

Sjögren's syndrome - a gastroenterologist's point of view

Sjögrenův syndrom z pohledu gastroenterologa

Stanislav Rejchrt, Jan Bureš

Clinical Centre, 2nd Department of Internal Medicine, Charles University Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

Rejchrt S, Bureš J. Sjögren's syndrome - gastroenterologist's point of view. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (1): 21 - 28.

Abstract. Sjögren's syndrome is a multi-system chronic autoimmune inflammatory disorder characterized primarily by diminished lacrimal and salivary gland secretion resulting in sicca syndrome, i.e. xerostomia and xerophthalmia. Gastrointestinal involvement is often seen both in primary and secondary Sjögren's syndrome, being the third most frequent, after sicca syndrome and rheumatologic involvement. Dysphagia is a common symptom in Sjögren's syndrome. This is most often due to lack of saliva but there have been also reports of oesophageal dysmotility. Chronic gastritis is found in up to 80 % Sjögren's syndrome, which means as much as twice higher when compared with age-matched subjects. The autoimmune mechanism is considered to be the major factor in development of chronic gastritis in Sjögren's syndrome. Sjögren's syndrome can also be associated with coeliac disease, both symptomatic (active) and silent. There is a marked association of Sjögren's syndrome to primary biliary cirrhosis and chronic active autoimmune hepatitis. Pancreatic exocrine dysfunction in Sjögren's syndrome is usually subclinical. Patients with Sjögren's syndrome are at higher risk of malignant lymphoma.

Key words: Sjögren's syndrome, gastrointestinal involvement, autoimmunity

Rejchrt S, Bureš J. Sjögrenův syndrom - pohled gastroenterologa. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (1): 21 - 28.

Souhrn. Sjögrenův syndrom je chronické systémové autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující především slzné a slinné žlázy. Projevuje se tzv. sicca syndromem (xerostomie, xeroftalmie). Gastrointestinální postižení je časté jak u primárního, tak i u sekundárního Sjögrenova syndromu, po sicca syndromu a revmatologickém postižení je třetí nejčastější. Dysfagie je častým steskem nemocných se Sjögrenovým syndromem. Nejčastěji je způsobena nedostatkem slin, ale může být způsobena i dysmotilitní jícnovou poruchou. Chronická gastritida je přítomna až u 80 % pacientů se Sjögrenovým syndromem, tedy dvakrát častěji než u stejně starých osob všeobecné populace. Předpokládá se, že autoimunitní proces je hlavním patogenetickým mechanismem chronické gastritidy u Sjögrenova syndromu. Sjögrenův syndrom se také častěji spojuje s celiakií, a to jak s klinicky manifestní, tak

i se silentní formou onemocnění. Významná je také asociace Sjögrenova syndromu a primární biliární cirhózy nebo chronické aktivní autoimunitní hepatitidy. Pankreatická exokrinní insuficience je zpravidla subklinická. Nemocní se Sjögrenovým syndromem mají vyšší riziko vzniku maligního lymfomu.

Klíčová slova: Sjögrenův syndrom, postižení gastrointestinálního traktu, autoimunita

Sjögren's syndrome is a multi-system chronic autoimmune inflammatory disorder characterized primarily by diminished lacrimal and salivary gland secretion resulting in sicca syndrome, i.e. xerostomia (dry mouth and salivary gland enlargement) and xerophthalmia (keratoconjunctivitis sicca). Secondary Sjögren's syndrome refers to those cases occurring in the presence of an established systemic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, dermatomyositis or mixed connective tissue disease), while primary Sjögren's syndrome may be diagnosed only when all other systemic diseases are excluded (9).

From the review by Slezák et al. in the last issue of the Journal (51), we have learnt about all dental, ophthalmologic and immunological aspects of Sjögren's syndrome and principles of its treatment in detail. Besides keratoconjunctivitis sicca and salivary gland involvement, many non-exocrine organs and/or multi-organ systems can be affected, like rheumatologic involvement (arthralgias, arthritis, fibromyalgia), vaginal affection (with dyspareunia), respiratory involvement, skin manifestation including vasculitis (with or without palpable or non-palpable purpura), Raynaud's phenomenon, peripheral and cranial neuropathies, central nervous system involvement, endocrine disorders, renal disease, psychiatric affections and many non-specific symptoms (malaise, fatigue, low grade fever, lymphadenopathy, splenomegaly) (2,5,9,49). Patients with Sjögren's syndrome are at higher risk of malignant lymphoma (up to 44-times higher) than a comparable control population (29,32,41,49).

Last but not least, gastrointestinal involvement is often seen both in primary and secondary Sjögren's syndrome, being the third most frequent, after sicca syndrome and rheumatologic involvement (2, 8, 14, 48). Hepato-gastroenterological affection in Sjögren's syndrome is the subject of this review. Gastrointestinal and hepatobiliary involvement is quite common, various symptoms and disorders are reported in up to 80 % patients with Sjögren's syndrome (2,12,39).

