

Zespół Sjögrena a gruźlica płucna – opis przypadku i przegląd literatury

Sjögren's syndrome and tuberculosis – case report and literature review

PIOTR WARDAS^{1/}, AGNIESZKA PIOTROWSKA-SEWERYN^{1/}, MICHAŁ SOKOŁOWSKI^{2/}, ROBERT DOROSZ^{2/}, JAROSŁAW MARKOWSKI^{1/}

^{1/} Katedra I Klinika Laryngologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

^{2/} Koło Naukowe Studenckiego Towarzystwa Naukowego przy Katedrze i Klinice Laryngologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

37-letnia pacjentka, dotychczas zdrowa, została przyjęta do Oddziału Chorób Płuc w celu potwierdzenia rozpoznania i przeprowadzenia terapii gruźlicy płuc. Podczas trzy i pół miesięcznej hospitalizacji zastosowano skojarzoną terapię przeciwprątkową, kontynuowaną przez następne sześć miesięcy w trybie ambulatoryjnym. Uzyskano całkowitą remisję choroby. W ciągu kolejnych dziesięciu miesięcy u pacjentki wystąpiły objawy wskazujące na zespół Sjögrena (SS). Chorobę za pomocą badań diagnostycznych potwierdzono zgodnie z kryteriami AECG (American-European Consensus Group). W literaturze liczne są wzmianki na temat wpływu leczenia chorób reumatycznych na ryzyko zakażenia prątkiem oraz rozwoju gruźlicy, autorzy natomiast postanowili przeanalizować sytuację odwrotną i przedstawiili chorobę leczoną z powodu gruźlicy, u której rozwinęła się choroba z autoagresji tj. SS.

Słowa kluczowe: zespół Sjögrena, gruźlica

A 37-year-old patient with insignificant past medical history was admitted to the Department of Pulmonary Diseases to confirm pre-diagnosis of pulmonary tuberculosis, and its treatment. An antimycobacterial 3,5-month-long politherapy was implemented, and it was continued for the next six months in an outpatient clinic. A complete remission of the disease was achieved. Over the next ten months the patient experienced symptoms typical for Sjögren's syndrome (SS). The disease was confirmed according to the American-European Consensus Group (AECG) criteria by ODF standard diagnostic tests. As higher risk of Mycobacterium tuberculosis infection connected with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases has been often reported, the authors decided to investigate whether the reverse is true, i.e. whether tuberculosis or its treatment could promote the development of an autoimmune disease (SS in the reported case).

Key words: Sjögren's syndrome, tuberculosis

© Otorynolaryngologia 2014, 13(3): 183-188

www.mediton.pl/orl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Piotr Wardas
Katedra i Klinika Laryngologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice
tel. 032 2591 460, fax: 032 2562 996
laryngologia@spskm.katowice.pl

Wykaz skrótów:

SS – zespół Sjögrena
AECG – *American-European Consensus Group*
TB – gruźlica (*tuberculosis*)
EPTB – gruźlica pozapłucna (*extrapulmonary tuberculosis*)
MD – choroba Mikulicza (*Mikulicz's disease*)
SM – streptomycyna

INH – izoniazyd
RMP – rifampicyna
PZA – pirazynamid
EMB – etambutol
GRA – granulocyty
LYM – limfocyty
DILE – *Drug-induced lupus erythematosus*
FSH i TSH – hormon folikulotropowy i hormon tyreotropowy

WSTĘP

Gruźlica (TB) jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex* – *M. tuberculosis*, *M. bovisi*, *M. africanum*. Szacuje się, że blisko 1/2 ludności na świecie jest zakażona prątkiem gruźlicy. W Polsce w 2012 roku zapadalność na tą chorobę wynosiła 19,1/100000 [1], przy czym średnia Unii Europejskiej wynosi 14,2/100000. Jest ona znacznie wyższa niż w krajach o większych dochodach jak Szwecja czy Norwegia, ale jednocześnie znacznie niższa niż na Litwie czy w Federacji Rosyjskiej [2]. Nie każde wtargnięcie prątka do organizmu kończy się zakażeniem i nie każde zakażenie kończy się chorobą gruźliczą. Choruje około 5-10% z osób zakażonych [3].

