

Sjögren Sendromu ve Gastrointestinal Sistem

Uzm. Dr. Cem ŞAHAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Sjögren sendromu gözyaşı ve tükürük bezleri başta olmak üzere, tüm ekzokrin bezlerin mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize, kronik otoimmün ve lenfoproliferatif bir hastalıktır. Patofizyolojik olarak epitel tutulmasını tanımlayabilen "otoimmün epitelit" ve öncelikle ekzokrin bezleri etkilediği için "otoimmün ekzokrinopati" isimleriyle adlandırılmıştır (1).

Genel popülasyonda primer SS prevalansı %0.5 ile %2.7 arasında değişir. Çoğunlukla 4. ve 5. dekatta ortaya çıkar. Kadınlarda erkeklerden 9 kat daha sık görülür.

SS'nun patogeneğinde otoimmünite önemli rol oynar. Hipergamaglobülinemi önemli bir bulgudur. İmmünogenetik çalışmalarda primer SS'lu hastalarda HLA-B8, DR-3 ve DRW-52 allellerinin sıklığı artmış bulunmuştur (2). Japonlarda HLA-DRW 52, Yunanlılarda DR5, İsraililerde DR-11 daha sık bu hastalıkla ilgili görülmektedir (3). Primer SS'lulardaki anti-Ro ve anti-La antikorları özellikle DQ-A1 ve DQ-B1 alleleri ile birliktelik gösterir. Gastrointestinal tutulum ile HLA lokusları arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

SS'nda otoantikorların hedef hücrel antijenleri Ro/SSA ve La/SSB adlı ribonükleoproteinlerdir. Bu iki antikor, erken hastalık başlangıcı, uzun hastalık süresi, tekrarlayan parotis şişmeleri, splenomegali, lenfadenopati vaskülit ile giden klinik tablolarla birliktelik göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Sjögren sendromunda görülen primer antikorların özellikleri

Otoantijen	Antikor	Sıklığı
Ro/SSA	Primer SS	%70
	Neonatal SLE	%95
	Kutanöz lupus	%80
	SLE	%35
	Normal popülasyon	%0.44
La/SSB	Primer SS	%50
	SLE	%10

Başlıca klinik bulgu ekzokrinopatidir. Yetişkinlerde göz ve ağız kuruluğu ana klinik belirtiler olurken, çocuklarda bilateral parotis şişmesi başlangıç belirtisidir.

Tanı ekzokrin bez fonksiyon testleri ile konur. Schirmer testi, Rose-Bengal boya testi, gözyaşı kılma zamanı, siyalometri, parotis sintigrafisi, parotis siyalografisi en sık kullanılan testlerdir. Minör tükürük bezi biyopsileri histolojik tanı yöntemidir. Tanı kriterleri olarak daha çok SS Avrupa Sınıflandırma Kriterleri kullanılır (Tablo 2) (4).

SSda ekzaglandüler tutulum hastaların 1/3'ünde görülür (Tablo 3) (5). Hastaların üçte birinde Raynaud fenomeni görülür. Primer SS'lu hastaların çoğunda non-eroziv artrit atakları öyküsü mevcuttur. Renal tutulum daha çok interstisyel nefrit, hipostenüri, renal tübüler asidoz ve fanconi sendromu

Tablo 2. Sjögren Sendromu Avrupa Sınıflandırma Kriterleri

1- Subjektif olarak kuru göz yakınması
2- Subjektif olarak kuru ağız yakınması
3- Pozitif tükürük bezi biyopsi bulguları
4- Anormal Schirmer testi* veya Rose-Bengal skoru 4
5- Uyumsuz yapılmış siyalometri ve siyalografi veya tükürük bezi sintigrafisinden en azından birinde anormal bulgular
6- Anormal titrede özel otoantikörlerin varlığı
Dışlama kriterleri
Daha önce ortaya çıkmış lenfoma, kazanılmış immün yetmezlik hastalığı, sarkoidoz, greft-versus host hastalığı, siyaloadenosis varlığı veya antidepresan, antihipertansif, nöroleptik veya parasempatolitik ilaçların kullanılması
Bu bulgulardan en az dördünün olması gerekir
* Bu test 60 yaş üzerindeki normal kişilerde de azalmış bulunabileceğinden, 60 yaş altı kişilerde kullanılmalıdır.

