
Diagnostikk av primært Sjögrens syndrom

KLINIKK OG FORSKNING

JAN TORE GRAN

Email: jtgran@online.c2i.net
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø
Revmatologisk avdeling

GEIRMUND MYKLEBUST

Aust-Agder sentralsjukehus
4809 Arendal
Revmatologisk avdeling

Diagnosen primært Sjögrens syndrom stilles ofte ved påvisning av histologiske forandringer i små spyttkjertler og/eller ved funn av autoantistoffene anti-SSA og anti-SSB i serum. Vi har analysert hvilke kliniske og laboratoriemessige manifestasjoner hos pasienter med siccasymptomer som i størst grad samsvarer med en positiv spyttkjertelbiopsi.

Alle 217 pasienter utredet for siccasymptomer ved Aust-Agder sentralsjukehus i perioden 1989 – 98 ble vurdert retrospektivt.

Det ble utført 136 biopsier, hvorav 59 viste sikre tegn til primært Sjögrens syndrom. En redusert Schirmer I-test sammen med enten forhøyet SR, positiv ANA eller forhøyet serum-gammaglobulin hadde en høy positiv prediktiv verdi for diagnosen Sjögrens syndrom.

Ved utredning av siccasymptomer bør pasienter med laboratoriefunn som gir holdepunkter for betennelse, autoimmunitet og eksokrin dysfunksjon, henvises til spyttkjertelbiopsi med tanke på primært Sjögrens syndrom.

Primært Sjögrens syndrom karakteriseres av betennelse, destruksjon og dysfunksjon av eksokrint vev, samt ved en betydelig B-cellehyperplasi og produksjon av autoantistoffer (1, 2).

Den eksokrine dysfunksjon er årsaken til symptomer som tørrhet i øyne og munn, disse kalles gjerne siccasymptomer. Nesten alle pasienter med Sjögrens syndrom angir slike plager, men en rekke andre tilstander kan gi liknende symptomer (1, 3 – 6). Leddsmerter og tretthet forekommer også svært hyppig, men heller ikke disse symptomene er spesifikke for diagnosen primært Sjögrens syndrom (1). En sikker diagnose av denne sykdommen kan derfor vanskelig baseres på sykehistorien alene.

De kliniske undersøkelser i diagnostikken av Sjögrens syndrom tar også utgangspunkt i den eksokrine dysfunksjon. Tåreproduksjonen måles ved Schirmer I-test, mens spyttproduksjonen vurderes med sialometri (7). Begge undersøkelser er uspesifikke med stor variasjonsbredde og påvirkes dessuten av pasientens alder. Spyttkjertelscintigrafi benyttes av og til i diagnostikken, og gir en semikvantitativ fremstilling av opptak og sekresjon i parotis, submandibularis og munnens små spyttkjertler (8). Undersøkelsen er sensitiv, men lite spesifikk med tanke på diagnosen Sjögrens syndrom. Kliniske funksjonstester alene kan derfor ikke avgjøre om pasienten har primært Sjögrens syndrom.

Bestemmelser av autoantistoffer i serum kan være til hjelp i diagnostikken, og antinukleære antistoffer av type anti-SSA (Ro) og anti-SSB (La) kan påvises hos 30 – 65 % av pasientene (7, 9, 10). Antinukleære antistoffer forekommer imidlertid også ved andre systemiske bindevevssykdommer, f.eks. systemisk lupus erythematosus. Revmatoid faktor i serum påvises hos 40 – 60 % (7, 9), men også disse finnes ved flere andre tilstander. De kan også påvises hos 1 – 3% av friske personer (11). Forhøyet senkningsreaksjon (SR) kombinert med normal konsentrasjon av C-reaktivt protein (CRP), leukopeni og trombocytopeni forekommer hos noen pasienter med Sjögrens syndrom, men ikke så hyppig at de kan brukes diagnostisk.

