

Submitted: 05.11.2012

Accepted: 22.11.2012

## Przydatność ultrasonografii w diagnostyce zespołu Sjögrena

### The usefulness of ultrasound in the diagnostics of Sjögren's syndrome

Fadhil Saied<sup>1</sup>, Monika Włodkowska-Korytkowska<sup>1,2</sup>, Maria Maślińska<sup>3</sup>,  
Brygida Kwiatkowska<sup>3</sup>, Wojciech Kunisz<sup>1</sup>, Patrycja Smorawińska<sup>1</sup>,  
Iwona Sudot-Szopińska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Radiologii, Instytut Reumatologii, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Klinika Wczesnych Zapaleń Stawów, Instytut Reumatologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Lek. med. Monika Włodkowska-Korytkowska, Zakład Radiologii, Instytut Reumatologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: wasnuda@gmail.com, tel.: 608 048 999

#### Słowa kluczowe

zespół Sjögrena,  
ultrasonografia  
głównych gruczołów  
ślinowych, ślinianka  
podżuchwowa,  
ślinianka przyuszna,  
ultrasonografia

#### Streszczenie

Zespół Sjögrena jest autoimmunologiczną egzokrynopatią, manifestującą się objawami suchości oka i jamy ustnej, składającymi się na tzw. zespół suchości (kserostomia i kseroftalmia). Można wyróżnić dwie postaci choroby: pierwotny zespół Sjögrena, zajmujący głównie gruczoły ślinowe, oraz wtórny zespół Sjögrena, z towarzyszącymi innymi chorobami autoimmunologicznymi, tj. reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem układowym rumieniowym czy twardziną układową. Rozpoznanie choroby opiera się na kryteriach klasyfikacyjnych opracowanych w 2002 roku przez grupę naukowców z Ameryki i Europy (American-European Consensus Group), które bazują na badaniach przedmiotowych i podmiotowych, serologicznych, histopatologicznych i radiologicznych. Większość tych badań wykazuje pewne ograniczenia, takie jak inwazyjność, wysoki koszt czy mała dostępność. Ostatnie prace wskazują, że obiecującą metodą w diagnostyce choroby jest badanie ultrasonograficzne głównych gruczołów ślinowych: ślinianek podżuchwowych i przyusznych. Jest to badanie dostępne, stosunkowo niedrogie, wykazujące wysoką czułość i swoistość, na poziomie porównywalnym do konwencjonalnych metod stosowanych w rozpoznawaniu tej choroby, tj. biopsji gruczołów ślinowych mniejszych, sialografii i scyntygrafii, i przewyższającym sialometrię i test Schirmera. Dodatkowo koreluje z wynikami rezonansu magnetycznego. Wielu autorów postuluje zatem włączenie badania ultrasonograficznego do kryteriów klasyfikacyjnych zespołu Sjögrena. Celem pracy jest przedstawienie możliwości diagnostycznych badania ultrasonograficznego w rozpoznawaniu zespołu Sjögrena, z uwzględnieniem dotychczas stosowanych ultrasonograficznych systemów klasyfikacyjnych, opierających się na badaniu w skali szarości, w opcji dopplerowskiej oraz z zastosowaniem środków kontrastujących. Najnowsze badania potwierdzają, że najcenniejszym diagnostycznym kryterium w rozpoznawaniu zespołu Sjögrena jest niejednorodność miększu gruczołów. Wynik badania w dużej mierze zależy od doświadczenia badającego.

**Key words**

Sjögren's syndrome, ultrasound examination of the main salivary glands, submandibular gland, parotid gland, ultrasound