Postać pozapłucna gruźlicy (EPTB, *extrapulmonary tuberculosis*) występuje w Polsce rzadko, jednocześnie stwarzając trudności diagnostyczne z powodu niespecyficznych objawów klinicznych. Dopiero badanie mikroskopowe wycinków wykazuje utkanie charakterystyczne dla gruźlicy, a przy zastosowaniu odpowiedniego barwienia również prątki kwasoodporne [4]. W obrębie głowy i szyi zajęte chorobowo mogą być (wg częstości): węzły chłonne, krtań, gardło, gruczoły ślinowe, zatoki przynosowe, ucho oraz skóra tej okolicy. Gruźlica ślinianek występuje w około 12% przypadków gruźlicy w obrębie głowy i szyi. Objawia się obrzękiem dotkniętej chorobowo okolicy, wyczuwalnym guzem i bólem [5].

Zespół Sjögrena (SS) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, w której dochodzi do powstania nacieków z limfocytów w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego i upośledzenia ich czynności, w szczególności gruczołów ślinowych i łzowych. Rozróżnia się 2 postaci SS: pierwotną oraz wtórną, występującą w przebiegu innych chorób [3]. Zajęcie przez chorobę innych gruczołów egzokrynych ujawnia się znacznie rzadziej i obejmuje zmniejszenie wydzielania gruczołów śluzowych górnych i dolnych dróg oddechowych, prowadząc do suchości jamy nosowej, gardła i oskrzeli. Zajęcie gruczołów egzokrynych przewodu pokarmowego prowadzi do zaniku błony śluzowej żołądka oraz bezobjawowego zapalenia trzustki. Z suchością zewnętrznych narządów płciowych i skóry mogą się wiązać skargi na dyspareunię [6].

Obowiązujące kryteria rozpoznania zostały ustalone w 2002 roku przez *American-European Consensus Group* (AECG) [7] (tab. I).

Przyjmuje się, że po raz pierwszy zespół suchoci opisał polsko-niemiecki uczonec Jan Mikulicz-

Tabela I. Kryteria rozpoznania zespołu Sjögrena według *American-European Consensus Group* (AECG)

Kryteria dodatkowe	Kryteria obiektywne (bezwzględna obecność co najmniej jednego z poniższych)
I. Objawy oczne:	
1. suchość oczu odczuwana codziennie przez okres dłuższy niż 3 m-ce („drapanie” w oczach, pieczenie oczu, „zmęczenie” oczu nadwrażliwość na światło lub dym tytoniowy)	
2. nawracające wrażenie obecności piasku pod powiekami	
3. stosowanie substytucji łez częściej niż 3 razy na dobę	
II. Objawy z jamy ustnej:	
1. uczucie suchości w jamie ustnej przez okres dłuższy niż 3 miesiące (możliwe infekcje jamy ustnej, grzybice, pleśniawki, próchnica, trudności z żuciem pokarmu, mówieniem, noszeniem protez zębowych, zaburzenia smaku)	
2. nawracający lub przetrwały obrzęk ślinianek u osoby dorosłej (powiększenie ślinianek przyusznych)	
3. konieczność używania płynów przy połykaniu suchego posiłku	
III. Testy oczne	IV. Histopatologia
1. test Schirmmera, wykonany bez znieczulenia miejscowego (≤5mm w ciągu 5 minut)	naciek limfocytarny w wycinku z gruczołu ślinowego wargi dolnej (focus score ≥1)
2. barwienie różem bengalskim bądź inną metodą (≥4 pkt w skali van Bijstervelda)	
V. Zajęcie gruczołów ślinowych:	VI. Obecność p/ciał
1. sialometria – pomiar produkcji śliny (<1,5ml w ciągu 15min)	anty-Ro/SS-A, anty-La/SS-B
2. sialografia ślinianek	
3. scyntygrafia ślinianek	