En definitiv diagnose av primært Sjögrens syndrom baseres derfor ofte på histologisk undersøkelse av eksokrint vev. Biopsi fra leppens innside, som ble introdusert som diagnostisk hjelpemiddel allerede i 1966, viser ofte karakteristiske funn (12). Liknende forandringer kan imidlertid sees ved primær biliær cirrhose, sarkoidose og etter transplantasjon (13, 14). De kliniske manifestasjoner ved disse tilstander vil vanligvis skille seg vesentlig fra dem som sees ved primært Sjögrens syndrom. Spyttkjertelbiopsi fra leppen synes derfor å ha både god sensitivitet og spesifisitet for diagnosen, men undersøkelsen er invasiv og kan medføre komplikasjoner (15).

For å bedre den diagnostiske treffsikkerhet ved primært Sjögrens syndrom er det gjennom de siste år foreslått en rekke diagnostiske kriterier og klassifikasjonskriterier (16 – 18). Ulempen ved disse kriteriene er at de enten gir høy sensitivitet og lav spesifisitet (16) eller at de krever biopsi eller påvisning av autoantistoffer for en sikker diagnose (19).

Vi har gjennomgått alle pasienter utredet med mistanke om primært Sjögrens syndrom ved vår avdeling. Målsettingen var å vurdere hvilke kliniske og laboratoriemessige variabler som best kunne forutsi positive funn ved spyttkjertelbiopsi fra leppen, og dermed bedre utvelgelsen av pasienter til en slik undersøkelse.

Materiale og metode

Alle journaler til pasienter henvist til revmatologisk poliklinikk eller sengeavdeling med spørsmål om Sjögrens syndrom i perioden 1989 – 98 ble gjennomgått. Opplysninger om symptomer, kliniske funn og laboratorieresultater ble ført på eget registreringsskjema. Dataene ble statistisk behandlet med programmet Epi Info (versjon 6).

Siccasyntomer ble definert som munntørrehet og/eller symptomer fra øyne i form av tørrehet, kløe eller irritasjon. Det ble ikke differensiert mellom de ulike øyesymptomene, men alle pasienter ble spurt om slike symptomer. Schirmer I-test ble utført etter standardiserte metoder (7), og positiv test ble definert som fukting 5 mm eller mindre i løpet av fem minutter. Ustimulert sialometri ble utført etter standardiserte metoder (7), og en spyttmengde lik eller mindre enn 1,5 ml i løpet av 15 minutter ble definert som patologisk. Patologiske funn ved spyttkjertelscintigrafi ble definert som redusert opptak og/eller redusert sekresjon etter stimulering sammenliknet med munnhuleaktiviteteten (8). En positiv spyttkjertelbiopsi fra leppen krevde en histologisk beskrivelse som var forenlig med fokusskåre grad 1 eller høyere (20).

I denne undersøkelsen var kravet til diagnosen Sjögrens syndrom foruten siccasyntomer positiv spyttkjertelbiopsi fra leppen og/eller autoantistoffer av typen anti-SSA og/eller anti-SSB. Da ingen pasienter hadde slike autoantistoffer uten samtidig positiv biopsi, ble histologiske forandringer brukt som gullstandard for diagnosen primært Sjögrens syndrom. Pasienter som ikke tilfredsstilte disse kravene eller som ikke kunne klassifiseres under andre systemiske bindevevssykdommer, fikk diagnosen siccasyndrom.

Khikvadrattest, Fischers eksakt test og t-test ble brukt som statistiske tester, og en p-verdi under 0,05 ble ansett som signifikant.

Resultater

I løpet av perioden 1989 – 98 ble 223 pasienter henvist med spørsmål om Sjögrens syndrom. Hos seks av disse var journalopplysningene så mangelfulle at de ikke kunne evalueres. Undersøkelsen omfattet derfor 217 pasienter, 203 kvinner og 14 menn. Gjennomsnittsalderen var 54,5 år (median 55, variasjonsbredde 17 – 82 år), hos kvinner 54,8 år og hos menn 50,6 år.

Gjennomsnittlig sykdomsvarighet ved tidspunktet for undersøkelsen var 7,6 år (median 5 år, variasjonsbredde 1 – 40 år), for kvinner 7,6 år og for menn 7,2 år.