Sjögrenův syndrom je chronické systémové autoimunitní onemocnění charakterizované především sníženou tvorbou slz a slin. Klinicky se projeví tzv. sicca syndromem s xeroftalmií, xerostomií a zvětšením slinných žláz. Sekundární Sjögrenův syndrom provází jiné difúzní (systémové) nemoci pojiva (revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, sklerodermie, dermatomyositida nebo smíšená choroba pojiva). Diagnóza primárního Sjögrenova syndromu může být stanovena po vyloučení systémové nemoci pojiva (9).

Aktuální přehled Slezáka et al. v posledním čísle tohoto časopisu (51) přinesl podrobné informace o všech stomatologických, oftalmologických a imunologických aspektech Sjögrenova syndromu. Kromě keratoconjunctivitis sicca a afekce slinných žláz může být postižena řada neexokrinních orgánů anebo se jedná o polysystémové projevy onemocnění, jako jsou revmatologické příznaky (arthralgie, artritida, fibromyalgie), vaginální postižení (s dyspareunií), změny dýchacího ústrojí, kožní projevy včetně vaskulitidy (s hmatnou nebo nehmatnou purpurou nebo bez purpury), Raynaudův fenomén, periferní a kranální neuropatie, postižení centrálního nervového systému, endokrinní poruchy, renální postižení a psychiatrické afekce. Dále může být přítomna celá řada nespecifických příznaků (neklid, únava, subfebrilie, lymfadenopatie, splenomegalie) (2,5,9,49). Pacienti se Sjögrenovým syndromem mají až 44-krát vyšší riziko vzniku maligního lymfomu ve srovnání se všeobecnou populací (29,32,41,49). V neposlední řadě je třeba uvést postižení gastrointestinálního traktu, které je u primárního i sekundárního Sjögrenova syndromu třetí nejčastější (po sicca syndromem a revmatologických projevech) (2,8,14,48). Hepato-gastroenterologické změny u Sjögrenova syndromu jsou předmětem tohoto přehledu. Gastrointestinální a hepatobiliární postižení je velmi časté, různé projevy, často v kombinacích, se vyskytují až u 80 % nemocných se Sjögrenovým syndromem (2,12,39).

Jícen

Dysfagie je u Sjögrenova syndromu častým příznakem. Mnoho nemocných si stěžuje na potíže při poly-

The oesophagus

Dysphagia is a common symptom in Sjögren's syndrome. Many patients complain about difficulties in swallowing, mostly solids (2,21). This is most often due to lack of saliva but there have also been reports of oesophageal dysmotility similar to that seen in scleroderma (9,40). Ramirez-Mata et al. (44) revealed abnormal oesophageal motility in 9/10 (90 %) patients with primary Sjögren's syndrome consisting of absent or decreased contractility in the upper third of the oesophagus. In 4/10 patients, dysmotility was also noted in the distal part of the oesophagus (44). In another study, Grande et al. (17) found dysphagia in 15/20 (75 %) patients with primary Sjögren's syndrome although the presence or severity of symptoms was not related to any specific motility pattern. Palma et al. (40) found oesophageal motor abnormalities in 7/21 (33 %) patients with Sjögren's syndrome. Oesophageal webs are found in 10 - 20 % of Sjögren's syndrome (27). These webs also may (or may not) cause dysphagia (32,48). Sjögren's syndrome could also be associated with achalasia (11,12) so this possibility should always be considered. Heartburn and regurgitation are also common complaints. Gastro-oesophageal reflux disease is recognized in up to 27 % of patients with Sjögren's syndrome (2). Lack of saliva in oesophageal self-cleansing is an important deteriorating factor (12).

The stomach

Nausea, epigastric pain and dyspepsia are common complaints of patients with Sjögren's syndrome (9,32). These symptoms are mostly functional, but can be also organic or secondary. We have observed a severe gastric arrhythmia found by means of electrogastrography in Sjögren's syndrome, correlating with patients' dyspeptic complaints (2002, unpublished data).