**Abstract**

Sjögren's syndrome is an autoimmune exocrinopathy which manifests itself with dryness of the eyes and the oral cavity. These symptoms comprise a so-called sicca syndrome (xerostomia and xerophthalmia). Two forms of this disease may be distinguished: primary Sjögren's syndrome which affects salivary glands and secondary Sjögren's syndrome with other autoimmune diseases present such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus or systemic scleroderma. The diagnosis is based on the classification criteria established in 2002 by a group of American and European scientists (American-European Consensus Group), which involve the interview and physical examination as well as serological, histopathological and radiological tests. Most of these examinations show some limitations such as invasiveness, expensiveness or limited accessibility. The latest research suggests that ultrasound examination may appear promising in the diagnostics of the main salivary glands: submandibular and parotid glands. It is an accessible and relatively cheap examination with high sensitivity and specificity values which are comparable to those obtained via conventional means used in the diagnostics of this disease, i.e. biopsy of the minor salivary glands, sialography and scintigraphy, as well as superior to those obtained in sialometry and Schirmer's test. Additionally, ultrasonography correlates with the results of magnetic resonance imaging. Therefore, a number of authors claim that US examination should be included in the classification criteria of Sjögren's syndrome. The aim of this article is to present the diagnostic capacity of the US examination in Sjögren's syndrome using the current ultrasound classification systems based on the grey-scale, Doppler and contrast-enhanced examinations. The latest research confirms that the most valuable diagnostic criterion in Sjögren's syndrome is the heterogeneity of the glandular parenchyma. The outcome of the examination greatly depends on the examiner's experience.

Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi z 2002 roku podstawowymi badaniami w diagnostyce zespołu Sjögrena (*Sjögren syndrome*, SS) są wywiad, badanie przedmiotowe oraz badania serologiczne, radiologiczne i histopatologiczne, w tym: test Schirmera, sialometria, sialografia, biopsja gruczołów ślinowych mniejszych oraz scyntygrafia<sup>(1)</sup>. Do badań dodatkowych przeprowadzanych u pacjentów z SS należą: tomografia komputerowa, sialochemia, tomografia rezonansu magnetycznego, sialografia rezonansu magnetycznego, tomografia komputerowa. Wszystkie wymienione badania wykazują ograniczenia, stąd poszukuje się kolejnych rozwiązań diagnostycznych. Duże nadzieje związane są z badaniem ultrasonograficznym (USG).

Pierwsze próby zastosowania ultrasonografii w diagnostyce zmian zapalnych ślinianek w przebiegu SS podejmowano już w latach 80., a ich pionierami byli Bradus i wsp.<sup>(2-4)</sup> Od tego czasu dokonał się ogromny postęp technologiczny ultrasonografii, wynikający między innymi z wprowadzenia głowic o wysokich częstotliwościach (do 18 MHz, a nawet 50 MHz), opcji obrazowania harmonicznego i skrzyżowanymi wiązkami, doskonalenia opcji dopplerowskich, zwłaszcza doplera mocy, istotnego w diagnostyce chorób reumatycznych. Prace publikowane w ostatnich latach potwierdzają poprawę wartości diagnostycznej ultrasonografii – na przykład pozwala obrazować nerwy obwodowe o średnicy nieprzekraczającej 1 mm<sup>(5,6)</sup>, kompleksy torebkowo-więzadłowe stawów<sup>(7)</sup>, poznawać patogenezę chorób, w tym reumatycznych<sup>(8)</sup>. Dlatego też o ile w pierwszych pracach dotyczących diagnostyki SS miejsce USG było drugorzędne względem podstawowych wtedy badań, jakimi były sialografia i biopsja gruczołów ślinowych<sup>(3,4,9-12)</sup>, o tyle obecnie postuluje się włączenie USG do kryteriów diagnostycznych zespołu Sjögrena.

According to the classification criteria from 2002, the basic examinations performed in the diagnostics of the Sjögren's syndrome (SS) constitute: interview, physical examination as well as serological, radiological and histopathological tests including Schirmer's test, sialometry, sialography, biopsy of the minor salivary glands and scintigraphy<sup>(1)</sup>. Supplementary examinations conducted in patients suffering from SS encompass: computed tomography, sialochemistry, magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography. All the listed methods show some limitations and therefore, other diagnostic solutions are sought for. Ultrasound examination (US) is a highly promising method.

