

쇼그렌 증후군 환자에서 작은 침샘 조직검사의 진단적 효용성

순천향대학교 의과대학 이비인후과학교실

강보성 · 김재욱

Diagnostic Effectiveness of Minor Salivary Gland Biopsy for Sjögren's Syndrome

Bo sung Kang, MD and Jae wook Kim, MD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

— ABSTRACT —

Background : Sjögren's syndrome is difficult to diagnose. Because several tools for exact diagnosis have been made over the decades. However none of them is both sensitive and specific. American College of Rheumatology (ACR) issued new diagnostic criteria based on only three objective tests in 2012. These are immunoserologic test, minor salivary gland biopsy, ocular staining test. We analyzed diagnostic effectiveness of minor salivary gland biopsy in suggesting Sjögren's syndrome patients based on ACR guideline. **Methods** : We analyze 41 patients who suggesting Sjögren's syndrome retrospectively about Immunoserologic results, minor salivary gland biopsy results, ocular staining test. Sensitivity and specificity of minor salivary gland biopsy was obtained. **Results** : Minor salivary gland biopsy sensitivity was 70.8% and specificity, 100%, positive predictive value, 100%, negative predictive value, 70.8%. No salivary gland biopsy complication was noted in 41 patients. **Conclusions** : Minor salivary gland biopsy is objective test and keyword method for Sjögren's syndrome final diagnosis. High specificity can help physician to exclude normal people from Sjögren's syndrome patients. Due to relatively invasive procedure and low sensitivity, this procedure could be recommended to last step for final diagnosis. (J Clinical Otolaryngol 2015;26:230-235)

KEY WORDS : Sjögren's syndrome · Minor salivary gland biopsy.

서 론

쇼그렌증후군(Sjögren's syndrome)은 자가면역 질환으로서 침샘과 눈물샘에 만성적인 림프구 침윤을 특징으로 하며 이로 인해 구강건조나 각결막염과 같은 외분비

선 장애를 일으키는 질환을 말한다.^{1,2)} 그 외에 피부, 기관지, 폐, 신장 그리고 관절도 침범하여 여러 가지 증상을 유발한다. 또한 인구학적으로는 여성에 호발하는 질환으로서 남녀 성비는 약 1 : 9에 이른다.³⁾ 일차성 쇼그렌 증후군(Primary Sjögren's syndrome, pSS)은 특정 류마티스 질환 없이 나타나는 경우이고 이차성 쇼그렌 증후군은 류마티스 관절염, 전신 홍반루푸스, 전신경화증, 피부 근염 같은 다른 류마티스 질환에 이차적으로 나타나는 경우를 말한다. 쇼그렌 증후군 환자들에 있어서 임상적인 증상의 다양성 때문에 조기 진단이 늦어지기도 한다.⁴⁾

2002년도에 American-European Consensus Group (AECG)에서 쇼그렌 증후군의 진단기준을 제시하였다.⁵⁾

논문접수일 : 2015년 8월 6일
논문수정일 : 2015년 10월 27일
심사완료일 : 2015년 11월 13일
교신저자 : 김재욱, 04401 서울 용산구 대사관로 59
순천향대학교 의과대학 서울병원 이비인후과학교실
전화 : (02) 709-9360 · 전송 : (02) 709-9134
E-mail : entkw@gmail.com

진단기준에 대한 민감도와 특이도는 89.5%, 95.2%로 상대적으로 높은 편이나 객관적 항목에 대한 진단기준의 필요성에 따라 2012년도에 Americal college of Rheumatology(ACR)에서 객관적 검사항목만을 가지고 새로운 진단기준을 제시하였다.⁶⁾ 두가지 진단기준 중 작은 침샘 조직검사(Minor salivary gland biopsy, MSGB)는 공통된 항목으로 객관적으로 결정적 진단기준에 해당되며 확진을 위해서는 이비인후과에서 반드시 조직검사 시행이 필요하다고 할 수 있겠다.

이전까지 작은 침샘 조직검사의 AECG상 진단적 가치를 연구한 논문은 있었으나 2012년에 발표된 새로운 기준인 ACR에 바탕을 둔 작은 침샘 조직검사의 진단적 가치를 연구한 논문은 없었다.