Kryteria wykluczające rozpoznanie zespołu Sjögrena

- wcześniejsza radioterapia głowy lub szyi
- wirusowe zapalenie wątroby typu C
- zespół nabytego braku odporności
- wcześniejsz zdiagnozowany chłoniak
- sarkoidoza
- przeszczep przeciw gospodarzowi
- używanie leków antycholinergicznyc

– Pierwotny SS stwierdza się w przypadku obecności przynajmniej 4 z 6 kryteriów z bezwzględną obecnością dodatniego wyniku badania hist-pat. (IV) lub serologicznego (VI) oraz w razie obecności 3 z 4 następujących kryteriów: III, IV, V, VI.

– Wtórny SS stwierdzamy po zaobserwowaniu I lub II kryterium oraz przynajmniej 2 z III, IV, V.

Radecki, uczeń Theodora Billrotha. Należy jednak zaznaczyć, że obecnie termin choroba Mikulicza (MD) dotyczy wyłącznie bezbolesnego, symetrycznego powiększenia gruczołów łzowych i/lub ślinianek

przysusnych i podżuchwowych, z jednoczesnym nacieczeniem limfocytarnym [8,9]. Z powodu histologicznego podobieństwa wielu autorów uważa MD za podtyp SS, szczególnie w drugiej połowie ubiegłego wieku po opublikowaniu swojej pracy przez Morgana i Castlemana [10]. Obecnie, dzięki rozwojowi biologii molekularnej, postuluje się o jednoznaczne wyodrębnienie MD jako oddzielnej jednostki chorobowej charakteryzującej się (poza powyższymi objawami) zwiększoną ekspresją IgG4 przez naciekające plazmocyty, „*IgG4-related disease*” [11-13].

Udowodniono, że SS jako przewlekła autoimmunologiczna egzokrynopatia daje większe ryzyko rozwoju chłoniaka (wg różnych autorów od 16-44-krotnie) [14], zwłaszcza przy obecności następujących objawów: powiększenia węzłów chłonnych szyi, zapalenia naczyń, polineuropatii obwodowej, krioglobulinemii mieszanej czy obecności białka monoklonalnego M. Najczęstszą postacią chłoniaka rozwijającego się na podłożu SS jest pozawęzłowy chłoniak B-komórkowy strefy brzeżnej (*MALT lymphoma*) [15]. Jednak rozwój chłoniaka może nastąpić wiele lat po rozpoznaniu choroby autoimmunologicznej [16].

Współistnienie zespołu Sjögrena czy innych chorób z autoagresji razem z gruźlicą nie należy do rzadkości. Na łamach czasopism zajmujących się tym tematem znaleźć można wiele publikacji to potwierdzających [17]. Jednakże ogromna większość dostępnego piśmiennictwa stawia za cel wykazanie związku pomiędzy stosowaniem leczenia immunosupresyjnego a zwiększonym ryzykiem zachorowania na gruźlicę. Związek taki wydaje się być oczywisty z uwagi na mechanizm immunosupresyjny leków stosowanych w leczeniu chorób układowych tkanki łącznej [18], w tym SS [19]. Niejednoznaczna pozostaje jednak odwrotna relacja, kiedy na podłożu nieleczzonego dotychczas SS rozwija się gruźlica lub gdy zachorowanie na zespół Sjögrena występuje wtórnie w stosunku do zapadnięcia na gruźlicę. Stąd celem naszej pracy było przedstawienie przypadku 37-letniej kobiety z potwierdzoną gruźlicą płuc, leczonej skojarzoną terapią przeciwprątkową, u której kilka miesięcy po terapii SS.