Chronic gastritis is found in up to 80 % of patients with Sjögren's syndrome (12,34; Fixa and Dřížhal, 1989 - unpublished data), that means as much as twice higher when compared with only 40 % of age-matched subjects (41 - 65 years) (34). We take this to mean that the age factor can be only contributory (31). Prevalence of *Helicobacter pylori* in Sjögren's syndrome is not different from the general population (54). Chronic atrophic autoimmune gastritis is associated with auto-antibodies against parietal cells and achlorhydria (9), however pernicious anaemia is a rare fin-

kání, zejména tuhých soust (2,21). Polykací potíže mohou být způsobeny pouze nedostatkem slin, byly však popsány poruchy motility jícnu podobné jako u sklerodermie (9,40). Ramirez-Mata et al. (44) zjistili abnormální ezofageální motilitu u 9/10 (90 %) nemocných s primárním Sjögrenovým syndromem spojenou s chybějící nebo sníženou kontraktilitou v horní třetině jícnu. U 4/10 pacientů byly zjištěny dysmotilitní změny také v dolní třetině jícnu (44). V jiné studii Grande et al. (17) zjistili dysfagii u 15/20 (75 %) nemocných s primárním Sjögrenovým syndromem, přítomnost a tíže subjektivních obtíží však nekorelovala s žádným specifickým typem dysmotilitní poruchy. Palma et al. (40) našli ezofageální motorické abnormality u 7/21 (33 %) pacientů se Sjögrenovým syndromem. Dalším možným nálezem jsou vazivové prstence, které jsou v jícnu nacházeny u 10 - 20 % osob postižených Sjögrenovým syndromem. Tyto prstence mohou (ale nemusí) být další příčinou dysfagie (32,48). Sjögrenův syndrom se může sdružovat s achalázií (11,12), také tuto možnost je třeba mít na paměti při objasňování polykacích potíží pacienta. Pyróza a regurgitace jsou dalšími častými steskami nemocných. Refluxní choroba jícnu se nachází až u 27 % pacientů se Sjögrenovým syndromem (2). Chybění slin v samoočišťovacích mechanismech jícnu je důležitým zhoršujícím faktorem (12).

Žaludek

Nevolnost, bolest v epigastriu a dyspepsie jsou dalšími častými příznaky u nemocných se Sjögrenovým syndromem (9,32). Tyto symptomy jsou většinou funkční, dyspepsie však může být i organická nebo sekundární. Sami jsme pozorovali těžkou žaludeční arytmií zjištěnou pomocí elektrogastrografie, která u nemocných se Sjögrenovým syndromem korelovala s dyspeptickými obtížemi (2002, nepublikovaná data).

Chronická gastritida se nachází až u 80 % pacientů se Sjögrenovým syndromem (12,34; Fixa a Dřížhal, 1989 - nepublikovaná data), což je dvakrát vyšší výskyt ve srovnání se 40 % u věkově srovnatelných osob (41 - 65 let) (34). Věkový faktor je tedy nepochybně vedlejší (34). Prevalence *Helicobacter pylori* u Sjögrenova syndromu se neliší od výskytu ve všeobecné populaci (54). Chronická autoimunitní atrofická gastritida je spojena s autoprotilátkami proti parietálním buňkám a achlorhydrií (9). Klinicky zjevná perniciózní anémie je však vzácná (32,42). Fixa a Dřížhal

ding (32,42). Fixa and Dřízhal (1989, unpublished data) found auto-antibodies against gastric parietal cells in only 4/34 (12 %) patients with primary and in 4/18 (22 %) of those with secondary Sjögren's syndrome. Nevertheless, the autoimmune mechanism is considered to be the major factor in development of chronic gastritis in Sjögren's syndrome.

Patients with Sjögren's syndrome are at higher risk of malignant non-Hodgkin lymphoma. However, gastric MALT lymphoma in Sjögren's syndrome was published only as isolated case reports (13,37,43).

An epidermal growth factor is secreted in large quantities by the salivary glands and its biological effects on the stomach include inhibition of gastric hydrochloric acid secretion, mucosal protection and support ulcer healing (26,32). The production of epidermal growth factor is considerably reduced in rheumatoid disease (26) and this may increase the prevalence of gastric ulcers in patients with decreased salivation (32).

An increased frequency of duodenal ulcers in patients with Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis has been reported (3), which may be associated with decreased production of epidermal growth factor in both saliva and bile (32). The association of Sjögren's syndrome with primary biliary cirrhosis is significantly higher in patients with (85 %) than without (27 %) ulcers. This finding supports the hypothesis that the underlying exocrine gland defect is involved in the pathogenesis of duodenal ulcers in Sjögren's syndrome (3).

The small and large intestine

Involvement of the small and large intestine is less frequent (32). Sjögren's syndrome can be associated with coeliac disease, both symptomatic (active) and silent (6,7,12). Some patients with Sjögren's syndrome without intestinal symptoms have positive anti-endomysium antibodies and a mild degree of villous atrophy on small bowel biopsy, thus indicating a silent form of coeliac disease (32). Therefore, selected screening for coeliac disease in patients with Sjögren's syndrome is indicated (32).

The association between Sjögren's syndrome and Crohn's disease, ulcerative colitis or chronic idiopathic pseudo-obstruction is described only sporadically as isolated case reports (12,32). Protein-losing gastroenteropathy is another rare complication of Sjögren's syndrome (20).

