

ETUDE DE LA PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE LA BIOPSIE LABIALE, DES CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU GROUPE DE CONSENSUS EUROPÉANO-AMÉRICAIN ET DU BILAN IMMUNOLOGIQUE DANS LE DIAGNOSTIC POSITIF DU SYNDROME DE SJÖGREN

O. Harzallah¹, M. Shamlawi¹, A. Moussa², A. Hamzaoui¹, A. Zakhama², S. Mahjoub¹

1- Service de Médecine Interne. CHU Fattouma Bourguiba Monastir, Tunisie.

2- Service d'Anatomopathologie. CHU Fattouma Bourguiba Monastir, Tunisie.

E-mail: harzallahofa@yahoo.fr

Résumé :

Le diagnostic positif du Syndrome de Sjögren (SS) peut être difficile surtout à un stade précoce de la maladie.

Objectif :

L'objectif de notre travail est d'étudier la performance diagnostique de la biopsie labiale, des critères GCEA et du bilan immunologique dans le diagnostic positif du SS.

Patients et Methodes :

Nous avons analysé la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative de la biopsie labiale, des critères GCEA et du bilan immunologique au regard du diagnostic du clinicien considéré comme Gold Standard chez 54 patients hospitalisés au Service de Médecine Interne de 2000 – 2009 pour suspicion de SS.

Resultats :

Le diagnostic de SS a été retenu par le clinicien chez 38/54 patients. La sensibilité de la biopsie labiale était de 63% et sa spécificité de 44%. Les critères GCEA avaient une sensibilité de 63% et une spécificité de 56%. Les anticorps anti-SSA et anti-SSB avaient une sensibilité respectivement de 60% et de 53% et une spécificité respectivement de 87% et de 100%.

Conclusions :

Notre étude, inédite par sa méthodologie, n'a pas retrouvé une bonne spécificité à la biopsie labiale contrairement à certains travaux antérieurs. Notre travail retrouve également une faible spécificité aux critères GCEA qui sont souvent en train d'être utilisés par de nombreux cliniciens comme un outil diagnostique imparable. Les anticorps anti-SSB, fidèles à leur réputation, offrent quant à eux une très bonne spécificité.

Mots - clés : Syndrome de Sjögren , Diagnostic positif, Biopsie des glandes salivaires accessoires, Sensibilité, Spécificité

Introduction :

Le syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales responsable d'une sécheresse buccale ou xérostomie et d'une sécheresse oculaire ou xérophtalmie, et par la production de différents auto-anticorps (1).

L'infiltration lymphoïde peut intéresser d'autres organes à l'origine de manifestations systémiques. Tel le cas des autres maladies et syndromes systémiques, il n'existe pas de test diagnostique clinique ou paraclinique pathognomonique du SS.

Les signes cliniques observés ne sont pas spécifiques et certains d'entre eux, tels que la fatigue, la sécheresse buccale ou oculaire, sont même fréquemment observés dans la population générale. Ainsi, en l'absence de manifestations spécifiques de la maladie (surtout à un stade précoce) et d'un test diagnostique de référence ou « Gold Standard », le diagnostic positif du SS demeure parfois mal aisé et incertain.

Des jeux de critères diagnostiques du SS sont disponibles et constituent pour de nombreux cliniciens une aide diagnostique. Les plus utilisés sont ceux du «Groupe de Consensus Européano-Américain» (GCEA) (2).

Ces critères auraient une bonne spécificité alors que leur sensibilité reste très modeste limitant ainsi leur intérêt dans le diagnostic positif de la maladie. Certains auteurs proposent l'étude anatomopathologique des glandes salivaires accessoires comme « Gold standard » (3, 4). La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA), permettant de ramener les glandes salivaires accessoires les plus accessibles, est un geste facile à réaliser et dont les résultats, au cours du SS, seraient assez spécifiques. Néanmoins, cet examen pourrait avoir quelques limites (5,6) dont surtout une mauvaise reproductibilité inter ou intra-observateur ou une qualité de biopsie parfois insuffisante...

Ainsi, nous nous sommes proposés d'étudier la performance diagnostique de la biopsie labiale, des critères GCEA et du bilan immunologique au cours du SS.

