazite hipergamaglobulinemije, potom nalaz protutijela usmjerenih prema tubularnom epitelu salivatornih i lakrimalnih žlijezda (zato naziv autoimuni epiteliitis) te povišen titar protutijela na ekstraktibilne endonuklearne antigene SS-A (anti-Ro) i/ili SS-B (anti-La). Karakterističan histološki nalaz je limfocitna infiltracija egzokrinih žlijezda s posljedičnom progresivnom destrukcijom glandularne arhitekture, što se klinički očituje evidentnim povećanjem žlijezda te progresivnim funkcionalnim oštećenjem. Uz opće konstitucijske simptome poput umora i supfebriliteta, kliničku sliku organspecifične autoimune egzokrinopatije može pratiti niz ekstraglandular-

nih manifestacija na plućima, bubrežima, mišićima i krvnim žilama.^{1–3} U bolesnika s primarnim oblikom SSj postoji nedvojbeno povećan rizik od razvoja limfoma te je stoga prognostički važno odrediti je li riječ o primarnoj ili sekundarnoj pojavi SSj. Iako je vaskulitis jedna od karakterističnih ekstraglandularnih manifestacija s potencijalno ozbiljnim posljedicama, malo je podataka o kliničkim karakteristikama i histološkoj različitosti vaskulitisa u primarnome SSj.⁴

U radu je prikazana bolesnica s primarnim oblikom SSj i kožnim vaskulitisom koji je imao klinička i histološka obilježja leukocitoklastičkog vaskulitisa.

Prikaz bolesnika

Bolesnica u dobi od 74 godine hospitalizirana je radi dijagnostičke obrade i liječenja purpuričnih promjena veličine 1–3 mm po koži donjih udova. Promjene su u naletima izbijale prethodna tri mjeseca tako da su eflorescencije različite

* Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb (mr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, dr. med.; prof. dr. sc. Božidar Ćurković, dr. med.; prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić, dr. med.); Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.); Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Marin Nola, dr. med.); Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb (Davorin Lončarić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Laktašić-Žerjavić, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
Primljeno 21. prosinca 2006., prihvaćeno 16. veljače 2007.



Slika 1. Bolesnica s primarnim Sjögrenovim sindromom. Jasno su vidljive povećane obje parotidne žlijezde, angularni heilitis i izrazito suh jezik s atrofičnim papilama

Figure 1. A female patient with primary Sjögren's syndrome. Bilateral parotid gland enlargement and angular cheilitis and dry tongue with atrophic papillae are evident

starosti istodobno bile prisutne na koži. Pojavile su se prvo na potkoljenicama i postupno se širile na natkoljenice. Kožne promjene bile su praćene bolima u mišićima nogu i otežanim hodom. Anamnestički je ustanovljeno da je bolesnica imala izraženu i progresivnu suhoću očiju i usta, ali budući da tomu nije pridavala važnost, nije se liječila. Nije imala druge tegobe poput Raynaudova sindroma, fotosenzitivnosti ili artralgijska.

Kod prijma opće je stanje bolesnice bilo dobro. Uz izraženu suhoću sluznice usta i očiju imala je vidljivo povećane obje parotidne žlijezde (slika 1) te vaskulitidne promjene po koži donjih udova praćene otežanim hodom zbog mialgija u nogama. Nije bilo drugih promjena u kliničkome statusu bolesnice.