(1989, nepublikovaná data) zjistili protilátky proti parietálním buňkám žaludečního těla pouze u 4/34 (12 %) pacientů s primárním a u 4/18 (22 %) nemocných se sekundárním Sjögrenovým syndromem. Nicméně autoimunitní mechanismy jsou považovány při vzniku chronické gastritidy u Sjögrenova syndromu za rozhodující.

Pacienti se Sjögrenovým syndromem mají vyšší riziko vzniku maligního lymfomu. Nicméně žaludeční MALT-lymfom je u Sjögrenova syndromu popsán pouze kasuisticky (13,37,43).

Důležitým působkem je epidermální růstový faktor (epidermal growth factor). Je ve velkém množství secernován slinnými žlázami a má řadu biologických účinků na žaludek, včetně inhibice žaludeční sekrece kyseliny chlorovodíkové a slizniční cytoprotekce, a tak podporuje hojení peptického vředu (26,32). Produkce epidermálního růstového faktoru je významně snížena u revmatoidní artritidy (26) a u pacientů se sníženou salivací může zvyšovat výskyt žaludečního vředu (32).

Byl popsán vyšší výskyt duodenálních vředů u nemocných se Sjögrenovým syndromem a primární biliární cirhózou (3). K tomuto vyššímu výskytu může přispívat nedostatečná sekrece epidermálního růstového faktoru jak ve slinách, tak i ve žluči (32). Podle výše uvedené studie (3) je asociace Sjögrenova syndromu a primární biliární cirhózy významně vyšší u osob s peptickým vředem (85 %) ve srovnání s nemocnými bez vředu (27 %). Tyto nálezy podporují hypotézu, že postižení exokrinních žláz hraje důležitou roli v patogenezi duodenálního vředu u Sjögrenova syndromu (3).

Tenké a tlusté střevo

Postižení tenkého a tlustého střeva je méně časté (32). Sjögrenův syndrom může být spojen s celiakií, a to jak aktivní symptomatickou, tak i silentní (6,7,12). Někteří pacienti se Sjögrenovým syndromem mají pozitivní antiendomyziální protilátky a mírnou atrofii klič v biopsii tenkého střeva, nasvědčující tak silentní formu celiakální sprue (32). Proto by u nemocných se Sjögrenovým syndromem měl být prováděn screening na celiakii (32).

Asociace Sjögrenova syndromu a Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy či chronické idiopatické intestinální pseudoobstrukce jsou popisovány pouze kasuisticky (12,32). Exsudativní gastroenteropatie je další vzácnou komplikací Sjögrenova syndromu (20).

Several nutritional deficiencies have been noted in Sjögren's syndrome, this may be at least partially related to poor nutritional intake due to xerostomia (32). Iron and vitamin deficiencies were found in 63 % of 43 patients with Sjögren's syndrome (iron 51 %, vitamin B12 25 %, folate 9 %) (33).

Large intestinal dysmotility is seen quite often, resulting in diarrhoea (up to 20 %) or constipation (up to 30 %) in Sjögren's syndrome (2).

The liver and biliary system

Hepatomegaly and abnormal liver function tests have been found in up to 25 % of Sjögren's syndrome (32). However, liver involvement in Sjögren's syndrome is mostly subclinical (50).

There is a clear association between Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis and chronic active autoimmune hepatitis (1,18,35,47,50,53,59,60). Anti-mitochondrial and anti-smooth-muscle antibodies are frequently found in Sjögren's syndrome. In about 70 - 80 % of patients with primary biliary cirrhosis the sicca syndrome is noted as a major extrahepatic disorder (9,22,32,48,56).

A rare symptom complex of sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome seems to be a well-defined entity with autoimmune cause (36). Primary hepatic lymphoma in Sjögren's syndrome was published as a sporadic case (57).

Possible associations between both the hepatitis B and hepatitis C viruses and Sjögren's syndrome have been intensively studied (23,49,52). The hepatitis C virus (HCV) has been recognized as a cause of a Sjögren's syndrome-like disease in humans (4,55). Results of experimental study (28) also suggest that there is an association between chronic HCV infection and Sjögren's syndrome-like sialadenitis. Sjögren's syndrome observed in some patients with chronic HCV infection may be considered as one of the extra-hepatic manifestation of HCV (45). Thirty-two (46 %) out of 69 patients with HCV infection had anti-ENA antibodies: 16 (23 %) showed anti-Ro/SS-A antibodies and 14 (20 %) had anti-La/SS-B antibodies (10). Several studies showed an increased prevalence of chronic HCV infection in patients presented with sicca syndrome (24,32). In a study of 90 consecutive patients with primary Sjögren's syndrome, 14 % had antibodies to the hepatitis C virus and in all of these patients, liver involvement was observed (15). In a Portuguese study (57) anti-HCV antibodies

U Sjögrenova syndromu byly zaznamenány různé nutriční poruchy, které mohou být částečně vysvětlitelné poruchami příjmu potravy v důsledku xerostomie (32). Hyposiderémie a deficity vitaminů byly zjištěny u 63 % ze 43 nemocných se Sjögrenovým syndromem (nejčastěji Fe 51 %, vitamin B₁₂ 25 %, foláty 9 %) (33).