Tablo 3. Primer SS'da ekstraplandüler tutulum (5)

Klinik bulgu	İnsidans (%)
Artrit/artralji	60
Raynaud fenomeni	37
Lenfadenopati	14
Akciğer tutulumu	14
Vaskülit	11
Böbrek tutulumu	9
Karaciğer tutulumu	6
Lenfoma	6
Splenomegali	3
Periferiyal nöropati	2
Myozit	1

şeklinde. Glomerülo-nefrit daha az sıklıkla görülür. Vaskülit daha çok küçük boy arterleri tutar. Vaskülitte bağlı yaygın klinik bulgular purpura, tekrarlayan ürtiker, deri ülserasyonları, glomerülo-nefrit ve mononöritis multipleks şeklindedir. SS'lu hastalarda multipl skleroz ve aseptik menenjit tanımlanmıştır (6). SS'da gastrointestinal tutulum çok değişkenlik gösterir (Tablo 4).

ÖZOFAGUS VE MİDE TUTULUMU

Disfaji primer SS'un önemli bir semptomudur. Disfajinin etyolojisinde primer olarak kuru ağız suçlanmaktadır. Üst gastrointestinal weblere %10 vaka da rastlanır (7). Palma ve arkadaşları SS'lu hastala-

Tablo 4. Primer SS'da gastrointestinal ve karaciğer tutulumu

Özofagus
Disfaji
Web
Motor disfonksiyon
Gastrik
Kronik atrofik gastrit
Süperfisyal gastrit
Peptik ulcus
İnce ve kalın barsak
Çölyak hastalığı
Kollagenöz kolit
Pankreatik
Subklinik ekzokrin yetmezlik
Pankreatit
Hepatik
Primer biliyer siroz
Kronik aktif hepatit
Kriptojenik siroz
Hepatik lenfoma
Hepatik psödolenfoma

nın üçte birinde alt özofagus sfinkter basıncının hafif derecede arttığını göstermişlerdir (8). Tsianos ve arkadaşları ise özofajial manometri çalışmalarında SS'lu hastaların üçte birinde peristaltizm defekti bulmuşlardır (9).

Primer ve sekonder SS'da kronik atrofik gastrit sıklığı artmıştır (10-13). Maury ve arkadaşları 16 SS tanısı konmuş hastanın 11'inde kronik atrofik gastrit varlığını göstermişlerdir (11). Bu çalışmada düşük pepsinojen seviyesi daha çok SS-B otoantikör titresisi yüksek primer SS'lu hastalarda saptanmıştır (11). Bir başka çalışmada 44 primer SS'lu hastada kronik atrofik gastritin tipleri araştırılmıştır (12). Kronik atrofitin tüm tipleri SS'da görülebilir. Genç ve orta yaşlılarda daha çok antral lezyon varken, yaşlılarda daha çok korpus lezyon belirgindir (13). 20 primer SS'lu hastayı kapsayan İtalyan çalışmasında 11 hastada gastrik şikayetler, 10 hastada endoskopik anormallikler bulunmuştur (14). Bu çalışmada 2 hastada duodenal ülser, 2 hastada kronik atrofik gastrit ve hastaların %85'inde süperfisyal gastrit gözlenmiştir. Collin ve arkadaşları ise, atrofik gastrit sıklığını bu hastalarda %25 olarak bildirmişlerdir (15).

Flegmonöz gastrit sıklıkla akut bakteriyel infeksiyon sırasında, alkolik ve AIDS'li hastalarda görülen bir gastrit türüdür. Genellikle ani başlangıçlı üst abdominal ağrı, ateş ve peritonit ile birlikte. Leuwen ve arkadaşları 28 yaşında SS bulunan üst abdominal ağrı ile başvuran bayan hastada flegmonöz gastrit varlığını göstermişlerdir (16).