저자는 ACR의 진단기준에 따라 구강건조나 안구건조와 같은 주관적 증상을 가지며 쇼그렌 증후군이 의심되는 환자에 있어서 확진을 위한 작은 침샘 조직검사의 진단적 가치를 알아보기 위하여 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

2013년 1월 1일부터 2015년 6월 15일까지 순천향대학교 서울병원 류마티스 내과에서 AECG 진단기준 중 주관적 증상인 안구 또는 구강건조 증상이 있는 환자 중 쇼그렌 증후군을 의심하여 확진을 위하여 이비인후과로 작은 침샘 조직검사 시행을 위하여 의뢰되었던 환자 44명을 대상으로 하였다. 이전 두경부 방사선 조사 과거력이 있거나 C형 간염 보균자, 후천성면역결핍환자, 이전 림프종이나 사르코이드증의 과거력이 있는 환자, 항콜린 약물을 복용중인 환자 3명은 제외하였다.

41명의 환자에 대하여 내원 당시 호소하는 주요 증상 및 환자의 나이, 성별 등의 임상적 환자정보를 조사하였고 ACR 진단기준에 따라 면역학적 혈액검사와 작은 침샘의 조직 병리학적 소견 및 안과 검사에 대한 후향적 차트연구를 진행하였고 이 세가지 항목중 2가지 이상에서 양성소견을 보일 시 쇼그렌 증후군으로 확진하였다.

면역학적 혈액검사는 항핵항체(Anti-nuclear antibody, ANA), Anti-SSA/Ro, Anti-SSB/La, 류마티스 인자 (rheumatoid factor, RF)를 시행하였다. 혈청 Anti-SSA/Ro 또는 Anti-SSB/La가 양성(25 U/mL이상)이거

나 류마티스 인자가 양성(18 IU/mL 이상)이고 항핵항체 역가가 1 : 320 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. 작은 침샘의 조직검사는 이비인후과 외래에서 시행한다. 하구순 내측에 1 : 100,000 에피네프린이 함유된 리도카인으로 마취를 하고, 약 3~5 mm의 수평절개를 하는데 점막만 절개하고 나면 대부분 하구순에 있는 작은 침샘이 바로 보인다.²¹⁾

이비인후과 외래에서 하구순 내측에 약 3~5 mm의 수평절개를 가한 뒤 얇은 모스키토 등의 기구로 주변 점막과 점막하 조직을 조심스럽게 박리 한 후 작은 침샘을 에디슨 포셉으로 잡고 칼을 이용해서 박리하여 2~3개의 작은 침샘을 채취 한 후 검체에 대한 병리 조직학적 검사를 병리과에 의뢰하였다. 절개부위는 마이크릴 4-0로 봉합을 시행하였다. 병리 조직검사 결과는 국소점수(focus score)가 1점 이상이면서 국소적인 림프구성 침샘염이 있을 때를 양성으로 판정하였다(4 mm² 당 50개 이상의 림프구 침윤이 관찰되었을 때 국소점수 1점으로 한다).⁷⁾

안과에서는 각결막염의 정도를 판단하기 위하여 안구염색(Ocular staining)을 시행후 점수가 3점 이상일 때를 양성으로 판정하였다. 안구염색은 Rose Bengal 점수를 측정함으로써 정량화 할 수 있다.^{8,9)} 안구결막의 3부위(양측과 중앙부위)에 1% Rose Bengal 용액으로 염색한 뒤 점의 겹침 현상의 정도를 1~3점으로 구분하여 총 9점 중 3점이상일 때 양성으로 할 수 있다.

Anti-SSA/Ro 혹은 Anti-SSA/La가 양성이거나 류마티스 인자와 항핵 항체가 양성인 경우 면역 혈액학적 검사 양성으로 하였고 면역 혈액학적 검사와 작은 침샘조직 결과 검사 안구염색결과 검사 세가지 중 두 가지 이상에서 양성시 쇼그렌 증후군으로 확진 하였다.

통계 소프트웨어인 IBM SPSS Statistics version 18.0 (Armonk,NY,IBM Corp)을 이용하여 분석하였다. Chi-square test로 작은 침샘 조직검사 결과와 쇼그렌 증후군 진단 결과와의 관계를 알아보았고 유의수준 0.05 미만을 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

환자군의 특성

총 환자수는 41명(남자 3명,여자 38명)이었으며 남녀

성비는 1 : 12.7이었으며 평균나이는 남자가 45.3세, 여자가 47.2세였다. 초진시 가장 많이 호소하는 증상은 구강건조 28명(69.3%), 안구건조 24명(58.5%), 관절통 15명(36.6%) 순이었다(Table 1).