Laboratorijska obrada (tablica 1) pokazala je povišene upalne pokazatelje i umjerenu mikrocitnu, hipokromnu anemiju s karakteristikama anemije kronične bolesti. Protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme bili su uredni. U elektroforezi serumskih proteina nađene su snižene vrijednosti albumina i povišene vrijednosti gama-globulina. U imuno elektroforezi serumskih proteina nađen je deficit IgG uz izražen poliklonski porast IgM. Nalaz citološke punkcije koštane srži sternuma bio je uredan. Biokemijski pokazatelji funkcije bubrega i jetre, mišićni enzimi, radiogram srca i pluća, spirometrija, EKG i UZ abdomena također su bili uredni. Marker hepatitisa B (HBV) i C (HCV) bili su negativni. Učinjeni standardni radiogrami šaka i stopala te scintigrafija kosti tehnejemom nisu pokazali značajne promjene. U serološkim imunološkim nalazima utvrđen je pozitivan nalaz protutijela SS-A. Nalaz SS-B bio je negativan, kao i nalaz protutijela na ostale ekstraktibilne endonuklearne antigene (ENA; Smith - Sm, ribonuklearni protein - RNP). Ukupni komplement (CH50) bio je snižen, komponenta komplementa C4 bila je snižena, komponenta komplementa C3 uredna, dok su vrijednosti reumatoidnog faktora (RF) i antinuklearnog faktora (ANF) bile pozitivne,

Tablica 1. Nalazi učinjenih laboratorijskih pretraga
Table 1. Laboratory findings

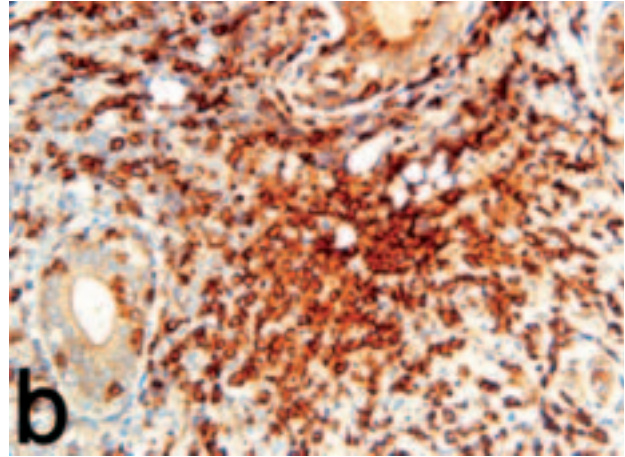
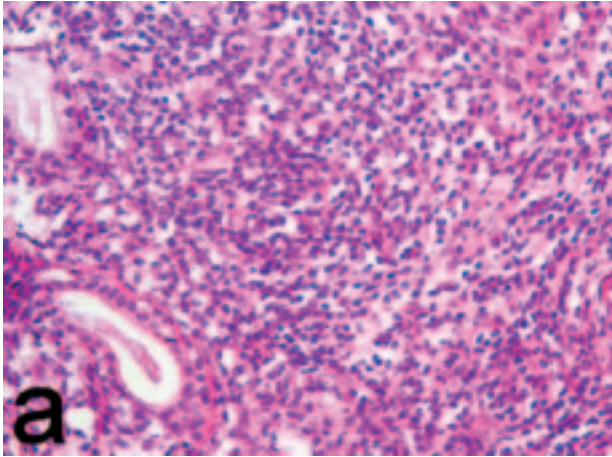
Pretraga Test	Izmjerena vrijednost Measured value	Normalna vrijednost Normal value
<i>Hematološke/Haematologic</i>		
SE/ESR	50 mm/h	4–24 mm/h
Hb	99 g/l	119–157 g/l
MCV	82 fl	83,0–97,2 fl
MCH	25,9 pq	27,4–33,9 pq
MCHC	318 g/l	320–345 g/l
Fe	3 μmol/l	8–30 μmol/l
UIBC	28 μmol/l	26–59 μmol/l
TIBC	31 ug/l	49–75 μmol/l
ferritin/ferritine	52 ug/l	13–150 ug/l
<i>Biokemijske/Biochemical</i>		
CRP	29 mg/l	<5,0 mg/l
fibrinogen	5,0 g/l	1,8–4,1 g/l
albumin	50,8%	52,0–68,0%
γ-globulini/γ globulins	23,0%	11,0–21,0%
IgG	6,05 g/l	9,2–17,5 g/l
IgM	3,71 g/l	0,5–1,9 g/l
<i>Specifični serološki testovi/Specific serologic test</i>		
ANF	1:320	
SS-A	ELISA 30 RU/ml	<20 RU/ml
SS-B	ELISA 1 RU/ml	<20 RU/ml
RF	RF 28,6 IU/ml	<14 IU/ml
CH 50	<0,9	
C4	0,01 g/l	0,10–0,40 g/l
C3	0,68 g/l	0,90–1,80 g/l