İNCE VE KALIN BARSAK TUTULUMU

SS'da barsak tutulumu çok az araştırılmıştır. Daha çok olgu sunumları şeklinde raporlar mevcuttur. Itanen ve arkadaşları 34 primer SS'lu hastaya ve 28 kontrol grubuna ince barsak biyopsisi yaptılar (17). Bu hastalarda villüs morfolojisi, jejunal intraepitelyal lenfositleri, mukozal HLA-DR araştırması ve serum anti-endomysyal ve anti-gliadin antikoları araştırdılar. 5 SS'lu hastada çölyak hastalığı buldular (17). Kollajenöz kolitin etyolojisinde SS suçlanmıştır (18). Nagayama SS'lu bir hastada sigmoid kanseri rapor etmiştir (19).

PANKREAS TUTULUMU

Pankreas tutulumu SS'da diğer gastrointestinal tutulumlara göre daha sık görülür. Daha çok ekzokrin fonksiyonlar bozulmuştur. Fizyopatoloji pankreatik duktal epitel hastalığıdır. Fonksiyonel pankreatik bozulmanın derecesi hastalık süresinin uzunluğu, tükürük akımının değişikliğinin derecesi ile doğru orantılıdır (20). SP3-1 insan pankreas dokularına karşı oluşan bir otoantikordur. SP3-1 antikoru bir çalışmada idiopatik kronik pankreatitli hastaların %30'unda, SS'lu hastaların %27'sinde pozitif bulunmuştur (21). Bu çalışmada kontrol grubunu oluşturan taşu bağı kronik pankreatit, otoimmün tiroidit ve sağlıklı toplam 27 hastada SP3-1 pozitifliğine rastlanmamıştır (21). Nishimori ve arkadaşları bu bulgular göz önünde tutarak SS ve idiopatik kronik pankreatitin ortak bir fizyopatolojiye sahip olabileceğini ileri sürmektedirler (21). Sundkvist ve arkadaşları 49 SS'lu hastayı serum pankreatik duktus antikoru (PDA) ve adacık hücre antikoru (ICA) yönünden araştırmışlar ve yalnızca 3 hastada PDA pozitifliği bulmuşlardır (22). PDA pozitif SS'lu hastalarda ekzokrin pankreatik disfonksiyon mevcuttur (22). Karbonik anhidraz I ve II otoantikorlarına idiopatik pankreatitli hastalarda sırasıyla %4,7 ve %27,2, SS'lu hastalarda ise %38 ve %61,9 oranında rastlanır (23). SS'lu hastalarda kronik amilaz yüksekliği de bildirilmiştir (24). Safadi ve arkadaşları 67 yaşında tiroidit hikayesi olan bir kadında pankreatik malignite olmadan CA19-9 ve amilaz yüksekliği gözlemişlerdir (25). SS'da eksokrin pankre-

atik yetmezlik daha çok subklinik düzeydedir (26). Klinik belirtilere pek sık rastlanmaz.

KARACİĞER TUTULUMU

SS'da karaciğer ve safra kesesi tutulumu olabilir. Karaciğer tutulumu daha çok primer biliyer siroz şeklindedir. Primer biliyer siroz otoimmün bir hastalıktır. Diğer otoimmün hastalıklar ile sık görülür. SS ve PBS ortak bir otoimmün mekanizma ile oluşabilir. Her iki hastalıkta da hastaların serumlarında mevcut olan bir bloke edici faktörün varlığı ve T lenfositlerin sayısının azaldığı gösterilmiştir. Hem SS da hem de PBS'da doğal hücre sel sitotoksikite basılanmıştır.

Tsianos ve arkadaşları 1990'da PBS'lu 38 hastayı SS'nun semptomatoloji ve objektif bulgular yönünden sorguladılar (27). 18 hastada (%47.4) SS semptomları saptadılar. 19 hasta SS tanı kriterlerini dolduruyorlardı. Ancak SS'na ait histolojik değişiklikleri 5 hastada bulabildiler (27).