Blant de 217 pasientene ble det funnet 59 personer med primært Sjögrens syndrom og 94 med siccasyndrom, mens 64 fikk andre diagnoser.

Tabell 1 viser forekomsten av munntørrehet, symptomer fra øyne, tretthet og artralgi i de tre diagnosegruppene. Det var ingen statistisk sikre forskjeller mellom noen av dem. Av 56 pasienter med Sjögrens syndrom hvor det forelå fullstendige opplysninger om siccasyntomer, hadde 48 symptomer både fra

øyne og munn, mens 55 hadde minst ett slikt symptom. Pasienten med Sjögrens syndrom som ikke angav symptomer fra øyne og munn, hadde soleksem, Raynauds fenomen og trombocytopeni i tillegg til autoantistoffer som ANA, ENA, SSA og SSB.

Tabell 1

Symptomer (%) på Sjögrens syndrom hos 217 pasienter med syndromet, andre systemiske bindevevssykdommer og pasienter med siccasyndrom

Diagnosegruppe	Munntørret	Øyesymptomer	Tretthet	Artralgi
Sjögrens syndrom	97	88	69	70
Siccasyndrom	88	80	54	60
Andre	87	82	63	73
Alle henviste	90	83	61	66

Tabell 2 viser frekvensen av patologiske funn ved undersøkelser av pasienter med Sjögrens syndrom, siccasyndrom og andre tilstander. Schirmer I-test, ustimulert sialometri og spyttkjertelscintigrafi viste oftere patologiske verdier hos pasienter med primært Sjögrens syndrom enn hos pasienter med siccasyndrom ($p < 0,05$). 36 av 48 pasienter med Sjögrens syndrom hadde reduserte verdier både for Schirmer I-test og ustimulert sialometri, noe som kun ble funnet hos 25 av 94 pasienter med siccasyndrom (tab 3). To pasienter med primært Sjögrens syndrom hadde normal Schirmer I-test og normal ustimulert sialometri. Den ene av disse hadde livedo reticularis, soleksem og positive tester for ANA, ENA og SSA. Den andre hadde positiv ANA i høyt titer, ENA, SSA- og SSB-antistoffer. En normal Schirmer I-test hadde høy negativ prediktiv verdi for diagnosen Sjögrens syndrom (tab 3).

Tabell 2

Frekvens av positive (patologiske) (%) funn hos pasienter med Sjögrens syndrom, siccasyndrom og andre diagnoser

Diagnosegruppe	Schirmer test (1)	Ustimulert sialometri (2)	Spyttkjertel-scintigrafi	Biopsi	Positiv 1 + 2	Positiv 1 eller 2
Sjögrens syndrom (n = 59)	92	68	69	100,0	61	100 ¹
Siccasyndrom (n = 94)	48 ¹	42 ¹	31 ¹	0	23	66
Andre (n = 64)	54	32	62	4 ²	38	76
Alle henviste	60	43	38	27	30	71

- ¹ En pasient hadde verken fått utført Schirmer I-test eller sialometri
- ² En pasient hadde primær biliær cirrhose med positiv leppebiopsi

Tabell 3

Kombinasjoner av kliniske manifestasjoner med diagnostisk verdi for diagnosen Sjögrens syndrom

	Patologiske funn (%)		Prediktive verdier for diagnosen Sjögrens syndrom	
	Sjögrens syndrom	Siccasyndrom	Positiv verdi ¹	Negativ verdi ²
SR og ANA	48	0	1,00	0,81
SR og gammaglobulin	54	0	1,00	0,77
SR, Schirmer ³ I-test og ANA	45	0	1,00	0,74
Gammaglobulin og Schirmer ³	62	1	0,97	0,79
Gammaglobulin og ANA	58	1	0,97	0,79
SR og sialometri	55	1	0,96	0,76
SR og Schirmer ³	62	1	0,94	0,79
Gammaglobulin og sialometri	53	3	0,92	0,77
SR	64	4	0,92	0,79
Gammaglobulin	73	5	0,90	0,85
ANA og Schirmer ³	62	4	0,90	0,80
ANA og sialometri	59	5	0,88	0,80
ANA	68	10	0,82	0,82
Schirmer ³ og sialometri	75	27	0,62	0,83
Schirmer ³	93	48	0,55	0,92
Sialometri	69	47	0,50	0,81