a vrijednosti antineutrofilnih citoplazmatskih antitijela (ANCA), antimitohondrijskih antitijela (AMA) i antitijela na glatku muskulaturu (AGLM) bile su negativne. Nije utvrđena krio-globulinemija. Imunotipizacija limfocita periferne krvi pokazala je deficit CD4⁺ limfocita T (11% pomagačkih limfocita T) uz vrijednost CD 19⁺ limfocita B blizu gornje granice (13% limfocita B). Tipizacija antigena glavnog sustava tkivne podudarnosti pokazala je fenotip HLA A1/2, B17/61, DR 16/3.

Okulističkom su obradom biomikroskopski ustanovljene erozije rožnice (fluorescein-pozitivne), a sekrecija suza mjerena Schirmerovim testom iznosila je 3 mm na oba oka (normala >10 mm). Na temelju rezultata obrade okulista je postavio dijagnozu suhog keratokonjunktivitisa i ordinirao umjetne suze.

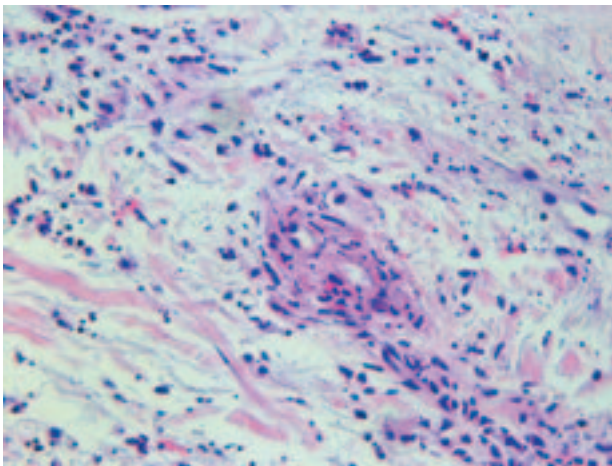
Ultrazvukom slinovnica utvrđene su difuzno promijenjene obje submandibularne žlijezde sa sitnim hipoehogenim žarištima. Objee parotidne žlijezde bile su izrazito povećane s veoma promijenjenom, heterogenom ehostrukturom s multiplim hipoehogenim čvoričima i multiplim cističnim promjenama. Najveća promjena protežnosti 2,1x1x2 cm ciljano je punktirana i dobiven je nespecifičan citološki nalaz. Učinjena je biopsija male žlijezde slinovnice i patohistološki nalaz pokazao je tkivo žlijezde prožeto srednje obilnim mononuklearnim infiltratom (slika 2a). Među mononuklearima većinu su činili limfociti s pozitivnom imunohistokemijskom reakcijom na CD3 (slika 2b), CD43 te nešto manje na CD20. Omjer CD4⁺ i CD8⁺ limfocita T iznosio je 2:1. Nije bilo znakova vaskulitisa u preparatima. Navedeni histološki nalaz i imunohistokemijska analiza uklapali su se u sliku Sjögrenova sindroma.

Učinjena je biopsija vaskulitidne promjene na koži ekstenzorne strane desne potkoljenice. Histološki je nalaz pokazao perivaskularne infiltrate neutrofila u retikularnom dermisu od kojih su brojni bili klazički promijenjeni. U stijenama kapilara utvrđeni su depoziti fibrinoidnog materijala. U gornjem dermisu bio je prisutan edem i umjereni ekstravazati eritrocita. Nalaz je bio sukladan dijagnozi »va-



Slika 2. Biopsija male žlijezde slinovnice. a) Bojenje hemalaun-eozin. Prisutan je obilan limfocitni infiltrat; b) Imunohistokemijska analiza. Vidljiva je CD3 imunoreaktivnost T-stanica.