Také dysmotilita tlustého střeva se u Sjögrenova syndromu vyskytuje často a má za následek jak průjmy (až u 20 %), tak i zácpu (až u 30 % pacientů) (2).

Játra a biliární systém

Hepatomegalie a abnormální jaterní testy jsou zjištěné až u čtvrtiny nemocných se Sjögrenovým syndromem (32). Jaterní postižení je u Sjögrenova syndromu zpravidla klinicky němé (50). Existuje však jasná asociace mezi Sjögrenovým syndromem a primární biliární cirhózou a chronickou aktivní autoimunitní hepatitidou (1,18,35,47,50,53,59,60). Častým nálezem u Sjögrenova syndromu jsou antimitochondriální protilátky a protilátky proti hladkému svaly. Zhruba u 70 - 80 % nemocných s primární biliární cirhózou je vyjádřen sicca syndrom jako hlavní extrahepatální projev onemocnění (9,22,32,48,56).

Vzácně popisovaný komplex sklerozující cholangitidy, chronické pankreatitidy a Sjögrenova syndromu je dobře definovaná jednotka s autoimunitní příčinou (32). Primární jaterní lymfom je u Sjögrenova syndromu vzácný (57).

V poslední době je intenzivně zkoumán možný vztah mezi infekcí virem hepatitidy B a C a Sjögrenovým syndromem (23,49,52). Je doloženo, že virus hepatitidy C (HCV) může u lidí způsobit postižení podobné Sjögrenovu syndromu (4,55). Také v experimentálním modelu chronická infekce HCV vyvolá sialoadenitidu podobající se histologicky postižení u Sjögrenova syndromu (28). Sicca syndrom pozorovaný u některých nemocných s chronickou infekcí HCV může být považován za extrahepatický projev chronické hepatitidy C (45). U 32/69 (46 %) pacientů s infekcí HCV byly zjištěny anti-ENA protilátky: u 16 (23 %) anti-Ro/SS-A protilátky, 14 (20 %) osob mělo anti-La/SS-B protilátky (10). Studie u nemocných se sicca syndromem prokázaly vyšší výskyt protilátek proti HCV (24,32). Ve studii 90 za sebou jdoucích nemocných s primárním Sjögrenovým syndromem mělo 14 % protilátky proti HCV a u všech těchto paci-

were found in 5/68 (7.4 %) of primary and in 4/61 (6.6 %) of secondary Sjögren's syndrome (HCV-RNA PCR was positive in 2 and 4 patients respectively). Thus, rather than representing an etiologic factor for primary Sjögren's syndrome, HCV infection should be part of the differential diagnosis of sicca syndrome, especially in patients who lack anti-Ro/SS-A or anti-La/SS-B antibodies (9). It is important to recognize the presence of autoimmune disease in chronic HCV infection, since patients with concurrent autoimmune hepatitis may flare after therapy with interferon alfa (9). Some authors suggest that HCV infection should be considered as an exclusion criterion for the diagnosis of primary Sjögren's syndrome (46).

The Pancreas

Similarities in anatomy and physiology between the pancreas and salivary glands should lead to expectation of autoimmune inflammatory involvement also of the pancreas in Sjögren's syndrome (25,32,38). Studies have also shown a decrease in the volume of pancreatic external secretions after secretin stimulation in Sjögren's syndrome (32). In a study by Gobelet et al. (16) pathological results (of PABA test) were found in 37.5 % of patients with Sjögren's syndrome, indicating impaired pancreatic function. Fixa and Dřížhal (1989, unpublished data) found normal exocrine pancreatic function in 10/13 (77 %) patients with Sjögren's syndrome, evaluated also by means of a PABA test. Other studies (30,31) concluded that possible pancreatic exocrine dysfunction in Sjögren's syndrome is only subclinical, and that pancreatic enzyme supplementation is indicated only when clinical symptoms of pancreatic insufficiency are present. Nevertheless, even in case of the absence of evident malabsorption, oral administration of pancreatic enzymes as a supportive digestive agent could be a reasonable option in the effort to relieve intestinal dyspeptic symptoms and/or improve some nutritional deficiencies in Sjögren's syndrome.