- ¹ Ved avvikende verdier
- ² Ved normale verdier. Positiv prediktiv verdi: Antall pasienter med Sjögrens syndrom av dem med positivt funn. Negativ prediktiv verdi: Antall pasienter uten Sjögrens syndrom av dem med negativt funn
- ³ Schirmer I-test

Som følge av kravet til diagnosen Sjögrens syndrom i denne undersøkelsen ble positiv spyttkjertelbiopsi fra leppen kun påvist hos pasienter med denne diagnosen, bortsett fra hos en pasient med primær biliær cirrhose. Det ble tatt 136 biopsier av spyttkjertler fra innsiden av leppen. 59 biopsier (43 %) viste sikre tegn til Sjögrens syndrom, mens 77 biopsier var negative.

Pasienter med Sjögrens syndrom hadde oftere ($p < 0,05$) forhøyet SR, økt immunglobulin G og høy serum-gammaglobulin, samt positiv ANA, SSA, SSB og Waalers test enn pasienter med siccasyndrom (tab 4). Høy positiv prediktiv verdi for diagnosen primært Sjögrens syndrom ble funnet for forhøyet gammaglobulin og forhøyet SR (tab 3).

Høy positiv prediktiv verdi for diagnosen Sjögrens sykdom ble funnet for redusert Schirmers test sammen med høy SR, positiv ANA eller høy serum-gammaglobulin (tab 3). Likeledes hadde høy SR i tillegg til nedsatt sialometri, positiv ANA eller høy serum-gammaglobulin høy positiv prediktiv verdi for diagnosen. Også høy serum-gammaglobulin sammen med enten redusert sialometri eller positiv ANA hadde høy prediktiv verdi for diagnosen Sjögrens syndrom. Ingen kombinasjoner gav en negativ prediktiv verdi over 0,9.

Tabell 4

Laboratorieundersøkelser ved utredning av Sjögrens syndrom

Diagnosegruppe	Laboratorieundersøkelse (% med patologiske funn)								
	SR	Immunglobulin G	Gammaglobulin	ANA	ENA	SSA	SSB	Waalers test	
Sjögrens syndrom (n = 59)	64	65	73	68	58	53	36	40	
Siccasyndrom (n = 94)	4	3	5	10	0	0	0	0	
Andre diagnoser (n = 64)	28	9	13	26	10	8	6	19	
Alle henviste (n = 217)	29	23	27	29	19	17	12	17	

Tabell 5 viser hyppigheten av mer sjeldne kliniske manifestasjoner som ble registrert enten ved diagnosetidspunkt eller forut for denne. Det var statistisk signifikant høyere forekomst av soleksem, Raynauds fenomen og lungesykdom hos pasienter med Sjögrens syndrom sammenliknet med pasienter diagnostisert med siccasyndrom.

Tabell 5

Forekomst av enkelte kliniske manifestasjoner og laboratoriefunn ved Sjögrens syndrom og siccasyndrom. Andre (meget sjeldne) funn blant pasienter med Sjögrens syndrom og siccasyndrom var uveitt, ekstremitetsparese, oral candidiasis, xerodermi,

tenovaginit, stomatitt, polyartritt, nefrolitiasis, nefritt, nefrokalsinose, lymfeknutesvulst, polynevropati, hudkalsinose, myokarditt, myositt, vekttnap, teleangiektasier og øsofagitt