Figure 2. Minor labial salivary gland biopsy. a) Hemalaun & eosin stain. Intense lymphocytic infiltrate is present; b) CD3 immunoreactivity of T cells. Marked CD3 immunoreactivity is present.



Slika 3. Biopsija kožne, vaskulitidne promjene. Bojenje hemalaun-eozin. Prisutan je vaskularni i perivaskularni infiltrat polimorfonuklearnih leukocita (neutrofila) uz leukocitoklaziju. U stijenjkama kapilara vidljiv je fibrinoidni depozit.

Figure 3. Skin biopsy of vasculitis lesion. Hemalaun & eosin stain. Vascular and perivascular infiltration of polymorphonuclear leukocytes with formation of nuclear dust (leukocytoclasia) is present. Fibrinoid deposit is present in small vessel walls.

sculitis allergica leucocytoclastica» (slika 3). Izravna imunofluorescentna pretraga nepromijenjene kože nije pokazala depozite imunoglobulina niti komplementa.

Na temelju kliničke slike i prikazanih rezultata dijagnostičke obrade zaključeno je da se radi o bolesnici s primarnim SSjō i leukocitoklastičkim vaskulitisom. Bolesnica je liječena sustavno glukokortikoidima u dnevnoj dozi od 20 mg prednizona peroralno, što je rezultiralo brзом regresijom kožnih promjena, pa je potom doza reducirana na dozu održavanja od 10 mg na dan. Istodobno je započeta topička (simptomatska) terapija suhoće sluznica očiju i usta. Godinu dana nakon otpusta dobro se osjeća uz uzimanje niske doze glukokortikoida.

Rasprava i zaključci

Prvi opis Sjögrenova sindroma datira iz 1892. godine, a 1933. danski oftalmolog Henrik Sjögren prvi je opisao ti-

pične kliničke i histološke karakteristike u 19 bolesnica s RA i popratnom suhoćom očiju i usta, nazvavši te tegobe »*syndroma sicca*«. ⁵ Danas je SSjō dobro definirana autoimuna upalna reumatska bolest uz razvijene kriterije za postavljanje dijagnoze (tablica 2). ^{6,7} Bolesnica prikazana u ovom slučaju zadovoljava kriterije za postavljanje dijagnoze SSjō s obzirom na klinički izraženu suhoću očiju i usta, objektivno dokazanu smanjenu sekreciju suza utvrđenu Schirmerovim testom, karakterističan histološki nalaz limfocitne infiltracije dobiven biopsijom male žlijezde slinovnice i pozitivna protutijela SS-A (zadovoljeno 5 od 6 dija-

Tablica 2. Klasifikacijsko-dijagnostički kriteriji za Sjögrenov sindrom⁶
Table 2. Criteria for classification of Sjögren's syndrome⁶