2012년 미국 류마티스학회 쇼그렌 증후군의 진단기준에 따라 3가지 진단기준에 맞추어 41명의 환자들에 대한 결과가 Table 2에 제시되어 있다.

면역학적 혈액검사 결과

면역학적 혈액검사 양성일 경우 Anti-SSA/Ro검사의 쇼그렌 증후군 진단의 민감도 50%, 특이도 94.1%이었으며(유의수준 0.05 미만), Anti-SSA/La 검사의 경우 민감도 45.8%, 특이도 94.1 % (유의수준 0.05 미만), 항핵항체의 경우 민감도 66.7 %, 특이도 76.5%(유의수준 0.05 미만)으로 통계학적 유의성을 관찰 할 수 있었다. 류마티스 인자의 경우 민감도 20.8%, 특이도 94.1%이었으나 유의수준 0.05 이상으로 통계학적 유의성을 관찰 할 수 없었다(Table 3).

작은 침샘 조직검사 결과

작은 침샘 조직검사에서 국소점수가 1점 이상인 경우

Table 1. Demographic, clinical features of 41 patients

Sex	M : 3, F : 38
Mean age of patients (years)	M : 45.3, F : 47.2
Initial presentation	
Dry mouth	35 (85.4%)
Dry eye	29 (70.7%)
Arthralgia	15 (36.6%)
Raynaud phenomenon	3 (7.3%)

Table 2. Data extracted from 41 patients

	Negative	Positive	Total
Ro	28	13	41
La	29	12	41
RF	35	6	41
ANA	21	20	41
MSGB	24	17	41
Ocular staining	16	25	41

Ro/La : Anti-SSA/Ro, Anti-SSB/La, RF : Rheumatoid factor, ANA : Anti-nuclear antibody, MSGB : Minor salivary gland biopsy

쇼그렌 증후군 진단의 민감도는 70.8%, 특이도는 100%이었으며, 유의확률은 0.05미만으로 통계학적 유의성을 관찰할 수 있었다(Table 3). 양성 예측율은 100%, 음성 예측율은 70.8 %로 측정되었다(Table 4).

안구염색결과

안구염색 결과에 대한 쇼그렌 증후군 진단의 민감도는 100%, 특이도는 94.1%, 유의확률은 0.05미만으로 통계학적 유의성을 관찰할 수 있었다(Table 3).

작은침샘 조직검사의 합병증

외래에서 작은 침샘 조직검사를 시행한 이후 입술 감각저하나, 혈종, 육아종 형성 등의 합병증은 41예에서 모두 발견되지 않았다.

고 찰

쇼그렌 증후군은 유전적인 요인, 이상 면역반응, 자율신경계의 이상 장애, 호르몬 불균형 등이 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 보고 있으나 명확한 원인은 아직 밝혀지지 않았다. 그러나 주로 면역학적 이상이 작용하는 것으로 알려져 있다.

현재로서는 쇼그렌 증후군의 진단이 쉽지 않다. 그 이유로 환자들에 있어 전형적인 증상이 나타나지 않는 경우도 있고 혈액검사결과가 음성인 경우도 있기 때문으로 생각된다. 게다가 확진을 위한 공통된 진단체계 역시 아직은 부족한 실정이다.¹⁰⁾

2002년에 AECG 진단기준에서는 6가지 항목중 4가지 이상에서 양성시 진단 할 수 있다. 이중 항목 I과 II에서는 안구와 구강의 증상에 대한 주관적 항목이 포함되어 있다(Table 5). 이를 보완한 보다 객관적인 진단기준을 위하여 2012년 미국 류마티스 학회 진단기준이 제시 되었고 3가지 진단기준 모두 객관적 검사에 해당이 되며 2가지 이상에서 양성시 쇼그렌 증후군으로 진단 가능하다(Table 6). AECG 및 ACR 진단기준 모두 작은 침샘 조직검사가 공통된 사항으로 진단의 매우 중요한 도구임을 알 수 있다.