entů bylo potvrzeno jaterní postižení (15). V portugalské studii (57) byly protilátky proti HCV nalezeny u 5/68 (7,4 %) osob s primárním a u 4/61 (6,6 %) nemocných se sekundárním Sjögrenovým syndromem (HCV-RNA metodou PCR byla prokázána u dvou, resp. čtyř vyšetřených). Chronická infekce HCV, spíše než etiologický faktor primárního Sjögrenova syndromu, by měla být součástí diferenciální diagnostiky sicca syndromu, zejména u osob s negativními anti-Ro/SS-A a/nebo anti-La/SS-B protilátkami (9). Důležité je u chronické hepatitidy C rozpoznat případné autoimunitní onemocnění, protože u nemocných se současnou autoimunitní hepatitidou by mohla léčba interferonem alfa autoimunitní onemocnění výrazně zhoršit (9). Někteří autoři navrhuji, že chronická infekce HCV by měla být vylučovacím kritériem pro diagnózu primárního Sjögrenova syndromu (46).

Pankreas

Podobnost v anatomii a fyziologii mezi slinivkou a slinnými žlázami vedla k předpokladu, že pankreas bude u Sjögrenova syndromu také postižen autoimunitním zánětem (25,32,38). Některé studie skutečně potvrdily sníženou exokrinní pankreatickou sekreci po stimulaci sekretinem (32). Gobelet et al. (16) zjistili patologický výsledek PABA testu v 37,5 % nemocných se Sjögrenovým syndromem, nasvědčující poruše pankreatické exokrinní funkce. Fixa a Dřížhal (1989, nepublikovaná data) našli normální výsledek vyšetření PABA-testem u 10/13 (77 %) nemocných se Sjögrenovým syndromem. Další autoři (30,31) uzavírají své studie konstatováním, že případná porucha pankreatické exokrinní sekrece je u Sjögrenova syndromu zpravidla klinicky nemá a nevyžaduje podání pankreatických enzymů. Nicméně i v případě nepřítomnosti zjevné malabsorpcie se perorální podání pankreatických fermentů jeví jako smysluplná alternativa k úpravě dyspeptických obtíží a ke zlepšení nutričního deficitu u Sjögrenova syndromu.

REFERENCES

1. Akashi Y, Yoshizawa N, Kubota T, Oshikawa Y, Oda T, Ishida A, Nakabayama I, Nishiyama J, Tazawa K: Primary biliary cirrhosis complicated with Sjögren syndrome and multiple myeloma. *Nephron* 1996; 73: 730 - 732.
2. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghighat N, Zipp M: Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 1 - 6.
3. Biagini MR, Milani S, Fedi P, Calabro A, Tedesco A, Surrenti C: Duodenal ulcer and Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis: A casual association. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1190 - 1193.
4. Carrozzo M, Gandolfo S: Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 115 - 127.
5. Carsons S: A review and update of Sjögren's syndrome: manifestations, diagnosis, and treatment. *Am J Manag Care* 2001; 7, 14 Suppl: S433 - S443.
6. Collin P, Korpela M, Hallström O, Viander M, Keyrilainen O,