The first attempts to use ultrasonography for the diagnosis of inflammatory changes of the salivary glands in the course of SS were made in the 1980s and their pioneers were Bradus *et al.*<sup>(2-4)</sup> Since then, we have observed an extraordinary technological progress in the field of ultrasonography, which resulted from, among others, the introduction of high frequency transducers (up to 18, and even 50 MHz), options of harmonic and cross-beam imaging as well as the perfection of Doppler technique, in particular the power Doppler, which is significant in rheumatic diseases. The recent publications attest to the improvement of the diagnostic value of ultrasonography. For instance, it allows for the visualization of the peripheral nerves with the diameter not greater than 1 mm<sup>(5,6)</sup> or capsular ligamentous complexes of the joints<sup>(7)</sup> as well as it enables to explore the pathogenesis of diseases, including the rheumatic ones<sup>(8)</sup>. Whereas in the first studies concerning SS diagnostics, US was secondary to the examinations considered basic at that time, such as sialography and biopsy of the salivary glands<sup>(3,4,9-12)</sup>, currently, it is postulated that US examination should be included in the diagnostic criteria of Sjögren's syndrome.

Pierwsze badania USG w diagnostyce SS zostały przeprowadzone na ograniczonej liczbie pacjentów<sup>(3,4,9-11)</sup>. Jednak już wówczas wykazano, że najczulszym wykładnikiem zajęcia gruczołów w SS jest niejednorodność mięszu, co potwierdzano w kolejnych latach<sup>(3,11,13-16)</sup>. Różni autorzy proponowali odmienne sposoby oceny niejednorodności mięszu ślinianek. Niektórzy wykorzystywali wskaźnik niejednorodności mięszu jako pojedynczy wykładnik zajęcia ślinianek w SS, inni uwzględniali dodatkowe elementy, takie jak echogeniczność mięszu (w odniesieniu do echogeniczności mięszu tarczycy bądź otaczających mięśni), objętość ślinianek, ich maksymalne wymiary, widoczność tylnej granicy, obecność obszarów o podwyższonej lub obniżonej echogeniczności czy liniowych zagęszczeń z następowym cieniem lub bez cienia, wreszcie obecność prawidłowych bądź patologicznych węzłów chłonnych wewnątrz-/zewnątrzgruczołowych z/lub bez widocznej echogenicznej wnęki<sup>(11,14)</sup>. Niektórzy oceniali wyłącznie gruczoły podżuchwowe bądź przyuszne, inni badający analizowali wszystkie ślinianki. Tak różnorodna metodyka oceny gruczołów zaowocowała w literaturze mnogością klasyfikacji i szerokim zakresem uzyskanych wartości wskaźników czułości i swoistości.

W pierwszych pracach, publikowanych w latach 90., wartość diagnostyczna USG była wysoka: w badaniach Kawamury i wsp.<sup>(10)</sup> czułość USG wyniosła 88%, a w pracy De Vity i wsp.<sup>(11)</sup> – 88,8% (swoistość 84,6%). Wyniki badań kolejnych autorów weryfikowały te dane. Ostatecznie przegląd piśmiennictwa pokazuje, że czułość USG w diagnostyce zajęcia ślinianek w SS mieści się w zakresie 43–90%, zaś swoistość – 84–100%<sup>(2,9-15,17-20)</sup>. Tak duża rozbieżność wyników badania USG w diagnostyce SS uzyskana na przestrzeni ostatnich 20 lat może wynikać z:

- modyfikacji stosowanych kryteriów klasyfikacji klinicznych;
- różnorodności analizowanych parametrów ultrasonograficznych ślinianek;
- rozwoju technologicznego aparatury do badań USG, w tym pojawienia się głowic o wyższej częstotliwości i techniki power Doppler.