작은 침샘은 입술, 협점막, 구개 점막등 광범위하게 분포가 되어있다.¹¹⁾ 쇼그렌 환자들에 있어서 주요 침범되

Table 3. Data analysis based on Table 2

		Ro		Total	p-value	
		Negative	Positive			
pSS	음성	16	1	17	<0.05	
	양성	12	12			24
Total		28	13	41		
		La		Total		p-value
		Negative	Positive			
pSS	음성	16	1	17		
	양성	13	11			24
Total		29	12	41		<0.05
		RF		Total		p-value
		Negative	Positive			
pSS	음성	16	1	17		
	양성	19	5		24	
Total		35	6	41	>0.05	
		ANA		Total	p-value	
		Negative	Positive			
pSS	음성	13	4	17		
	양성	8	16		24	
Total		21	20	41	<0.05	
		MSGB		Total	p-value	
		Negative	Positive			
pSS	음성	17	0	17		
	양성	7	17		24	
Total		24	17	41	<0.05	
		Ocular staining		Total	p-value	
		Negative	Positive			
pSS	음성	16	1	17		
	양성	0	24		24	
Total		16	25	41	<0.05	

† : p-values are calculated by Pearson chi-square test. pSS : primary sjogren syndrome, Ro/La : Anti-SSA/Ro, Anti-SSB/La, RF : rheumatoid factor, ANA : Anti-nuclear antibody, MSGB : minor salivary gland biopsy

는 외분비선은 침샘과 눈물샘이다. 그러한 이유로 이들 조직에 대한 조직학적 검사는 진단을 위해 중요한 도구가 된다. 큰 침샘이나 눈물샘의 조직검사는 상대적으로 복잡하기 때문에 구순에서 시행하는 작은 침샘 조직검사가 적합한 이유가 된다. Sapiro는 작은 침샘의 조직병리학적 변화가 큰 침샘과 동일하게 일어나므로 작은 침샘 조직검사의 적합성을 주장하였다.¹²⁾ 또한 작은 침샘은 병리학적으로 쇼그렌 증후군에 해당하는 환자의 경우 질병 특징적인 변화가 나타나므로 조직검사가 매우

유용하다. 특히 입술의 침샘은 접근하기가 쉽고 동맥혈관이 매우 깊게 분포되어있어 과도한 출혈은 잘 발생하지 않기 때문에 유리하다. 또한 침샘의 수가 많으며 쉽게 마취가 가능하고 주요 구조물이 다칠 염려가 적으며 절개부위가 잘 보이지 않는다는 장점이 있다.^{13,14)}

술자의 숙련도와 임상적 경험에 의하여 결정될 수 있는 부분이지만 하구순 내측에 턱 끝 신경의 분지(Branch of Mental nerve)가 위치하므로 감각신경이 손상되지 않는 것이 중요하다. 또한 합병증으로 하구순의 감각저하

Table 4. Estimated sensitivity and specificity and predictive positive value and negative value of minor salivary gland biopsy

Sensitivity	70.8%
Specificity	100%
VPP	100%
VPN	70.8%

pSS : primary Sjogren's syndrome, VPP : Predictive positive value, VPN : Predictive negative value

Table 5. 2002년 미국-유럽 공동 제안을 통한 국제 분류 기준

- I. 눈의 증상(아래 세 가지 질문에 적어도 1개 이상의 양성)
 1. 3개월 이상 매일 지속되는 안구건조증
 2. 눈에 모래알이나 자갈이 들어 있는 느낌
 3. 하루에 3회 이상 인공눈물 사용
- II. 구강 증상(아래 세 가지 질문에 적어도 1개 이상의 양성)
 1. 3개월 이상 매일 지속되는 구강건조증
 2. 성인기에 반복적인 혹은 지속되는 침샘 비대
 3. 마른 음식을 먹을 때 도움을 받기 위해 음료수를 자주 마심
- III. 눈의 검사(아래 두 가지 검사에서 적어도 1개 이상의 양성)
 1. 셔머 검사 양성
 2. 로즈 बै깅 또는 다른 안구 염색 점수에서 4점 이상
- IV. 조직 검사(작은 침샘에서 국소적인 림프구성 침샘염)
- V. 침샘 침범(아래 검사에서 적어도 1개 이상의 양성)
 1. 침 유량 검사
 2. 이하선 조영술
 3. 침샘 스캔
- VI. 혈청에서 Ro/(SS-A) 또는 La/(SS-B) 항원에 대한 자가항체