- 1. Subjektivni znakovi suhoće oka:** potvrđan odgovor na barem jedno pitanje.
 - Jeste li imali osjećaj uporne, svakodnevne suhoće očiju duže od 3 mjeseca?
 - Imate li učestali osjećaj pijeska u očima?
 - Rabite li umjetne suze više od 3 puta na dan?
- 2. Subjektivni znakovi suhoće usta:** potvrđan odgovor na barem jedno pitanje.
 - Jeste li imali osjećaj uporne, svakodnevne suhoće usta duže od 3 mjeseca?
 - Jeste li imali trajnu ili povremenu oteklinu parotidnih žlijezda u odrasloj dobi?
 - Pijete li učestalo tekućinu kako biste olakšali gutanje suhe hrane?
- 3. Objektivni znakovi suhoće oka:** pozitivan rezultat barem jednog od sljedeća dva testa.
 - Schirmerov test (≤ 5 mm u 5 minuta)
 - Rose-bengal ocjena (≥ 4 prema van Bijsterveldovu sustavu bodovanja)
- 4. Histopatološke karakteristike:** fokalna ocjena bioptata male slinovne žlijezde ≥ 1 (fokus je definiran kao aglomerat od barem 50 mononuklearnih stanica; fokalna ocjena je definirana brojem fokusa u 4 mm žljezdanog tkiva).
- 5. Objektivni znakovi zahvaćanja slinovnih žlijezda:** pozitivan rezultat barem jednog od sljedeća tri testa.
 - Scintigrafija slinovnica
 - Sijalografija parotida
 - Nestimulirano izlučivanje sline ($\leq 1,5$ ml u 15 minuta)
- 6. Autoantitijela:** prisutnost sljedećih autoantitijela u serumu
 - Ro/SS-A ili La/SS-B ili oba

Vjerojatni primarni SSjō – pozitivna 4 od 6 kriterija.

Vjerojatni sekundarni SSjō – pozitivan 1. ili 2. kriterij uz pozitivna 2 kriterija od 3. do 5. kriterija.

Senzitivnost 97,3 – 97,5%.

Specifičnost 91,8 – 94,2%.

gnostičkih kriterija). S obzirom na odsutnost znakova druge dobro definirane autoimune bolesti te diferencijalnodijagnostičko isključenje hematološke bolesti, sarkoidoze i virusne infekcije (testirana na HBV i HCV, dok HIV nije testiran zbog dobi i neupadljive anamneze bolesnice), postavljena je dijagnoza primarnog SSjō.

Primarni SSjō za razliku od sekundarnoga pokazuje čvršću asocijaciju s HLA B8 i DR3.⁸ Oni su pozitivni u 50–80% bolesnika s primarnim SSjō i vaskulitisom. U prikazane bolesnice utvrđen je DR3 pozitivitet.

Analiza biljega na limfocitima periferne krvi pokazala je relativni deficit CD4⁺ (pomagačkih) limfocita T uz blagi porast CD19⁺ limfocita B, što je karakterističan nalaz za SSjō.

U SSjō glandularna je destrukcija uzrokovana limfocitnom infiltracijom. U ranoj fazi bolesti riječ je uglavnom o aktiviranim limfocitima T uz povišen omjer CD4:CD8, što znači da infiltrat predstavlja uglavnom CD4⁺ limfocite T. Navedeno se poklapa s nalazom infiltrata CD3⁺ limfocita u biopatu slinovnice bolesnice, uz omjer 2:1 CD4⁺ i CD8⁺ limfocita T. U uznapredovaloj kroničnoj fazi SSjō prevladava infiltrat slinovnica limfocitima B.⁹

Prevalencija vaskulitisa u SSjō iznosi 5–10%. Vaskulitis u primarnom SSjō pokazuje lepezu kliničkih oblika zahvaćajući arterije različite veličine, vene i kapilare. Iako ima malo studija, čini se da se najčešće razvija vaskulitis malih krvnih žila, a rjeđe srednjih krvnih žila. Obično uzrokuje kožne promjene (najčešće palpabilnu purpuru, urtikariju ili eritematozne makulopapule), premda može zahvatiti različite organe. U primarnom SSjō predložena je podjela vaskulitisa nazvanog inflamatornom vaskularnom bolesti (krat. IVD, prema engl. *inflammatory vascular disease*) u dva različita histopatološka oblika prema tipu infiltrirajućih stanica – opisuju se neutrofilni (NIVD) i mononuklearni (MIVD) tip promjena.¹⁰ NIVD je vezan uz visoki titar RF, pozitivan nalaz SS-A, hipergamaglobulinemiju i hipokomplementemiju. Čini se da je češći leukocitoklastički (tip NIVD) od mononuklearnog vaskulitisa (tip MIVD). Druga predložena podjela vaskulitisa u primarnom SSjō jest podjela u vaskulitis malih krvnih žila hipersenzitivnog tipa (leukocitoklastički i limfocitni), vaskulitis srednjih krvnih žila (akutni nekrotizirajući, sličan PAN-u, ali bez stvaranja aneurizmi) te obliterirajući endarteritis koji se razvija u bolesnika sa SSjō i dugotrajnom anamnezom vaskulitisa.¹¹ U prikazane bolesnice klinički je i histološki bila izražena tipična slika leukocitoklastičkog vaskulitisa (tip NIVD). Vaskulitis je bio praćen hipokomplementemijom. Krioglobulinemija koja se rijetko javlja u SSjō i obično je povezana uz vaskulitis i purpuru, posebno u teškim za život opasnim oblicima vaskulitisa, nije utvrđena u prikazane bolesnice. Uz pozitivan nalaz RF, ANF, SS-A, SS-B i krioglobuline-