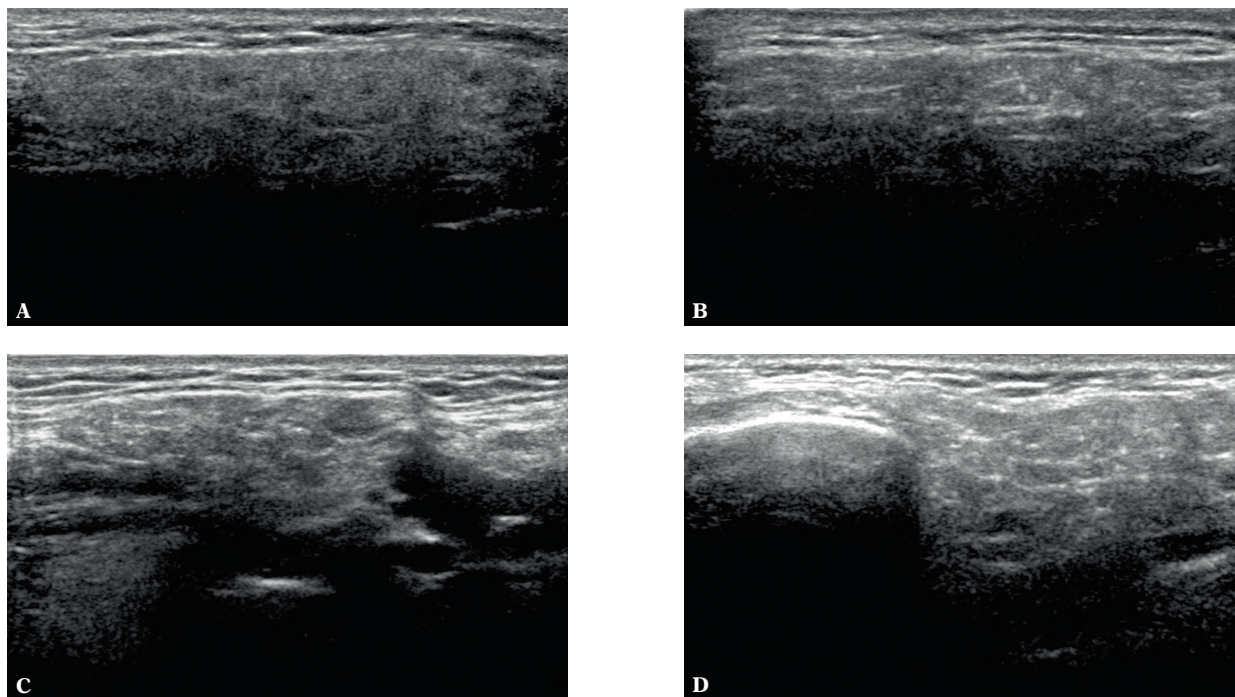
Ponadto odmienne wartości czułości USG uzyskano dla ślinianek podżuchwowych i przyusznych. Rozbieżności te mogły wynikać z różnych własności akustycznych tkanek otaczających te dwa gruczoły, z innej ich dostępności i, niewykluczone, z odmiennej budowy histopatologicznej: surowiczej – w przypadku ślinianki przyusznej i mieszanej, surowiczo-śluzowej – w przypadku ślinianki podżuchwowej<sup>(10,14)</sup>. Przykładowo we wczesnych pracach z lat 90. wskazywano na problemy w określeniu wielkości gruczołu przyusznego, ze względu na słabo widoczne jego granice na tle otaczających tkanek<sup>(10)</sup>. Zmiany chorobowe częściej stwierdzano w śliniankach podżuchwowych, co korespondowało z zaburzeniami ich czynności (mniejsze gromadzenie nadtechnecjanu <sup>99m</sup>technetu w porównaniu z śliniankami przyusznymi w badaniu scyntygraficznym)<sup>(10)</sup>. Również inni autorzy w badaniach autopsyjnych potwierdzili częstsze zajęcie gruczołu podżuchwowego w SS<sup>(10,14)</sup>.

The first US examinations in the diagnostics of SS were performed in a limited number of patients<sup>(3,4,9-11)</sup>. Nevertheless, they showed that the most sensitive indicator of glandular involvement in SS was the heterogeneity of the parenchyma, which was confirmed in subsequent years<sup>(3,11,13-16)</sup>. Different authors proposed various methods with the aim to evaluate the parenchymal heterogeneity of the salivary glands. Some of them considered the parenchymal heterogeneity to be a single indicator of salivary gland involvement in SS. Others included additional elements such as echogenicity of the parenchyma (in relation to the echogenicity of the thyroid parenchyma or surrounding muscles), the volume of the salivary glands, their maximum dimensions, the visibility of the posterior boundary, the presence of the areas of increased or decreased echogenicity, linear thickening with or without the consequential shadowing and, finally, the presence of normal or pathological intraglandular/extraglandular lymph nodes with or without visible echogenic hilus<sup>(11,14)</sup>. Some authors evaluated solely the submandibular or parotid glands, others analyzed all salivary glands. Such diverse methods of the gland evaluation resulted in a multitude of classifications and a broad scope of obtained sensitivity and specificity values.