	Sjögrens syndrom (n = 58)		Siccasyndrom (n = 86)	
	Antall positive	% positive	Antall positive	% positive
Soleksem ¹	11	19	4	5
Raynauds fenomen ¹	8	14	1	1
Lunge ¹	7	12	2	2
Karies	6	10	8	9
Hevelse av spyttkjertel	5	9	3	4
Vaginal sicca	4	7	6	7
Alopesi	4	7	3	4
Keratitt/episkleritt	3	5	0	0
Leukopeni	3	5	0	0
Trombocytopeni	3	5	0	0
Pernisøs anemi	2	3	0	0
Tyroiditt	2	3	1	1
Pleuritt	1	2	0	0
Livedo reticularis	1	2	0	0
Purpura	1	2	0	0
Alle typer utslett ¹	15	26	8	9
• ¹ Forskjellen mellom Sjögrens syndrom og siccasyndrom er signifikant				

Diskusjon

I vår undersøkelse av pasienter med siccasyntomer har vi brukt en positiv spyttkjertelbiopsi fra leppen som gullstandard for diagnosen primært Sjögrens syndrom. Dette kravet stilles ikke av de europeiske kriteriene (16) og av København-kriteriene (17), som tillater at diagnosen primært Sjögrens syndrom stilles uten påvisning av histologiske forandringer. Sjögrens syndrom oppfattes imidlertid som en autoimmun inflammatorisk sykdom, og et krav om betennelsesforandringer påvist ved histologisk undersøkelse eller påvisning av autoantistoffer for diagnosen bør derfor diskuteres. En slik holdning er også i tråd med de reviderte europeiske kriterier (19, 21) for diagnosen Sjögrens syndrom. I vår undersøkelse var det kun pasienter med positiv

spyttkjertelbiopsi fra leppen som fikk påvist antistoffer av type anti-SSA og anti-SSB, et funn som passer med definisjonen av primært Sjögrens syndrom som en autoimmun inflammatorisk sykdom.

Vi har vurdert pasienter som var henvist til revmatologisk poliklinikk eller avdeling med spørsmål om Sjögrens syndrom. Våre anbefalinger kan derfor ikke utvides til å gjelde pasienter som utredes hos primærlege. Her vil symptomer som munntørrhet, øyemanifestasjoner, tretthet og leddsmerter danne grunnlaget for den første mistanken om primært Sjögrens syndrom. Vår undersøkelse viser imidlertid at slike symptomer kan ha mange andre årsaker.

Tidligere undersøkelser har vist at det er vanskelig å skille mellom pasienter med og uten Sjögrens syndrom ved hjelp av oftalmologiske tester som Schirmers test, "tear break-up time" og farging med rose bengal (22). Videre er det blitt funnet at sammenhengen mellom symptomer som tørre øyne og munn og anti-SSA- og -SSB-antistoffer, Schirmer I-test og ustimulert sialometri er svak (23). Vår undersøkelse etterlater et liknende inntrykk, da nær halvparten av pasientene med siccasyndrom hadde redusert Schirmer I-test eller nedsatt ustimulert sialometri (tab 2). På den annen side hadde nesten alle pasienter med primært Sjögrens syndrom enten redusert Schirmer I-test eller nedsatt ustimulert sialometri. De to pasientene med normale resultater fikk begge påvist anti-SSA- eller anti-SSB-antistoffer i serum. Hvis en pasient har normale resultater av Schirmer I-test og ustimulert sialometri i tillegg til manglende autoantistoffer, er det derfor liten grunn til å utrede pasienten videre med biopsi.

Spyttkjertelscintigrafi er vanskelig å vurdere. I vårt materiale hadde nær en tredel av pasienter med siccasyndrom en spyttkjertelfunksjon som enten viste redusert opptak eller nedsatt sekresjon. Forandringene er dessuten avhengig av pasientens alder, og tolking krever betydelig kjennskap til metodens feilkilder. Ved vår avdeling har vi derfor sluttet å bruke spyttkjertelscintigrafi rutinemessig i utredningen av pasienter med siccasymptomer.