Table 6. 2012년 미국 류마티스학회 진단 기준

- I. 혈청 Ro/(SS-A) or La/(SS-B) 항체가 양성이거나 류마티스인자 양성이고 항핵항체가 1:320 이상
- II. Ocular staining 점수가 3점 이상
- III. 작은 침샘 생검에서 focus 점수가 1이상인면서 국소적인 림프구성 침샘염이 있을 때

나 동맥출혈, 미주신경성 혈관 수축 등이 생길 수 있다.¹³⁾ 하구순의 감각저하를 막기 위해서는 전기 소작기를 되도록 많이 사용하지 않는 것이 중요하고, 대부분의 출혈은 압박지혈로 조절이 가능하였다.

우리의 연구에서 ACR 진단기준에 의거하여 작은 침샘 조직검사의 쇼그렌 증후군 진단을 위한 민감도는 70.8%, 특이도는 100%로 나타났으며 유의수준이 0.01 미만으로 통계학적 유의성이 있는 것으로 나타났다. 이는 2002년에 발표된 AECG의 민감도(89.5%)나 특이도

(95.2%)와 비슷한 수준임을 알 수 있다. 다만 민감도가 상대적으로 낮게 나온 것에 대한 원인을 생각해 보면 이 비인후과에서 시행한 조직검사 검체량의 부족함을 생각할 수 있을 것이고 또한 림프구 침윤이 되지 않은 작은 침샘조직 일부가 채취 되었을 가능성도 생각해 볼 수 있을 것이다. 또한 조직병리검사 전문의가 여러명으로 일관성을 보장 할 수 없다는 점을 생각 할 수 있다.

결과적으로 작은 침샘 조직검사가 쇼그렌 증후군의 진단에 있어서 매우 중요한 수단이지만 나머지 두 가지 진단기준보다 침습적인 방법이고 민감도가 높지 않기 때문에 가장 마지막에 시행하는 것이 옳을 것으로 생각된다. 위음성율은 20~40%까지 보고가 되고 심지어 건강한 성인에서도 약 10%정도는 양성으로 나오기도 한다.¹⁵⁾ 또한 건조증과는 관계가 없는 중증 근무력증이나 타석증, 다른 자가면역질환을 앓고 있는 환자들에서도 작은 침샘 조직검사가 양성을 보이기도 한다.¹⁶⁾ 또한 흡연을 하는 쇼그렌 환자에게서는 국소점수가 1이상으로 나오지 않기도 한다.¹⁷⁾ 병리조직검사 결과의 재현성이 문제가 될 때도 있는데 한 연구에서는 두 번째로 시행한 병리조직검사의 결과가 첫 번째 진단과 다른 경우가 60건중 32건(53%)에 달하기도 하였다.¹⁸⁾

쇼그렌 증후군의 확진을 위하여 이비인후과에 의뢰된 환자들 중 가장 많이 호소하는 증상은 구강건조 증상이었다(Table 1). 다른 문헌을 참고해보면 구강건조로 인한 일상생활의 어려움(78.5%), 약을 삼키는데 어려움(65.2%), 구강 및 목 점막의 균열감(56.8%) 건조로 인해 음식물이 들러붙음(50.7%), 고형식을 삼키는데 문제(49.3%), 음식을 씹거나 삼키는데 문제(44.6%), 잠을 자는데 구강 건조감으로 방해됨(35.4%) 체중감소(33%) 등이 있었다.¹⁹⁾ 일반적인 침 분비의 감소는 단독으로 나타나는 경우도 있지만 구강증상과 더불어 전신적인 증상을 동반하기도 하기 때문에 반드시 다른 질환을 감별해야 한다. 구강건조 증상은 만성적인 침 분비 기능의 저하가 주원인이기는 하나 반드시 침 분비의 감소가 구강건조의 정도나 환자의 증상체감과 반드시 일치하지 않는다는 특성이 있다.²⁰⁾ 하지만 이비인후과에서 위의 항목들에 대한 증상을 0~10점으로 단계화(0 : 증상 없음, 10 : 가장 심한 증상) 하여 환자를 대상으로 설문형식을 만들어 처음 평가한다면 좀더 구체적이고 체계적인 증상에 대한 평가가

선행 될 수 있고 이에 따른 치료 및 증상의 예후를 예측할 수 있는 연구가 추가적으로 진행될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 이비인후과에 의뢰된 제한된 환자만을 대상으로 하여 모집단이 41명으로 적었기 때문에 연구의 한계가 있을 수 있었다고 생각이 되며 이비인후과에 구강건조를 주소로 초진으로 오는 환자를 대상으로 위의 설문 형식을 적용하면 쇼그렌 증후군의 초진과 진단을 이비인후과에서도 가능할 것이라 생각된다.