Biaçini ve arkadaşları da PBS ve SS birlikteliğinin ilginç bir yönünü araştırdılar. PBS'lu hastalarda bildirildiği gibi peptik ülser sıklığı artmıştır (28). Bunun altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır. 37 PBS ile 35 kronik karaciğer hastası duodenal ülser oluşumu açısından incelendi. 7 PBS'lu ve bir otoimmün hepatitli hastada aktif ülser bulundu. PBS'lu aktif ülserli hastalarda SS mevcuttu (28).

Dorner ve arkadaşları 40 PBS'lu üzerinde yaptıkları çalışmada, 14 hastada (%35) SS semptomları, 10 hastada pozitif schirmer testi, 7 hastada (%17.5) SS'un serolojik göstergelerini pozitif olarak buldular (29). 7 hastada anti-52kDA pozitifliği mevcuttu. Dorner'in bu serisinde PBS/SS birlikteliği ve anti-düz kas antikoru pozitifliği olan 3 hastada akciğer fibrozisi gelişmiştir (29).

300 primer sjögren sendromlu hastada yapılan bir çalışmada, hastaların %2'sinde subklinik, %5'inde asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği bildirilmiştir (30). Aynı çalışmada %6.6 hastada AMA pozitifliği saptanmış ve bu grubun %92'sinde karaciğer biyopsilerinde evre 1 PBS'a benzeyen kolanjit bulgularına rastlanmıştır (30).

PBS ve SS'nun birlikte bulunduğu hastalarda ek patolojilerin gelişme sıklığı belirgin değildir. Ancak literatürde bu birliktelikle birlikte diğer bazı hastalıklarda bildirilmektedir (31-34). SS'unda B-hücreli non-Hodgkin lenfoma gelişme riski normal popülasyondan 44 kat fazladır (1). Bu risk hem primer

hem de sekonder SS için geçerlidir. Hahn ve arkadaşları yakın zamanda Kore'de gözkapacağında low-grade B-hücreli lenfoma (MALT lenfoma) saptanan PBS ve SS'lu bir hasta rapor ettiler (31). 53 yaşında bir kadında ise PBS, SS, transvers miyelit ve malign lenfoma birlikteliği bildirilmiştir (34). Miyamoto ve arkadaşları ise 66 yaşında bir kadında SS, Hashimoto hastalığı, romatoid artrit ve PBS birlikteliği bulmuşlardır (35). Bu hastada ayrıca interstisyel pnömoni gelişmiş ve bu siklofosamid ile kontrol altına alınmıştır. İlginç bir birliktelikte pulmoner hipertansiyon, SS, PBS ve Hashimoto hastalığı şeklinde 53 yaşında bir kadında saptanmıştır (36).

Sonuç olarak SS'unda PBS sıklığı %3 ile %9 arasında rapor edilmektedir (37). Her iki hastalıkta da otoimmünite duktal epitel hücrelerine karşıdır. SS'lu hastalarda eğer alkalin fosfataz yüksekliği saptanırsa karaciğer biyopsisi yapılması ve serum AMA araştırılması gereklidir.

SS'nun bir özelliği de psödolenfoma sıklığının artmasıdır. Psödolenfoma genel olarak benign bir durumdur. Psödolenfoma yaygın olarak gastrointestinal sistemi, orbitayı, akciğeri, deriyi, pankreas ve tiroidi tutar. Karaciğer psödolenfoması çok nadirdir. 2001 yılına kadar İngilizce tıp literatüründe 7 karaciğer psödolenfoma vakası bildirilmiştir (Tablo 5). Okubo ve arkadaşları 2001 yılında SS'lu 49 yaşında bayan bir hastada karaciğer psödolenfoması saptadılar (38). Bu literatürdeki ilk birlikteliktir.

Tablo 5 . Rapor edilmiş hepatik psödolenfoma vakaları (2001 yılına kadar)

Vaka	Yaş	Cins	Hastalık	Kaynak
1	15	K	İmmün yetmezlik	39
2	85	K	Gastrik kanser	40
3	59	K	Diabet	41
4	66	K	Diabet	42
5	42	K	Kronik hepatit B	43
6	55	K	Kronik hepatit C	44
7	49	K	SS	38

SS'da primer hepatik lenfoma birlikteliği de rapor edilmiştir (45).