Laboratorieundersøkelser ved utredning av pasienter med siccasymptomer bør ifølge våre resultater omfatte SR, serumelektroforese med bestemmelse av gammaglobulin, immunelektroforese med måling av IgG, ANA med subgrupper som anti-SSA og anti-SSB samt revmatoide faktorer i serum (tab 4). Avvikende resultater i en eller flere av disse bør føre til ytterligere undersøkelser på Sjögrens syndrom. Tidligere studier har også vist høy positiv prediktiv verdi av ANA og immunglobulin G for diagnosen primært Sjögrens syndrom (24). I allmennpraksis bør man imidlertid være oppmerksom på at av alle pasienter hvor det påvises antinukleære antistoffer i titer 320 eller høyere, vil kanskje ikke flere enn 5 % ha en veldefinert autoimmun sykdom (25). Den diagnostiske verdi av en ANA-bestemmelse blir imidlertid betydelig større når testen anvendes på pasienter med symptomer på primært Sjögrens syndrom. I likhet med andre (26) har vi funnet særlig høy prediktiv verdi av anti-SSA- og anti-SSB-antistoffer.

Et problem ved utredning av pasienter med siccasymptomer er å velge ut pasienter til spyttkjertelbiopsi fra leppen. Til tross for lav frekvens av komplikasjoner (15) er det en erfaring at mange pasienter vegrer seg for å gjennomgå en slik invasiv undersøkelse (27). Det bør dessuten være et mål for

utredningen at majoriteten av biopsiene viser patologiske forandringer. Blant våre pasienter ble det tatt biopsi av 136 pasienter, hvorav 77 (57 %) ikke viste tegn til Sjögrens syndrom. Dette samsvarer med en tidligere undersøkelse, hvor 111 av 187 spyttkjertelbiopsier fra leppen (59 %) var negative (9). I den samme undersøkelsen var det ikke mulig på grunnlag av symptomer eller resultatene av Schirmer I-test å identifisere de pasienter som hadde positiv biopsi. I en norsk undersøkelse hvor diagnosen primært Sjögrens syndrom ble basert på de europeiske kriteriene (7), var 23 av 86 biopsier negative (27 %). Samtlige studier viser hvor vanskelig det er å velge ut pasienter til biopsitaking blant pasienter med siccasymptomer.

I et forsøk på å bedre treffsikkerheten ved utvelgelse av pasienter til biopsi har vi forsøkt å kombinere kliniske manifestasjoner, laboratoriefunn og ikke-invasive undersøkelser (tab 3). Dessverre viste det seg vanskelig å konstruere kombinasjoner som kunne anvendes på alle pasienter med siccasymptomer. Vi kan imidlertid anbefale biopsitaking av pasienter med nedsatt Schirmer I-test hvor det samtidig påvises høy gammaglobulin, høy SR eller ANA. Pasienter med normal Schirmers test bør bare unn-taksvis henvises til spyttkjertelbiopsi. Slike unntak gjelder for pasienter som har anti-SSA- eller anti-SSB-antistoffer.

Vi mener at utredning av pasienter med siccasymptomer er en oppgave som tilfaller både primærleger og revmatologer. Primærlegen bør være oppmerksom på muligheten for primært Sjögrens syndrom hos pasienter med munntørrehet, ulike øyemanifestasjoner, abnorm tretthet og generelle artralgi. Primært Sjögrens syndrom bør også inngå som en differensialdiagnose ved utredning av pasienter med høy SR. Utredningen av pasienter med siccasyndrom bør omfatte bestemmelse av SR, ANA, gammaglobulin og utførelse av Schirmer I-test og ustimulert sialometri. Kliniske manifestasjoner som soleksem, Raynauds fenomen og gjennomgått lungesykdom (tab 5) vil styrke mistanken om Sjögrens syndrom. Pasienter med normal Schirmer I-test og fravær av antinukleære antistoffer har sannsynligvis ikke primært Sjögrens syndrom.

Revmatologen bør være den som etter nærmere vurdering avgjør om pasienten skal henvises til biopsitaking. Vi mener diagnosen bør baseres på symptomer på eksokrin dysfunksjon, påvisning av autoantistoffer som anti-SSA eller anti-SSB og betennelsesforandringer i spyttkjertelbiopsi fra leppen. Selv om kurativ behandling ved primært Sjögrens syndrom mangler, er det viktig å stille diagnosen av hensyn til pasientinformasjon og klinisk oppfølging med tanke på sykdomskomplikasjoner.