OPIS PRZYPADKU

Autorzy przedstawiają przypadek 37-letniej, dotychczas całkowicie zdrowej, pacjentki hospitalizowanej w Wojewódzkim Szpitalu Chorób Płuc w Jaroszowcu od marca do lipca 2012r. z powodu podejrzenia gruźlicy płuc na podstawie obrazu klinicznego i badania radiologicznego klatki pier-

siovej. Gruźlicę płuc potwierdzono badaniem bezpośrednim płwociny i hodowlą. Nieprawidłowości w morfologii krwi obejmowały niedokrwistość oraz wzrost odsetka neutrofilów. Na podstawie wyników lekowrażliwości włączono 4 leki przeciwprątkowe: streptomycynę (SM), izoniazyd (INH), rifampicynę (RMP) i pirazynamid (PZA) (tab. II). Z uwagi na złą tolerancję leków objawiającą się wymiotami, biegunką, osłabieniem oraz wzrostem transaminaz konieczna była zmiana schematu leczenia. Modyfikacja obejmowała zamianę INH i RMP na lek dwuskładnikowy, włączenie etambutolu (EMB) oraz zastosowano lek przeciwwymiotny i Hepatil. Użytko ustąpienie dolegliwości i normalizację poziomu enzymów wątrobowych. W czasie hospitalizacji uzyskano zahamowanie prątkowania w badaniach bezpośrednich płwociny i hodowli oraz częściowe ustąpienie zmian w obrazie radiologicznym płuc. Pacjentkę wypisano w stanie dobrym oraz kontynuowano leczenie w trybie ambulatoryjnym (RFM i INH) do końca grudnia 2012. Po leczeniu przeciwprątkowym w kwietniu 2013 r. stwierdzono: niskie wartości parametrów białokrwinkowych (GRA, LYM), natomiast w grudniu tego samego roku ponownie stwierdzono niedokrwistość. Ponadto badania wykazały niski poziom FSH i miernie podwyższony TSH.

Tabela II. Zastosowane leczenie przeciwprątkowe u opisywanej pacjentki

Przyjmowane leki przeciwprątkowe	od	do	Dawka [g/dobę]
streptomycyna (SM)	21.03.2012	10.05.2012	1,0
izoniazyd (INH)	21.03.2012	05.04.2012	0,3
rifampicyna (RMP)	28.03.2012	06.04.2012	0,6
pirazynamid (PZA)	30.03.2012	17.05.2012	1,5
etambutol (EMB)	11.04.2012	02.07.2012	1,5
Rifamazid (RMP+INH)	07.04.2012	do końca 2012	0,6

W październiku 2013 r. chorą zaniepokoiły objawy obustronnego obrzęku okolicy kąta żuchwy oraz suchości w jamie ustnej. Dodatkowo pacjentka zgłaszała suchość spojówek. Zgłosiła się do Przyklinicznej Poradni Laryngologicznej. Zlecono leczenie objawowe – leki nawilżające do jamy ustnej i oczu oraz wydano skierowanie na badanie obrazowe. Pacjentka została również skierowana na konsultację okulistyczną, podczas której stwierdzono deficyt wodnej składowej łez.

W listopadzie 2013 roku wykonano USG, w którym uwidoczniono obniżoną echogeniczność ślinianek przysusnych oraz podżuchwowych, z licznymi zmianami drobnotorbielkowatymi. Według opisującego radiologa obraz ten mógł sugerować zespół Sjögrena.

Stąd w grudniu 2013r. oznaczono miano przeciwciał przeciwjądrowych. Wykryto przeciwciała przeciwko: SS-A natywne (+++), Ro-52 rekombinant (+++), SS-B (++). Jednocześnie wykluczono obecność przeciwciał przeciwko: dsDNA i Sm (diagnostyka różnicowa z SLE). Na podstawie kryteriów AECG rozpoznano zespół Sjögrena.

Wywiad dotyczący chorób towarzyszących nie wykazał nieprawidłowości z wyłączeniem kilkukrotnych przebiegów, zapalenia zatok (bez zmian radiologicznych w tomografii komputerowej), anemii dobrze reagującej na suplementację żelaza oraz żylaków odbytu. Wywiad rodzinny był nieistotny. Wykluczono palenie papierosów oraz stosowanie innych używek. Chora nie podawała alergii na żadne substancje.