- Maki M: Rheumatoid complaints as a presenting symptom in patients with celiac disease. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 20 - 23.
7. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A: Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215 - 1218.
 8. Constantopoulos S-H, Tsianos E-V, Moutsopoulos H-M: Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 1992; 18: 617 - 635.
 9. Creamer P, Hochberg MC, Moschella SL: Classification and diagnosis of Sjögren's syndrome. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome. *UpToDate in Gastroenterology and Hepatology*. Wellesley, 2003; vol 11, No 1. www.uptodate.com
 10. Damico E, Palazzi C, Cacciatori P, Canelli A, Ursitti G, Cosentino L, Dogali V, Riariosforza G, Capani F: Anti-ENA antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 755 - 759.
 11. Dumic M, Mravak-Stipetic M, Kaic Z, Ille J, Plavsic V, Batinica S, Cvitanovic M: Xerostomia in patients with triple A syndrome - a newly recognised finding. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 885 - 888.
 12. Eskreis D: Disorders of the gastrointestinal system (p 94 - 97). In: *The New Sjogren's Syndrome Handbook*. Carsons S, Harris EK, eds. Oxford: Oxford University Press, 1998.
 13. Folli F, Perego L, Ponzoni M, Girardi AM, Bosi E, Ferreri AJM, Bellone M, Sabbadini MG, Marchisio PC, Vicari AM, Trusolino L: Auto-antibodies against a 72-kDa ductal cell membrane glycoprotein in a patient affected by Sjögren's syndrome and gastric MALT lymphoma. *Ann Hematol* 2002; 81: 597 - 602.
 14. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P: Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 77 - 105.
 15. Garcia-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J, Vidal J, Munoz FJ, Miret C, Espinoza G, Ingelmo M: Hepatitis C virus infection in 'primary' Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 173 - 175.
 16. Gobelet C, Gerster JC, Rappoport G, Hiroz CA, Maeder E: A controlled study of the exocrine pancreatic function in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1983; 2: 139 - 143.
 17. Grande L, Lacima G, Ros E, Font J, Pera C: Esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 378 - 381.
 18. Hiraoka A, Kojima N, Yamauchi Y, Ninomiya T, Masumoto T, Michitaka K, Horiike N, Onji M: An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia. *Int Med* 2001; 40: 1104 - 1108.
 19. Hradský M, Fixa B, Herout V: Sjögrenův syndrom (p 97 - 101). In: Hradský M, Fixa B, Herout V: *Chronická gastritida. Klinická, funkční a morfologická studie (Sjögren's syndrome. In: Chronic gastritis - clinical, functional and morphological study; in Czech)*. Praha: Stat Zdrav Nakl, 1964.
 20. Hsieh TY, Lan JL, Chen DY: Primary Sjögren's syndrome with protein-losing gastroenteropathy: report of two cases. *J Formos Med Assoc* 2002; 101: 519 - 522.
 21. Hybášek I, Černoch Z, Hradský M: Oesophageal findings in Sjögren's syndrome (epitheloxerosis) (in Czech). *Česk Otolaryngol* 1962; 11: 347 - 349.
 22. Ikuno N, Mackay IR, Jois J, Omagari K, Rowley MJ: Antimitochondrial auto-antibodies in saliva and sera from patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1390 - 1394.
 23. James JA, Harley JB, Scofield RH: Role of viruses in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Cur Opin Rheumatol* 2001; 13: 370 - 376.
 24. Jorgensen C, Legouffe M-C, Perney P, Coste J, Tissot B, Segarra C, Bologna C, Bourrat L, Combe B, Blanc F, Sany J: Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1166 - 1171.
 25. Kauppi M, Kankaanpää E, Kautiainen H: Exocrine dysfunction of the pancreas in patients with chronic polyarthritis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 166 - 169.
 26. Kelly SM, Crampton J, Hunter JO: Decreased salivary epidermal growth factor in rheumatoid disease: a possible mechanism for increased susceptibility to gastric ulceration. *Br Med J* 1990; 301: 422 - 423.
 27. Kjellén G, Fransson SG, Lindström F, Sokjer H, Tibbling L: Esophageal function, radiography and dysphagia in Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 225 - 229.
 28. Koike K, Moriya K, Ishibashi K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Kurokawa K, Matsuura Y, Miyamura T: Sialadenitis histologically resembling Sjögren's syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 233 - 236.
 29. Kruijze AA: Prognosis and long-term outcome in primary Sjögren's syndrome. In: *State of the Art Lectures on Sjögren's Syndrome*. P Eriksson, R Jonsson, eds. Hygiea 1999; 108, part 1.
 30. Lankisch PG, Otto J, Arglebe C, Chilla R: Pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1499 - 1500.
 31. Lindström E, Lindström F, von Schenck H, Ihse I: Pancreatic ductal morphology and function in primary Sjögren's syndrome. *Int J Pancreatol* 1991; 8: 141 - 149.
 32. Lindström F: Gastrointestinal involvement in primary Sjögren's syndrome. In: *State of the Art Lectures on Sjögren's Syndrome*. P Eriksson, R Jonsson, eds. Hygiea 1999; 108, part 1.
 33. Lundström IMC, Lindström FD: Iron and vitamin deficiencies, endocrine and immune status in patients with primary Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 2001; 7: 144 - 149.
 34. Maury CPJ, Törnroth T, Teppo A-M: Atrophic gastritis in Sjögren's syndrome: morphologic, biochemical and immunological findings. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 388 - 394.
 35. Min JK, Han NI, Kim JA, Lee YS, Cho CS, Kim HY: A case of cholestatic autoimmune hepatitis and acute liver failure: an unusual hepatic manifestation of mixed connective tissue disease and Sjögren's syndrome. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 512 - 515.
 36. Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL, Randall S, Kahn E, McKinley MJ: Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome: a syndrome complex. *Am J Surg* 1984; 147: 822 - 826.
 37. Nagasaka T, Lai R, Harada T, Chen YY, Chen WG, Arber DA, Weiss LM: Coexisting thymic and gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue in a patient with Sjögren's syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 770 - 773.
 38. Onodera M, Okazaki K, Morita M, Nishimori I, Yamamoto Y: Immune complex specific for the pancreatic duct antigen in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Autoimmunity* 1994; 19: 23 - 29.
 39. Ostuni PA, Germana B, Di Mario F, Rugge M, Plebani M, De Zambiasi P, Naccarato R, Gambari PF: Gastric involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 21 - 25.
 40. Palma R, Freire A, Freitas J, Morbey A, Costa T, Saraiva F, Queiros F, Carvalhinhos A: Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 758 - 761.
 41. Parke AL, Waterman J, Lakshminarayanan S, Yamase H, Donshik P, Tanzer J: Lymphoma in Sjögren's syndrome. In: *State of the Art Lectures on Sjögren's Syndrome*. P Eriksson, R Jonsson, eds. Hygiea 1999; 108, part 1.
 42. Pedro-Botet J, Coll J, Tomas S, Soriano JC, Gutierrez-Cebollada J: Primary Sjögren's syndrome associated with chronic atrophic gastritis and pernicious anemia. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 146 - 148.
 43. Queneau PE, Helg C, Brundler MA, Frossard JL, Spahr L, Girardet C, Armenian B, Hadengue A: Diagnosis of a gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by endoscopic ultrasonography-guided biopsies in a patient with a parotid gland location. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 493 - 496.
 44. Ramirez-Mata M, Pena-Ancira FF, Alarcon-Segovia D: Abnormal esophageal motility in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1976; 3: 63 - 69.
 45. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Fidella X, Trejo O, de la Red G, Gil V, Sanchez-Tapias JM, Font J, Ingel-