LITTERATUR

1. Gran JT. Kliniske manifestasjoner ved primært Sjögrens syndrom. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 716 – 18.
2. Gran JT. Viscerale manifestasjoner ved primært Sjögrens syndrom. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 719 – 20.
3. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. Oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. J Rheumatol 1998; 25: 906 – 10.

4. Lundström IMC, Lindström FD. Subjective and clinical oral symptoms in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 725 – 31.
5. Cankaya H, Kabasakal Y. Sjögren's syndrome: comparison of subjective and objective findings. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: abstract OS-33.
6. Sørensen IM, Søderlund A, Haga HJ, Malterud K. Symptomopplevelse hos kvinner med Sjögrens syndrom *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 794 – 7.
7. Haga HJ, Rygh T, Jacobsen H, Johannessen AC, Mjanger Ø, Jonsson R. Sjögrens syndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 2197 – 200.
8. Hermann GA, Vivino FB. Pertechinate uptake and secretion in Sjögren's syndrome: patterns of scintigraphic abnormality. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: abstract OM-6.
9. Wise CM, Woodruff RD. Minor salivary gland biopsies in patients investigated for primary Sjögren's syndrome. A review of 187 patients. *J Rheumatol* 1993; 20: 1515 – 8.
10. Rhodus NL. Oral clinical and laboratory findings in 6 patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: abstract OS-13.
11. Gran JT, Johannessen A, Husby G. A study of IgM rheumatoid factors in a middle aged population of Northern Norway. *Clin Rheumatol* 1984; 13: 163 – 8.
12. Uglietti D, Lodi G, Demarosi F, Sardella A, Carrassi A. Local complications of labial salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: abstract D-3.
13. Gran JT. Case report: multiorgan sarcoidosis presenting with symmetric polyarthralgia. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 225 – 6.
14. Hansen BU, Lindgren S, Eriksson S, Henricksson V, Larsson Å, Manthorpe R et al. Clinical and immunological features of Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis with emphasis on focal sialadenitis. *Acta Med Scand* 1988; 224: 611 – 9.
15. Richards A, Mutlu S, Scully C, Maddison P. Complications associated with labial salivary gland biopsy in the investigation of connective tissue disorders. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 996 – 7.
16. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein R et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340 – 7.
17. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 15 (suppl 61): 19 – 21.
18. Fox RI, Robinson C, Curd J, Michelson P, Bone R, Howell FV. First international symposium on Sjögren's syndrome: suggested criteria for

- classification. *Scand J Rheumatol* 1986; 15 (suppl 61): 28 – 30.
19. Fox RI, Tornwall J, Michelson P. Current issues in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 364 – 71.
 20. Xu KP, Katagiri S, Takeuchi T, Tsubota K. Biopsy of labial salivary glands and lacrimal glands in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1996; 23: 76 – 82.
 21. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM. A proposal for modification of the European classification criteria for Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: abstract IO-2.
 22. Markusse HM, Hogeweg M, Swaak AJG, van Haeringen NJ, de Jong PTVM. Ophthalmological examinations of patients with primary Sjögren's syndrome selected from a rheumatological practice. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 473 – 6.
 23. Hays EM, Thomas E, Pal B, Hajeer A, Chambers H, Silman AJ. Weak association between subjective symptoms of and objective testing for dry eyes and mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 20 – 4.
 24. Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, Pukander J, Miettinen A, Helin H et al. Clinical follow-up study 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 423 – 7.
 25. Bekker M. Dry eyes: an emerging epidemic. *Ophthalmology Management* 1999; 10: 4.
 26. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, McComb J, Bailey DJ, Bookman AAM. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 247 – 53.
 27. Uhlig T. Sjögrens syndrom *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 776.
-

Publisert: 20. februar 2001. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.