DYSKUSJA

Wyniki badań kohortowych wskazują, że zapadalność na gruźlicę wśród chorych na zespół Sjögrena jest istotnie statystycznie wyższa niż w populacji zdrowej i wynosi 0,9%. Pokazują również, że ta grupa pacjentów ma większe ryzyko zgonu [17].

Pojęcie gruźlicy płuc odnosi się do tkanki płucnej lub dodatkowo innych miejsc ciała. Gruźlica pozapłucna dotyczy wszystkich innych miejsc ciała, z izolowaną gruźlicą opłucnej oraz izolowaną gruźlicą węzłów chłonnych śródpiersia i wnek włącznie [3]. Gruźlica okolic głowy i szyi jest jedną z rzadszych form EPTB. Jednakże z uwagi na podobieństwo obrazu klinicznego do innych infekcyjnych i nieinfekcyjnych jednostek chorobowych w połączeniu ze szczególnie trudnym laboratoryjnym potwierdzeniem gruźlicy pozapłucnej sprawia, że EPTB stanowi ciągle duże wyzwanie zarówno kliniczne jak i diagnostyczne. Problem ten zyskuje na znaczeniu z powodu wzrostu liczby zakażeń wirusem HIV [18].

Obecnie stosowanymi kryteriami w rozpoznaniu SS są te stworzone w 2002 roku przez AECG [7]. W 2012 roku zaproponowano nową, opartą wyłącznie na obiektywnych badaniach, klasyfikację kryteriów rozpoznania SS. Klasyfikacja ta została stworzona przez *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance* (SICCA) i zaakceptowana przez *American College of Rheumatology* (ACR) [19]. Jednakże nie stwierdzono większej przydatności klinicznej nowych kryteriów ACR-SICCA z 2012 w porównaniu z kryteriami AECG z roku 2002 [20]. Mimo że obecnie wyników badania ultrasonograficznego nie ma w ogólnie przyjętych kryteriach AECG, wielu autorów postuluje włączenie badania USG ślinianek do kryteriów rozpoznania jako alternatywy dla sialografii i scyntygrafii [21,22]. Z uwagi

na powyższe, na podstawie zmian w obrazie ultrasonograficznym ślinianek można przyjąć spełnienie kolejnego warunku rozpoznania SS (kryterium V wg AECG).

Korelacja zespołu Sjögrena z gruźlicą płuc jest zjawiskiem częstym i bogato udokumentowanym w piśmiennictwie światowym. Zespół Sjögrena poza typowymi objawami dotyczącymi dysfunkcji gruczołów wydzielania zewnętrznego w wysokim odsetku przebiega ze śródmiąższowym zapaleniem płuc, które może predysponować do rozwoju infekcji prątkami gruźlicy [23-25]. Brak natomiast opisów przypadków o odwrotnej chronologii. Oczywiście nie możemy wykluczyć obecności immunologicznych wykładników tego schorzenia, jak i niedających objawów zmian śródmiąższowych w płucach przed manifestacją symptomów gruźlicy u opisywanej chorej. W takim przypadku, zachorowanie gruźlicze można by traktować jako pierwszą manifestację skąpoobjawowego zespołu Sjögrena. Należy jednak jeszcze raz podkreślić, że w wywiadzie pacjentka kategorycznie neguje obecność objawów zespołu Sjögrena przed zachorowaniem na gruźlicę. W tej sytuacji autorzy skłaniają się ku analizie trzech wariantów. Pierwszy polega na wyindukowaniu choroby autoimmunologicznej przez leki przeciwprątkowe, drugi na wywołaniu jej samym zakażeniem gruźliczym, natomiast trzeci na wystąpieniu gruźlicy jako pierwotnej manifestacji uprzednio bezobjawowego zespołu Sjögrena.