요약하면 작은 침샘 조직검사가 새로운 미국 류마티스 학회 진단기준에 비추어 쇼그렌 증후군의 진단에 있어 민감도는 높지 않으나 상대적으로 특이도가 높은 검사이므로 확진의 필요가 있는 환자들에게서는 반드시 시행해야 하는 좋은 검사 도구라 생각된다.

중심 단어 : 쇼그렌 증후군 · 작은 침샘 조직검사.

REFERENCES

- 1) Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. *Sjögren's syndrome, the old and the new. Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26(1):105-17.
- 2) Guerrier T, Le Pottier L, Devauchelle V, Pers J-O, Jamin C, Youinou P. *Role of toll-like receptors in primary Sjögren's syndrome with a special emphasis on B-cell maturation within exocrine tissues. J Autoimmun* 2012;39(1):69-76.
- 3) Binard A, Devauchelle-Pensec V, Fautrel B, Jousse S, Youinou P, Saraux A. *Epidemiology of Sjögren's syndrome: where are we now? Clin Exp Rheumatol* 2007;25:1-4.
- 4) Fox RI. *Sjögren's syndrome. Lancet* 2005;366(9482):321-31.
- 5) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, 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(6):554-8.
- 6) Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. *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* 2012;64(4):475-87.
- 7) Chisholm DM, Mason DK. *Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. J Clin Pathol* 1968;21(5):656-60.
- 8) Paschides C, Kitsios G, Karakostas K, Psillas C, Moutsopoulos H. *Evaluation of tear break-up time, Schirmer's-I test and rose bengal staining as confirmatory tests for keratoconjunctivitis sicca. Clin Exp Rheumatol* 1988;7(2):155-7.
- 9) Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. *The European community study group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis* 1994;53(10):637-47.
- 10) Kassan SS, Moutsopoulos HM. *Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med* 2004;164(12):1275-84.
- 11) Geerling G, Raus P, Murube J. *Minor salivary gland transplantation. Dev Ophthalmol* 2008;41:243-54.
- 12) Sapiro SM, Eisenberg E. *Sjögren's syndrome (sicca complex). Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;45(4):591-9.
- 13) Alsaad K, Lee TC, McCartan B. *An anatomical study of the cutaneous branches of the mental nerve. Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32(3):325-33.
- 14) Meskin LH, Bernard B, Warwick WJ. *Biopsy of the labial mucous salivary glands in cystic fibrosis. JAMA* 1964;188(1):82-3.
- 15) Soto-Rojas AE, Kraus A. *The oral side of Sjögren syndrome. diagnosis and treatment. a review. Arch Med Res* 2002;33(2):95-106.
- 16) Vitali C, Tavoni A, Simi U, Marchetti G, Vigorito P, d'Ascanio A, et al. *Parotid sialography and minor salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. A comparative study of 84 patients. J Rheumatol* 1988;15(2):262-7.
- 17) Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L, Kirtava Z, Larsson Å, 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(1):54-60.
- 18) Vivino FB, Gala I, Hermann GA. *Change in final diagnosis on second evaluation of labial minor salivary gland biopsies. J Rheumatol* 2002;29(5):938-44.
- 19) Cooperstein E, Gilbert J, Epstein JB, Dietrich MS, Bond SM, Ridner SH, et al. *Vanderbilt head and neck symptom survey version 2.0: report of the development and initial testing of a subscale for assessment of oral health. Head Neck* 2012;34(6):797-804.
- 20) Fox PC, Busch KA, Baum BJ. *Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. J Am Dent Assoc* 1987;115(4):581-4.
- 21) Chu HR. *Surgical anatomy of the oral cavity. J Clinical Otolaryngol* 2003;14(1):3-9.