Hepatit C enfeksiyonu ve SS birlikteliği de diğer ilginç bir konudur. Ratti ve arkadaşları 45 HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastasında Avrupa, Manthorpe ve Fox kriterlerine göre SS sıklığını araştırmışlardır. Hastaların %62'sinde sikka sendromu bulmuşlardır (46). %53 hasta Avrupa tanı kriterlerini, %56 hasta ise Manthorpe kriterlerini doldürmüşlerdir (46). Bir başka çalışmada SS'lu hastaların HCV pozitifliği ve karaciğer biyopsisinde kronik aktif hepatit bulunmuştur (47).

Sonuç olarak romatolojik bir hastalık olan SS yaygın gastrointestinal ve hepatobiliyer hastalık ve semptomlarla seyretmektedir.

KAYNAKLAR

1. Anaya JM, Talal N. Sjogren's syndrome and connective tissue diseases associated with other immunologic disorders. Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions. 13. edition. Williams and Wilkins. Baltimore 1997, 1561-1580.
2. Jacobson LTH, Monthorpe R. Epidemiology of Sjogren's syndrome. Rheumatology in Europe 1995; 24: 46-47.
3. Manthorpe R, Jacobson LTH: Sjogren's syndrome. Balliere's Clinical Rheumatology 1995; 9: 483-496.
4. Vitali C, Bombardieri S. Glandular involvement in Sjogren's syndrome; a diagnostic approach to the sicca syndrome manifestations. Rheumatology in Europe 1995; 2: 48-52.
5. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome. Fauci Anthony (ed) Harrison's Principles of Internal Medicine. 14. edition. Mc Graw-Hill. New York 1998; 1901-1904.
6. Fox RI, Kang H. Sjogren's syndrome in textbook of Rheumatology. Eds: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. 4. edition. Philadelphia. WB Saunders Company 1993, 931-942.
7. Kjelen G, Fransson SG, Lindstrom F, et al. Esophageal function, radiography and dysphagia in Sjogren's syndrome. Dig Dis Sci 1986; 31: 225-229.
8. Palma R, Freire A, Freitas J, et al. Esophageal motility disorders in patients with Sjogren's syndrome. Dig Dis Sci 1994; 39: 758-761.
9. Tsianos EB, Chiras CD, Drosos AA, et al. Esophageal dysfunction in patients with primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 1985; 44: 610-616.
10. Costantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjogren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 1992; 18: 617-635.