Patients et Methodes :

Les patients âgés de plus de 16 ans, hospitalisés au service de 2000 à 2010 pour une suspicion de SS et ayant eu une biopsie labiale ont été rétrospectivement inclus dans cette étude. Il s'agit d'une étude diagnostique qui a intéressé 54 patients (âge moyen = 54 ans, sex ratio = 1/8).

1- Déroulement de l'étude :

Les dossiers médicaux des patients ont été évalués par un médecin spécialiste du SS sans connaissance du résultat de la biopsie labiale (le résultat a été au préalable dissimulé).

Le clinicien recueillait d'abord pour chaque patient les différents paramètres démographiques, anamnestiques, cliniques ainsi que les résultats des examens complémentaires (hormis celui de la BL). Ensuite il concluait ou non au diagnostic de SS.

Le clinicien considérait également si les patients remplissaient ou non les critères de classification du GCEA du SS.

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de la biopsie labiale ainsi que des critères de classification et du bilan immunologique au regard du diagnostic du clinicien (considéré comme référence ou Gold standard) ont été calculées.

2- Méthodes statistiques :

Les données de notre étude ont été saisies et analysées grâce au logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) dans sa 18^{ème} version.

Les principaux résultats ont été exprimés en termes de moyenne +/- DS (l'âge moyen des patients, nombre de critères de classification) et de fréquence (le sexe des patients, les différentes manifestations cliniques).

L'étude de la sensibilité, de la spécificité, de la valeur prédictive positive et de la valeur prédictive négative de la biopsie labiale, du bilan immunologique ainsi que des critères de consensus a été faite par rapport à une référence ou « Gold standard » (diagnostic du clinicien).

Resultats :

La revue des dossiers des 54 patients hospitalisés pour une suspicion de SS par un clinicien (médecin interniste). (sans le résultat de la BL) lui a permis de retenir le diagnostic de SS chez 38/54 patients.

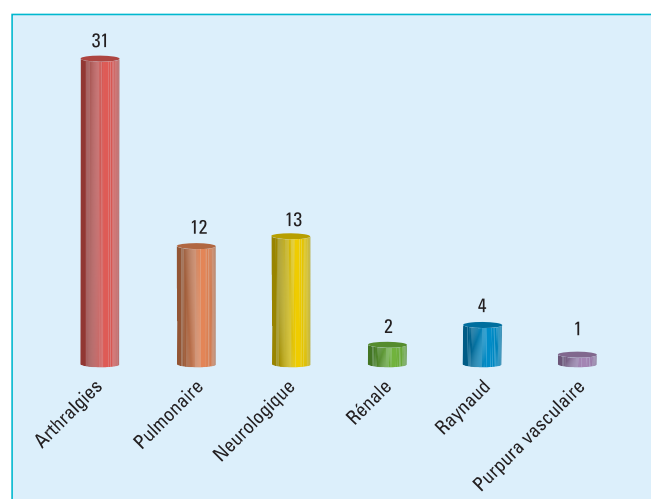
Principales caractéristiques des patients :

Il y avait 35 femmes et 3 hommes. Leur âge moyen au moment de l'hospitalisation était de 56,8 ans (17 – 86 ans). Vingt-sept patients (72%) avaient un âge supérieur à 50 ans.

Aucun patient n'était traité par un médicament pouvant être responsable de xérostomie et/ou de xérophtalmie.

Seize parmi les 38 patients avaient une maladie auto-immune associée au SS. Les maladies les plus fréquemment associées étaient les dysthyroïdies auto-immunes (10 patients). Sept patients avaient un lupus érythémateux systémique associé et 4/38 avaient une polyarthrite rhumatoïde. Dans les 2 autres cas, un patient avait une maladie de Behçet et l'autre une maladie de Still de l'adulte. Parmi les 38 patients, 33 présentaient une xérophtalmie et 30 se plaignaient de xérostomie.

Vingt deux patients avaient une atteinte oculaire compliquée de kérato-conjonctivite sèche. Quatre seulement présentaient une parotidomégalie. Un prurit cutanéomuqueux généralisé n'était présent que chez 6 patients.