- mo M: Th1/Th2 cytokine imbalance in patients with Sjögren syndrome secondary to hepatitis C virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 56 - 63.
46. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, de la Red G, Sanchez-Tapias JM, Font J, Ingelmo M: Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunological description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 1 - 8.
 47. Sakamoto A, Kitagawa K, Fujisawa A, Sugai S, Masaki Y: Two cases of primary biliary cirrhosis accompanied with severe keratoconjunctivitis sicca due to Sjögren's syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47: 534 - 535.
 48. Sheikh SH, Shaw-Stiffel TA: The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 9 - 14.
 49. Silman AJ, Rooney BK: Epidemiology of Sjögren's syndrome. In: *State of the Art Lectures on Sjögren's Syndrome*. P Eriksson, R Jonsson, eds. *Hygiea* 1999; 108, part 1.
 50. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM: Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 745 - 748.
 51. Slezák R, Rencová E, Krejsek J: Sjögrenův syndrom - polysystémové onemocnění. Pohled stomatologa, oftalmologa a klinického imunologa (Sjögren's syndrome - systemic autoimmune disease. Dentist's, ophthalmologist's and immunologist's points of view). *Folia Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 30 - 47.
 52. Sorrentino D, Ferraccioli GF, DeVita S, Labombarda A, Boiocchi M, Bartoli E: Hepatitis C virus infection and gastric lymphoproliferation in patients with Sjögren's syndrome. *Blood* 1997; 90: 2116 - 2117.
 53. Tekeli O, Ozdemir O: Anterior uveitis and Sjögren's syndrome in a patient with primary biliary cirrhosis. *Canad J Ophthalmol* 2002; 37: 359 - 360.
 54. Theander E, Nilsson I, Manthorpe R, Jacobsson LTH, Wadström T: Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 633 - 638.
 55. Toussiroit E, Lehuède G, Mouglin CI, Balblanc JC, Bettinger D, Wendling D: Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2002; 29: 2382 - 2385.
 56. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, Alspaugh M, Jones EA, Schafer DF, Moutsopoulos HM: Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11: 730 - 734.
 57. Tsuruta S, Enjoji M, Nakamuta M, Makihata T, Kotoh K, Sakai H, Ando BE, Nawata H: Primary hepatic lymphoma in a patient with Sjögren's syndrome. *J Gastroenterol* 2002; 37: 129 - 132.
 58. Vaz Patta J, Figueirinhas J, Peixe P, Parente M, Forte JG, Silva MM, Portuguese Study Group of Sjögren's Syndrome: Viral hepatitis (B and C) in Portuguese patients with Sjögren's syndrome. In: *State of the Art Lectures on Sjögren's Syndrome*. P Eriksson, R Jonsson, eds. *Hygiea* 1999; 108, part 1.
 59. Wada M, Kamimoto H, Park SY, Shintani S, Nakasho K: Autoimmune hepatitis concomitant with hypergammaglobulinemic purpura, immune thrombocytopenia, and Sjögren's syndrome. *Int Med* 2001; 40: 308 - 311.
 60. Yamaike N, Saigo K, Imoto S, Miyachi H, Morita S, Maeda Y, Tomofuji Y, Chinzei T: Autoimmune hepatitis accompanied by idiopathic thrombocytopenic purpura in Sjögren's syndrome. *Int Med* 2002; 41: 72.

Correspondence to / adresa pro korespondenci:

Stanislav Rejchrt, MD, PhD, Clinical Centre, 2nd Department of Medicine, Charles University Teaching Hospital, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic.
E-mail: rejchrt@lfhk.cuni.cz