miju povezuje se veći rizik od pojave ekstraglandularnih manifestacija u primarnom SSjō. Prikazana je bolesnica imala pozitivan RF, ANF i SS-A.⁴

Osnova liječenja SSjō je simptomatska lokalna terapija *sicca* sindroma. Za blaža sustavna očitovanja bolesti daje se antimalarik klorokin ili hidroklorokin (u nas je odobren samo klorokin). Glukokortikoidi i imunosupresivna terapija indicirani su pri težim, ekstraglandularnim manifestacijama bolesti. Usprkos intenzivnim istraživanjima primjene drugih oblika sustavne terapije, uključujući i biološke lijekove, malo dokaza podupire njihovu rutinsku upotrebu u kliničkoj praksi.¹² Bolesnica je liječena sustavno glukokortikoidima u niskoj dozi uz dobar učinak i regresiju kožnih promjena. Suhoća očiju i usta liječena je lokalno simptomatski.

Zaključno, iako je Sjögrenov sindrom česta autoimuna bolest, a vaskulitis jedna od karakterističnih ekstraglandularnih manifestacija bolesti, malo je podataka o kliničkim karakteristikama i različitosti vaskulitisa u primarnom SSjō. Ovaj prikaz bolesnice s primarnim SSjō i kožnim vaskulitisom koji je imao obilježja leukocitoklastičkog vaskulitisa trebao bi pridonijeti boljemu razumijevanju vaskulitisa u bolesnika sa SSjō.

LITERATURA

1. Fox RI. Sjögren's syndrome. Lancet 2005;321–31.
2. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. Curr Opin Rheumatol 2000;12:391–8.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other autoimmune diseases. Semin Arthritis Rheum 2006; 20: u tisku. (doi:10.1016/j.semarthrit.2006.08.007).
4. Ramos-Casals M, Juan-Manuel A, Garcia-Carrasco M i sur. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome, classification and clinical significance of 52 patients. Medicine 2004;83:96–106.
5. Mikulicz JH. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. U: Billroth GT, ur. Stuttgart: Beitr Chir Fortschr; 1892, str. 610–30.
6. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM i sur. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1993; 36:340–7.
7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R i sur. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by American-European consensus group. Ann Rheum Dis 2002; 61:554–8.
8. Garcia-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escarcega RO i sur. Pathophysiology of Sjögren's syndrome. Arch Med Res 2006;37:921–32.
9. Mitsias DJ, Kapsogeorgeu EK, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome; why autoimmune epitheliitis? Oral Dis 2006;12:523–32.
10. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjögren's syndrome: association of anti-Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperreactivity. Ann Intern Med 1983;98:155–9.
11. Tsokos M, Lazarou SA, Moutsopoulos HM. Vasculitis in primary Sjögren's syndrome. Histologic classification and clinical presentation. Am J Clin Pathol 1987;88:26–31.
12. Venables PJ. Management of patients presenting with Sjögren's syndrome. Best Pract Res Clin Rheum 2006;20:791–807.