La figure 1 représente la répartition des manifestations cliniques extra-glandulaires.

Anomalie biologique	Nombre de patients (n total= 38)
VS accélérée	26
Leucopénie	5
Lymphopénie	14
Thrombopénie	2
Hypergammaglobulinémie polyclonale	20
Facteur rhumatoïde	20
Anticorps anti-SSB	20
Anticorps anti-SSA	23

Le tableau 1 résume la fréquence des principales anomalies biologiques retrouvées.

Le test de schirmer était positif dans 66% des cas et le BUT l'était dans 73% des cas. 69% des patients avaient des anomalies du flux salivaire. La scintigraphie salivaire, faite dans 6 cas, montrait des anomalies chez 5 patients.

Performance des tests diagnostiques :

La performance diagnostique - caractérisée par la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative - de la biopsie labiale, des critères de classification du GCEA ainsi que celle du bilan immunologique (anticorps anti-SSA et SSB) est représentée au tableau 2.

Test diagnostique	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
Biopsie labiale	63%	44%	73%	33%
Critères du GCEA	63%	56%	77%	39%
Anticorps anti-SSA	60%	87%	66%	48%

Tableau 2. Performance diagnostique des différents examens complémentaires

Discussion :

Les signes cliniques du syndrome de sjögren (SS) sont hétérogènes et manquent de spécificité. Il n'existe également pas de test diagnostique totalement spécifique de la maladie.

Nous avons ainsi rétrospectivement étudié la performance diagnostique de la biopsie labiale, l'apport des critères du GCEA et du bilan immunologique dans le diagnostic positif de SS chez une population de patients hospitalisés pour une suspicion de SS.

Le diagnostic du SS a été retenu par le clinicien chez 38/54 patients hospitalisés pour syndrome sec. Le clinicien concluait à la présence ou à l'absence de SS en n'ayant pas connaissance du résultat de la biopsie labiale. Il est vrai que cette méthodologie le privait d'un test diagnostique pouvant être assez contributif mais avoir connaissance de cet examen allait rendre son diagnostic dépendant du résultat de la BL et l'analyse de la performance diagnostique de la BL n'aurait pas pu être faite de manière indépendante.

Le diagnostic positif du SS peut être mal aisé devant l'absence de spécificité des symptômes essentiellement à un stade précoce de la maladie mais surtout devant l'absence d'un test diagnostique «idéal» ou de référence et

dont la performance (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative) ferait l'unanimité.

C'est ainsi que depuis 2002, les cliniciens s'appuient essentiellement sur des critères de classification «relativement consensuels» pour faire le diagnostic (critères GCEA) alors qu'il s'agirait plutôt d'un outil de recherche que d'un outil clinique. Certains auteurs et spécialistes du SS mettent en avant le rôle de l'étude histopathologique des glandes salivaires (3, 4, 7), examen assez objectif, pour la «confirmation du diagnostic». Pour d'autres auteurs, cet examen aurait une bonne spécificité mais pourrait souffrir parfois de la mauvaise qualité du prélèvement de la glande, d'une reproductibilité inter ou intra-observateur médiocre (5, 8, 9) et d'une sensibilité insuffisante (7, 10, 11). Finalement, des papiers récents soulignent l'apport du bilan immunologique dans le diagnostic positif du SS, bilan qui, d'après eux, pourrait supplanter la biopsie labiale (12). Malgré toutes ces controverses et le flou qui entoure toutes ces questions, les études, en la matière, sont peu nombreuses. Le tableau 3 résume les principaux travaux ayant étudié les propriétés diagnostiques de la biopsie labiale, des critères de GCEA et du bilan immunologique.

La biopsie labiale a pu mettre en évidence le diagnostic de SS chez 63% des patients de notre étude (Se : 63%). Cet examen était donc discordant avec le diagnostic du clinicien chez 37 % des patients.