In the first studies published in 1990s, the diagnostic value of ultrasonography was high: in the research of Kawamura *et al.*<sup>(10)</sup>, the sensitivity of the US was 88% and in the study of De Vita *et al.*<sup>(11)</sup> – 88.8% (specificity – 84.6%). The results obtained by other authors verified these data. Based on the literature, the sensitivity of the US examination in the diagnostics of the salivary gland involvement in SS, ranges between 43–90% and the specificity – 84–100%<sup>(2,9-15,17-20)</sup>. Such great discrepancies of the US results in the SS diagnostics obtained in the last 20 years may result from:

- the modification of the criteria used in the clinical classifications;
- the diversity of the analyzed ultrasound parameters of the salivary glands;
- the technological development of the US apparatus, including the appearance of high frequency transducers and power Doppler technique.

Furthermore, different US sensitivity values were obtained for submandibular and parotid glands. The discrepancies may have resulted from various acoustic properties of the tissues surrounding these two glands, their different accessibility and dissimilar histopathological structures: serous structure of the parotid gland and mixed, seromucous structure of the submandibular gland<sup>(10,14)</sup>. For instance, in the early papers of 1990s, the authors reported certain problems in determining the parotid gland size due to poorly visible boundaries on the background of the surrounding tissues<sup>(10)</sup>. Pathological changes were more frequently detected in the submandibular glands, which corresponded to their function disorders (lesser accumulation of pertechnetium-99m as compared with the parotid glands in scintigraphy)<sup>(10)</sup>. In the autopsy examinations, other authors also confirmed the fact that submandibular gland was more frequently affected in SS<sup>(10,14)</sup>.



**Ryc. 1.** Badanie ultrasonograficzne ślinianek przyusznych (A, B) i podżuchwowych (C, D) u pacjentów z SS. Widoczne hipoechogeniczne obszary przypominające obraz plastra miodu, również hipoechogeniczne obszary, linie bądź plamki otoczone hiperechogenicznymi liniami i plamkami przypominającymi obraz siateczkowaty, obniżona echogeniczność, zatarte granice gruczołów

**Fig. 1.** Parotid (A, B) and submandibular gland (C, D) ultrasound in patients with SS. The image presents hypoechoic areas resembling a honeycomb, hypoechoic areas, lines or spots surrounded by hyperechoic lines and spots resembling a reticular image, decreased echogenicity and indistinct glandular boundaries

Jak wspomniano – w odniesieniu do badania w skali szarości – wiodącym kryterium diagnostycznym wydaje się niejednorodność mięszu gruczołów ślinowych<sup>(2,11,14,15,18,21,22)</sup>. Opisywana w literaturze niejednorodność oznacza: hipoechogeniczne obszary, linie lub plamki albo hipoechogeniczne obszary otoczone hiperechogenicznymi liniami i/lub plamkami przypominającymi obraz siateczkowaty bądź plastra miodu<sup>(4,9,11–13,15–17,22–24)</sup> (ryc. 1). Najwyższe wartości wskaźników czułości i swoistości (90,0% i 95,1%) dla tego parametru uzyskali Milic i wsp. w 2010 roku<sup>(19)</sup>. Stosując 12-stopniową skalę, wykazali, że ten element obrazu USG, jako pojedynczy parametr, pozwala na rozpoznanie zmienionych chorobowo ślinianek. W materiale Wernickego i wsp.<sup>(14)</sup> czułość i swoistość USG przy zastosowaniu kryterium niejednorodności mięszu stwierdzonej przynajmniej w dwóch głównych gruczołach ślinowych wyniosły odpowiednio 63,1% i 96,1%. Salaffi i wsp.<sup>(21)</sup>, oceniając mięsz gruczołów według 16-punktowej skali, uzyskali nieco większą czułość (75,3%), ale mniejszą swoistość (83,5%). Znaczenie kryterium niejednorodności mięszu ślinianek w diagnostyce SS potwierdziły także badania rezonansu magnetycznego<sup>(16,19,22,25)</sup>.