Weryfikację pierwszej koncepcji rozpoczęto od analizy charakterystyki farmakologicznej zastosowanych leków. Wszystkie użyte w opisywanym przypadku leki przeciwprątkowe charakteryzują się znaczną hepatotoksycznością. Poszczególne z nich mają swoiste działania niepożądane niewystępujące u pozostałych, przykładowo szczególnie ototoksyczność streptomycyny [26]. Skłonność do indukowania autoagresji jest odnotowywana w przypadku izoniazidu, ma on bowiem udowodniony związek z rozwojem tocznia rumieniowatego (ang. *Drug-induced lupus erythematosus*, DILE). Dzieje się to poprzez nie do końca poznane mechanizmy, jednak niewątpliwie o podłożu molekularnym, jak np. zmiana metylacji DNA [27,28]. Niewykluczone, że podobny patomechanizm może występować w przypadku SS, jak i innych chorób z autoagresji.

Przegląd piśmiennictwa nie dostarczył nam natomiast dowodów wspierających drugi z analizowanych wariantów powstania zespołu Sjögrena w opisywanym przypadku, czyli indukcję kolagenozy pod wpływem toczącego się zapalenia swoistego. Przeciwnie, wśród analizowanych prac są tezy mówiące o możliwej odwrotnej zależności między wrażliwością na infekcję *Mycobacterium*

a ryzykiem zachorowania na kolagenozę [18,19]. Według cytowanych autorów [29] skłonność do chorób z autoagresji może być skutkiem ewolucyjnej selekcji zmierzającej do uzyskania odporności na *Mycobacterium*. Tym samym schorzenia te niejako stoją do siebie w opozycji. Nie dotyczy to oczywiście przypadków gruźlicy rozwijających się na tle pełnoobjawowego zespołu Sjögrena ze współistniejącym śródmiąższowym zapaleniem płuc, które wtórnie zwiększa podatność chorego na infekcje swoiste niezależnie od pierwotnych mechanizmów molekularnych np. w zakresie genów kodujących TNF [29,30].

Brak doniesień kazuistycznych przedstawiających zespół Sjögrena jako konsekwencję gruźlicy każe z rezerwą traktować wstępne założenie o braku objawów kolagenozy przed rozwinięciem się gruźlicy w opisywanym przypadku. Tym samym należy dopuścić ewentualność, że w istocie mieliśmy do czynienia z nietypową pierwotną manifestacją zespołu Sjögrena pod postacią pełnoobjawowej i stosunkowo trudno uleczalnej gruźlicy płuc.

Kolejnym aspektem jest brak również doniesień na temat związku nieleczzonego SS z ryzykiem wystąpienia gruźlicy. Ślina, łzy oraz inne wydzieliny gruczołów wydzielania zewnętrznego stanowią ważny element odpowiedzi bariery immunologicznej, realizującej swoją rolę min. przez lizozym, dopełniacz i przeciwciała klasy IgA [31]. Cechą SS natomiast jest tzw. zespół suchości spowodowany spadkiem wydzielania śliny i łez. W związku z tym, nasuwającym się wyjaśnieniem jest upośledzenie mechanizmów odporności swoistej i nieswoistej. Ubytek odporności realizowanej przez uszkodzone gruczoły skutkuje zwiększoną podatnością na infekcje przenoszone drogą pokarmową i kropelkową, w tym infekcje prątkami. Powyższy problem wymaga jednak z pewnością dokładniejszego zbadania.

Reasumując należy stwierdzić, że przebieg opisywanego zachorowania był wyjątkowo rzadki, a chronologia zdarzeń odwrotna do licznych opisów literaturowych traktujących o współistnieniu tych dwóch schorzeń.