La sensibilité de la BL rapportée par des études antérieures était variable (64 – 80%) (Tableau 3). Cependant, la plupart de ces auteurs s'accordent sur son relatif manque de sensibilité (7, 10, 11). En effet, au cours du SS, les lésions inflammatoires disparaissent progressivement avec le temps en laissant place à une atrophie glandulaire qui peut rendre le diagnostic anatomopathologique difficile au stade avancé de la maladie (13). D'autres facteurs, tels que l'âge (14, 15), le tabagisme (16) ou un traitement par corticoïdes (17) peuvent également altérer la sensibilité de la BL en diminuant l'infiltrat inflammatoire glandulaire.

Ce manque de sensibilité pourrait être également attribué d'après certains auteurs à une variabilité dans l'interprétation des biopsies (mauvaise reproductibilité) d'où l'intérêt de revoir plusieurs glandes et de faire des coupes sur plusieurs niveaux (8, 9) pour améliorer la précision diagnostique. En effet, le résultat de 5 lectures par 5 anatomopathologistes différents de 37 biopsies labiales était en faveur d'une mauvaise concordance globale (5).

	V.Woerkom (27) (n = 396)	Baeteman (7) (n = 96)	Vitali (28) (n = 72)	Atig (11) (n = 76)	Broda (6) (n = 100)	Ohara (26) (n = 96)	Yazisizi (3) (n = 170)	Galvez (24) (n = 88)	Brun (29) (n = 83)	Notre étude (n = 54)
Biopsie labiale										
Sensibilité (%)	86	75	83	64	-	-	79	-	-	63
Spécificité (%)	93	100	81	-	-	-	100	-	-	44
VPP (%)	-	-	-	-	100	-	100	-	-	73
VPN (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	33
Anti-SSA										
Sensibilité (%)	-	-	-	-	-	70	18	-	-	60
Spécificité (%)	-	-	-	-	-	35,5	95	-	-	87
VPP (%)	-	-	-	-	-	-	87	-	-	66
VPN (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	48
Anti-SSB										
Sensibilité (%)	-	-	-	-	-	42,9	80%	-	-	53
Spécificité (%)	-	-	-	-	-	96	93%	-	-	100
VPP (%)	-	-	-	-	-	-	67%	-	-	66
VPN (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	47
Critères GCEA										
Sensibilité (%)	-	-	-	-	-	-	-	48,6	52%	63
Spécificité (%)	-	-	-	-	-	-	-	97,2%	-	56
VPP (%)	-	-	-	-	-	-	-	94,4%	96%	77
VPN (%)	-	-	-	-	-	-	-	66,1	-	39

Tableau 3. Résultats des principales études concernant la performance diagnostique des examens complémentaires au cours du SS

Il est vrai que selon la classification de Chisholm, – la plus utilisée – une forte présomption diagnostique pèse lorsque le score est de 3 ou 4 (ce qui correspond à au moins 1 focus/4 mm²) (18).

Cependant, certains auteurs s'interrogent sur le degré réel de corrélation de cette classification avec le diagnostic définitif de SS tels que Wise et al (19) qui ont pu mettre en évidence une absence de différence clinique significative entre des patients dont la BGSA avait un score supérieur à 1 et ceux dont la BGSA avait un score inférieur à 1. Cette étude, faite sur une grande série, a noté que seulement 33% des patients avec une xérostomie et seulement 53% des patients chez qui la recherche des AAN, FR, anticorps anti-SSA ou anticorps anti-SSB était positive avaient un focus score supérieur à 1.

Dans notre étude, la biopsie labiale n'offrait pas une bonne spécificité (44%). Une mauvaise spécificité peut conduire à un diagnostic erroné de SS. Diverses conditions pathologiques peuvent mimer l'aspect histologique de SS telles que l'infection par le virus de l'hépatite C (20, 21, 22), une réaction du greffon contre l'hôte (20) ou certaines connectivites (23). La spécificité de la biopsie labiale précédemment rapportée par d'autres études – peu nombreuses au demeurant – était nettement supérieure (70 – 100%) (Tableau 11). Néanmoins, la plupart de ces études ont utilisé les critères diagnostiques GCEA comme référence ou Gold Standard alors que le résultat de la biopsie labiale en fait déjà partie. Ce qui crée, à l'évidence, un biais méthodologique incontournable.