Kilku autorów wykazało ponadto, że wartość diagnostyczna parametru niejednorodności mięszu zależy od typu SS. Charakterystyczne dla pierwotnego SS jest ewidentne zaburzenie jednorodności mięszu<sup>(11,13–16)</sup>. Miernego stopnia zaburzenie jednorodności mięszu nie wyklucza pierwotnego SS, szczególnie w przypadku pozytywnych wyników sialografii i badania histopatologicznego<sup>(15)</sup>.

As has already been mentioned – in connection with the grey-scale examination – the heterogeneity of the salivary parenchyma seems to be the main diagnostic criterion<sup>(2,11,14,15,18,21,22)</sup>. The heterogeneity described in the literature means: hypoechoic areas, lines or spots or hypoechoic areas surrounded by hyperechoic lines and/or spots resembling a reticular or honeycomb image<sup>(4,9,11–13,15–17,22–24)</sup> (fig. 1). The highest values of sensitivity and specificity (90.0% and 95.1%) for this parameter were obtained by Milic *et al.* in 2010<sup>(19)</sup>. With the use of a 12-degree scale, they proved that this element of the US image, as a single parameter, allows for the diagnosis of the affected salivary glands. In the material of Wernicke *et al.*<sup>(14)</sup> the sensitivity and specificity of ultrasonography with the parenchymal heterogeneity observed in at least two main salivary glands, constituted 63.1% and 96.1% respectively. Salaffi *et al.*<sup>(21)</sup>, when assessing the glandular parenchyma according to a 16-degree scale, obtained slightly higher sensitivity (75.3%), but lower specificity (83.5%) values. The significance of the parenchymal heterogeneity of the salivary glands in the SS diagnostics was also confirmed in magnetic resonance imaging<sup>(16,19,22,25)</sup>.

What is more, several authors demonstrated that the diagnostic value of the parenchymal heterogeneity factor was dependent on the type of SS. The evident disturbance in the homogeneity of the parenchyma is typical of primary SS<sup>(11,13–16)</sup>. However, the average disturbance in parenchymal homogeneity does not exclude primary SS, particularly in the case of positive results of sialography and

Z kolei dyskretne zmiany echogeniczności mięszu obserwowano u pacjentów z „zespołem suchości”, z wtórnym SS oraz u osób zdrowych<sup>(11,19)</sup>. Niewielkiego stopnia zaburzenie jednorodności mięszu występowało również w jednostronnym zakażeniu bakteryjnym ślinianki, w przebiegu procesu rozrostowego (przy czym należy pamiętać, że zmiany typowe dla SS są obustronne i zajmują ślinianki podżuchwowe oraz przyuszne) oraz wynikało z obecności krwiaka<sup>(19,22)</sup>. Ponadto zmiany w śliniankach wymagają różnicowania z infekcjami wirusowymi, HIV, przewlekłym zapaleniem ślinianek i sarkoidozą<sup>(15,21)</sup>. Wreszcie niejednorodność mięszu ślinianek przyusznych była jedyną nieprawidłowością w obrazie USG pozwalającą na odróżnienie osób z pierwotnym SS od pacjentów z zespołem suchości bez potwierdzonego SS<sup>(9)</sup>. Co więcej, Kawamura i Ariji wykazali, że stopień niejednorodności mięszu koreluje z zaawansowaniem zmian w sialografii<sup>(9,10,21)</sup>, zaś Shimizu i wsp.<sup>(24)</sup> zaproponowali skalę zaburzeń jednorodności (niejednorodność ewidentna, miernego stopnia i brak niejednorodności) korelującą ze stopniem zaburzeń czynności gruczołów w sialografii.