Piśmiennictwo

1. Główny Inspektorat Sanitarny. Stan sanitarny kraju w roku 2012. GIS, Warszawa: 16-17.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) / World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. Surveillance report. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013. Stockholm: ECDC, Mar 2013. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Tuberculosis-surveillance-monitoring-2013.pdf>
3. Gajewski P, Szczeklik A. Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
4. Markowski J, Witkowska M, Gierek T, Pasternak K, Ciupińska-Kajor M, Kajor M i wsp. Gruźlica narządów głowy i szyi – wciąż aktualny problem w praktyce laryngologicznej. J Electrocardiol 2011; 65(4): 272-5.
5. Bruzgielewicz A, Rzepakowska A, Osuch-Wójcikiewicz E, Niemczyk K, Chmielewski R. Clinical research Tuberculosis of the head and neck – epidemiological and clinical presentation. Arch Med Sci 2013, DOI: 10.5114/aoms.2013.34637.
6. Fauci AS, Langford CA. Harrison. Reumatologia. Wyd. II. Czelej 2012.
7. Vitali C1, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE i wsp. 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(6): 554-8.
8. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H i wsp. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. Rheumatology 2005; 44(2): 227-34.
9. Tsubota K1, Fujita H, Tsuzaka K, Takeuchi T. Mikulicz's Disease and Sjögren's Syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41(7): 1666-73.
10. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of "Mikulicz's disease". Am J Pathol 1953; 29(3): 471-503.
11. Himi T, Takano K, Yamamoto M, Naishiro Y, Takahashi H. A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease. Auris Nasus Larynx 2012; 39(1): 9-17.
12. Rosenstiel DB, Carroll WR, Listinsky CM. Malt lymphoma presenting as a cystic salivary gland mass. Head Neck 2001; 23(3): 254-8.
13. Konofaos P, Spartalis E, Katsaronis P, Kouraklis G. Primary parotid gland lymphoma: a case report. Journal of Medical Case Reports 2011; 5: 380.
14. Sato K, Kawana M, Sato Y, Takahashi S. Malignant lymphoma in the head and neck associated with benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland. Auris Nasus Larynx 2002; 29(2): 209-14.
15. Baronnet L, Barnette T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Schaevebeke T. Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. Joint Bone Spine 2011; 78(3): 279-84.
16. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis. Clin Infect Dis 2006; 43(6): 717-22.
17. Chang YS, Liu CJ, Ou SM, Hu YW, Chen TJ, Lee HT. Tuberculosis infection in primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based study. Clin Rheumatol 2014; 33(3): 377-83.
18. Michael RC, Michael JS. Tuberculosis in Otorhinolaryngology: Clinical Presentation and Diagnostic Challenges. Int J Otolaryngol. 2011; 2011: 1-4.

19. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H i wsp. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(4): 475-87.
20. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L i wsp. Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 31-8.
21. Włodkowska-Korytkowska M, Maślińska M, Saied F, Kwiatkowska B, Prochorec-Sobieszek M, Sudół-Szopińska I. Przegląd metod diagnostycznych zespołu Sjögrena. *Reumatologia* 2013; 51(5): 363-9.
22. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E i wsp. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology* 2008; 47(8): 1244-9.
23. Nannini C1, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjogren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013; 3(11)
24. Chang YS, Liu CJ, Ou SM, Hu YW, Chen TJ, Lee HT i wsp. Tuberculosis infection in primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based study. *Clin Rheumatol*. 2014; 33(3): 377-83.
25. Elzbieta R, Elzbieta W, Dariusz G, Langfort R, Ptak J. Lymphocytic interstitial pneumonia in primary Sjögren syndrome. *Pneumonol Alergol Pol*. 2005; 73(3): 277-80.
26. Bhateja DK, Mishra SC, Nath J. Aetiopathology of the Streptomycin. *Ototoxicity* 1986; 38(2): 69-71.
27. Hess EV. Environmental chemicals and autoimmune disease: cause and effect. *Toxicology* 2002; 181-182: 65-70.
28. D'Cruz D. Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors. *Toxicol Lett*. 2000; 112-113: 421-32.
29. Correa PA, Gomez LM, Cadena J, Anaya M. Autoimmunity and tuberculosis. Opposite association with TNF polymorphism. *J Rheumatol*. 2005; 32(2): 219-24.
30. Quesniaux VF, Jacobs M, Allie N, Grivennikov S, Nedospasov SA, Garcia I i wsp. TNF in host resistance to tuberculosis infection. *Curr Dir Autoimmun*. 2010; 11:157-79.
31. Asikainen P, Ruotsalainen TJ, Mikkonen JJ, Koistinen A, Ten Bruggenkate C, Kullaa AM. The defence architecture of the superficial cells of the oral mucosa. *Med Hypotheses*. 2012; 78(6): 790-2.