11. Maury CPJ, Tornroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 388-394.
12. Pokorny G, Karacsony G, Lonovics J, et al. Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 97-100.
13. Sheikh SH, Shaw-Stiffel TA. The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90: 9-14.
14. Ostuni Pa, Germono B, Di mario F, et al. Gastric involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 21-25.
15. Collin P, Karvenon AL, Korpela M, et al. Gastric classified in accordance with Sidney system in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 108-111.
16. Van Leeuwen ML, Tjong HL, von Blankenstein M, et al. Phegmonous gastritis : an unusual presenting symptom of Sjögren's syndrome. *Gut* 1993; 34: 1142-1144.
17. Iltanen S, Collin P, Korpela M, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 199; 94: 1042-1046.
18. Souiler C, Saraux A, Baron D, et al. Is collagenous colitis a new etiology of sicca syndrome ? *Rev Rheum Engl Ed* 1996; 63: 600-605.
19. Nagayama Y, Fugisawa A, Furutani A, et al. Carcinoma of the sigmoid colon associated with Sjögren's syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 268-269.
20. Coll J, Navarro S, Tomos R, et al. Exocrine pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1989; 149: 848-852.
21. Nishimori I, Yamamota Y, Okazaki K, et al. Identification of autoantibodies to a pancreatic antigen in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Pancreas* 1994; 9: 374-381.
22. Sundkvist G, Lindahl G, Koskinen O, et al. Pancreatic autoantibodies and pancreatic function in Sjogren's syndrome. *J Intern Med* 1991; 229: 61-66.
23. Kino_Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Gastroenterology* 1997; 112: 1054-1056.
24. Schmeck HJ, Viets CH, et al. Chronic increase of amylase in primary sicca syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109: 1604-1606.
25. Safadi R, Liqumsky M, Goldin E, et al. Increased serum CA 19-9 antibodies in Sjögren's syndrome. *Postgrad Med J* 1998; 875: 543-544.
26. D'Ambrosi A, Verzola A, Buldrini P, et al. Pancreatic duct antibodies and Subclinical insufficiency of the exocrine pancreas in Sjögren's syndrome. *Recenti Prog Med* 1998; 89: 504-509.
27. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, et al. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11: 730-734.
28. Biagini MR, Milani S, Fedi P, et al. Duodenal ulcer and Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis : a causal association ? *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1190-1193.
29. Dorner T, Held C, Trebeljahr G, et al. Serologic characteristics in primary biliary cirrhosis associated with sicca syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1994; 7: 665-660.
30. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 745-748.
31. Hahn JS Kim C, Min YH, et al. Non-hodgkin's lymphoma&primary biliary cirrhosis with Sjögren's syndrome. *Yonsei Med J* 2001; 42: 258-263.
32. Akiyama Y, Suzuki T, Tanaka M, et al. Primary biliary cirrhosis- CREST overlap syndrome complicated Sjögren's syndrome. *Ryumachi* 1997; 37: 42-47.
33. Chen CY, Lu CL, Chiu CF, et al. Primary biliary cirrhosis associated with type autoimmunity hemolytic anemia and sicca syndrome : a case report and review literature: *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1547-1549.
34. Wakatsuki, Miyata M, Shishido S, et al. Sjögren's syndrome with primary cirrhosis, complicating transverse myelitis and malignant lymphoma. *Intern Med* 2000; 39: 260-265.
35. Miyamoto H, Azuma A, Taniguchi, Y, et al. Interstitial pneumonia complicated by sjögren's syndrome, Hashimoto's disease, rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2000; 39: 970-975.
36. Aoki A, Kenmochi H, Hahgiwara E, et al. Pulmonary hypertension in a patient with primary Sjögren's syndrome, Hashimoto disease, and primary biliary cirrhosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000; 23: 462-469.
37. Dorner T, Feisrt E, Held C, et al. Differential recognition of the S2_kd Ro(SS-A) antigen by serologic from patients with primary biliary cirrhosis and primary Sjögren's syndrome. *Hepatology* 1996; 24: 1404-1407.
38. Okubo H, Maekawa H, Oqawa K, et al. Pseudolymphoma of the liver associated with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 117-119.
39. Snover DC, Filipovich AH, Dehner LP, Krivit W. Pseudolymphoma. A case associated with primary immunodeficiency disease and poliglandular failure syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 46-49.
40. Grauls V. Pseudolymphoma of the liver. *Zentralbl Allg Pathol* 1987; 133: 565-568.
41. Isobe H, Sakamoto S, Sakai H, et al. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 240-244.
42. Katayagani K, Terada T, Nakamura Y, et al. A case of pseudolymphoma in the liver. *Pathol Int* 1994; 44: 704-711.

-
43. Ohtsu T, Sasaki Y, Tanizaki H, et al. Development of pseudolymphoma of liver following interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *Intern Med* 1994; 33: 18-22.
44. Kim SR, Hayashi Y, Kang KB, et al. A case of pseudolymphoma of the liver with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997; 26: 209-214.
45. Tsuruta S, Enjoji M, Nakamura M, et al. Primary hepatic lymphoma in a patient with Sjögren's syndrome. *J Gastroenterol* 2002; 37: 129-132.
46. Loustaud-Rotti V, Riche A, Liozon E, et al. Prevalence and characteristics of Sjögren's syndrome or sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection. A prospective study. *J Rheumatol* 2001; 28: 2245-2251.
47. Garcia-carrasco M, Ramos M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 173-177.