Dans notre travail nous avons calculé la sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative au regard du diagnostic du clinicien que nous avons considéré comme Gold Standard. En effet, nous pensons que si les critères de classification GCEA peuvent parfois constituer une aide diagnostique, ils ne peuvent pas se substituer au diagnostic du clinicien. Ces critères sont essentiellement destinés à regrouper des patients par une définition commune de la maladie afin d'homogénéiser les séries de patients essentiellement pour des études cliniques. En effet notre étude retrouve une sensibilité de 63% et une spécificité de 56% aux critères GCEA lesquels sont souvent, en train d'être utilisés par de nombreux cliniciens comme un outil diagnostique imparable. Une étude espagnole a récemment évalué ces critères diagnostiques au regard du diagnostic clinique retrouvant une très bonne spécificité mais une sensibilité médiocre (24) (tableau 3). Notre étude a également évalué la contribution du bilan immunologique (anticorps anti-SSA, anti-SSB) au diagnostic positif du SS retrouvant une très bonne spécificité : 87% pour les anti-SSA et de 100% pour les anti-SSB.

Leur sensibilité était moindre : 60% pour les anti-SSA et 53% pour les anti-SSB. Ces chiffres sont concordants avec ceux retrouvés dans la littérature (Tableau 3) mettant l'accent sur la spécificité de ce bilan surtout les anticorps anti-SSB ; les anticorps anti-SSA pouvant être positifs dans 30-50% des cas de lupus érythémateux systémique (25). De nombreuses études soulignent le fait que le bilan immunologique aurait une excellente valeur prédictive du diagnostic du SS que ne

l'aurait la biopsie labiale (12, 26). Notre étude corrobore ces résultats. Certains auteurs pensent que la BL serait inutile en cas de positivité du bilan immunologique (13).

Nous pensons, néanmoins qu'il faut poser l'indication de la BL au cas par cas selon la présentation clinique du patient et que la positivité des anti-SSB dispenserait plus de la BL étant donné le relatif manque de spécificité des anti-SSA. Nous pensons que la biopsie labiale garde encore sa place dans le diagnostic positif du Syndrome de Sjögren.

Etant donné ses limites, elle ne peut pas constituer à elle seule un moyen de confirmation ou d'infirmer du diagnostic mais elle doit être indiquée d'une manière raisonnée et interprétée d'une manière conjointe aux données cliniques et aux autres examens complémentaires - surtout le bilan immunologique - pour poser le diagnostic du SS.

Les critères « consensuels » du GCEA sont plutôt des critères de classification et seraient plus un outil de recherche qu'un outil diagnostique.

Néanmoins, leur révision et peut-être l'inclusion d'autres paramètres cliniques ou para-cliniques pourraient peut-être améliorer leur performance diagnostique et faire bénéficier le clinicien d'un appoint peut être non négligeable.

Conflits d'intérêt

Tous les auteurs attestent qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt relatif à la conception et à la rédaction de ce travail.

Références bibliographiques:

01. Tzioufas T, Youinou P, Moutsopoulos H.M. Sjögren's syndrome. In : Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (eds) Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford, Oxford Medical Publications. 2ème édition 1997 : volume 2, 1301-17.
02. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S 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.
03. Yazisizi V, Avcı BA, Erbasan F, Kiriş E, Terzioğlu E. Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjögren's Syndrome: a retrospective analysis. Rheum Int 2009; 29: 403-9
04. Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Patrizia Morbini, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. Arthritis & Rheumatism 2008; 59: 714-20
05. Carol M, Stewart MS, Bhattacharyya A, Cohen DM, Orlando C, Drew P et al. Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 106:392-402.
06. Broda S, Fargou C, Vacher C, Seddiki B, Brethaux-Bardinon MP. Intérêt diagnostique de la biopsie des glandes salivaires accessoires. Étude statistique à propos de 100 cas. Rev Stomatol Chir maxillofac 2003; 104, 4 : 206-9.
07. Baeteman C, Guyot L, Bouvenot J, Chossegros C, Cheynet F, Loudot C et al. Faut-il encore effectuer des biopsies des glandes salivaires accessoires? Rev Stomatol Chir Maxillofac 2008; 109:143-147
08. Al-Hashimi I, Wright JM, Cooley CA, Nunn ME. Reproducibility of biopsy in Sjögren's syndrome. J Oral Pathol Med 2001; 30:408-12.
09. Vivino FB, Gala I, Hermann GA. Change in final diagnosis in second evaluation of labial minor salivary gland biopsies. J Rheumatol 2002;29:938-44.
10. Le Charpentier Y, Auriol M, Boutin TH, Le Naour G, Charlotte F, Agbo-Godeau S et al. Lésions histopathologiques des glandes salivaires accessoires (GSA) au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren : réévaluation des critères diagnostiques de Chisholm et Mason et de Chomette et coll. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1994; 95 :207-12
11. Atig A, A Alaoua, Khelifa M, Ben Jazia E, Ghannouchi N, A Krifa et al. Apport de la biopsie des glandes salivaires accessoires dans le diagnostic du syndrome sec. Rev Med Inter 2010; 31S : S84-193
12. Kessel A, Toubi A, Rozenbaum M, Zisman D, Sabo E, Rosner I. Sjögren's syndrome in the community: can serology replace salivary gland biopsy? Rheumatol Int 2006; 26: 337-9
13. Greenspan JS, Daniel TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974; 72: 21 7-29.
14. Lindahl G, Hedfors E. Focal lymphocytic infiltrates of salivary gland are not confined to Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol Suppl 1986; 61:52-5.
15. De Wilde PC, Baak JP, van Houwelingen JC, Kater L, Slootweg PJ. Morphometric study of histological changes in sublabial salivary glands due to aging process. J Clin Pathol 1986; 39: 406-17
16. Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L, Kirtava Z, Larsson A, Liedholm R et al. Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjögren's syndrome? Ann Rheum Dis 2000; 59: 54-60
17. Zandbelt M, Van den Hoogen FHJ, De Wilde PC, Van den Berg PJS, Schneider H, Van de Putte LBA. Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2001; 60: 511-3.
18. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. J Clin Pathol 1968, 21: 656-60
19. Wise CM, Agudelo CA, Semble EL, Stump TE, Woodruff RD. Comparison of parotid and minor salivary gland biopsy specimens in the diagnosis of Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1988; 31: 662-6
20. Liquidato BM, Barros MD, Filho IB, Pereira CSB, Macea IM. Minor salivary glands morphology in xerostomia patients. Int Morphol. 2006; 24: 489-93.
21. Madrid C, Courtois B, Duran D. Chronic sialadenitis revealing hepatitis C: a case report. Med Oral 2004; 9: 328-32.
22. Sauvezie B, Tournadre A, Chamard C, Dubost JJ. Syndromes de Gougerot Sjögren secondaires. Rev Prat 2001; 51:171-6.
23. Friedman H, Kilmar V, Galletta VP, Cossermelli W. Lip biopsy in connective tissue diseases. Oral Surg 1979; 47: 256-62
24. Gálvez J, Sáiz E, López P, Pina MF, Carrillo A, Nieto A et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's Syndrome. Joint Bone Spine 2009; 76: 44-9.
25. Sibilia J. Système antigénique Ro/SSA et les anticorps anti-Ro/SSA en 1997. Rev Rhum Mal Ostéoartic 1998; 65 : 49-61
26. Ohara T, Itoh Y, Itoh K. Reevaluation of laboratory parameters in relation to histological findings in primary and secondary Sjögren's syndrome. Intern Med 2000; 39 : 457-63
27. Van Woerkom JM, Kruize AA, Barendregt PJ, Kater L, Hené R, Bootsma H et al. Clinical significance of quantitative immunohistology in labial salivary glands for diagnosing Sjögren's syndrome. Rheumatology 2006; 45 : 470-7.
28. Vitali C. Classification criteria for Sjögren's syndrome. Response by Mantorppe R. Ann Rheum Dis 2003; 62: 94-5
29. Brun JG, Madland TM, Gjesdal CB, Bertelsen T. Sjögren's syndrome in an outpatient clinic: classification of patients according to the preliminary European criteria and the proposed modified European criteria. Rheumatology 2002; 41: 301-4