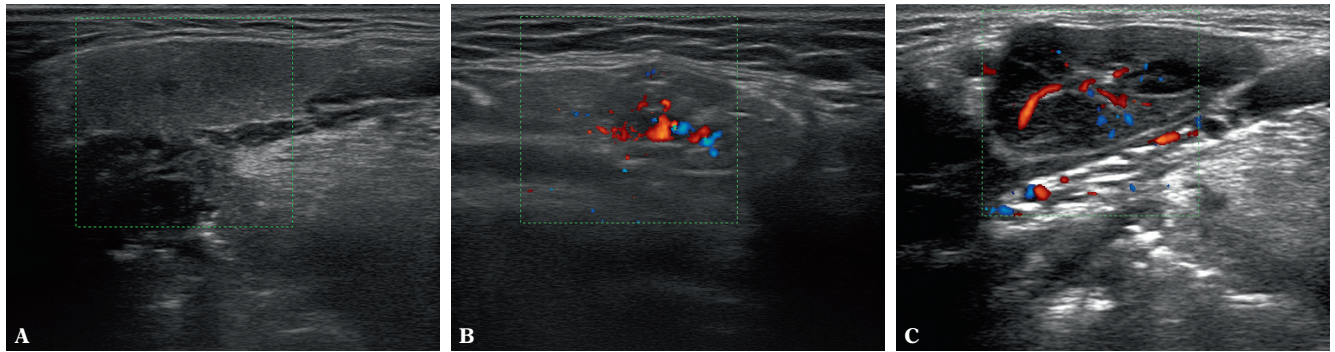
Poza niejednorodnością mięszu zaproponowano szereg systemów punktowej oceny ślinianek, uwzględniających inne elementy obrazu USG. Nie pozwoliły one jednak na uzyskanie istotnie lepszych wskaźników czułości i swoistości od otrzymanych w 2010 roku przez Milic i wsp.<sup>(19)</sup> – odpowiednio 95,1% i 90,0%<sup>(11,13,14,19,20,22,24,25)</sup>. Dla przykładu w badaniu Hočevar i wsp.<sup>(18)</sup> analizujących kilka różnych zmiennych ujętych w 48-punktowej skali, m.in. echogeniczność, jednorodność mięszu, obecność obszarów hipo- i hiperechogenicznych, widoczności tylnej granicy gruczołu, czułość i swoistość USG wyniosły odpowiednio 58,8% i 98,7%. Milic i wsp. w 2009 roku<sup>(2)</sup> zastosowali podobny system punktowy, uzyskując czułość i swoistość odpowiednio 87,1% i 90,8%. Z kolei zaproponowany przez Ariji i wsp.<sup>(9)</sup> system oceny ilościowej zmian morfologicznych ślinianek (pomimo dobrych wyników) okazał się nierealny do zastosowania w praktyce klinicznej (czułość 89,9%, swoistość 93,6%)<sup>(14,20,25)</sup>.

Kolejnym etapem w badaniach USG ślinianek było wprowadzenie badania dopplerowskiego do oceny unaczynienia mięszu i zmian patologicznych. U pacjentów z potwierdzonym SS, u których w USG stwierdzono niejednorodny miąższ ślinianek, wykazano zwiększone unaczynienie, w odróżnieniu od pacjentów z SS z prawidłowym, jednorodnym pod względem echogeniczności obrazem ślinianek oraz od osób zdrowych<sup>(26)</sup> (ryc. 2). Dodatkowo analiza spektrum przepływu krwi w tętnicach szyjnej zewnętrznej i twarzowej przed i po stymulacji sokiem z cytryny wykazała istotne statystycznie różnice parametrów przepływu i wzmożone unaczynienie mięszu ślinianek jedynie w grupie osób chorych na SS w stopniu umiarkowanym. Istotnie statystycznych różnic nie zauważono w całej grupie osób chorych na SS<sup>(23)</sup>. Ponadto nieprawidłowości parametrów przepływu krwi mierzone w tętnicy twarzowej wykazały ścisłą korelację ze stopniem uszkodzenia gruczołów podżuchwowych, tym samym z zaburzeniami funkcji wydzielniczej gruczołów w SS i z pogorszeniem unaczynienia. Obniżenie wskaźnika pulsacji i oporu w tętnicy twarzowej

histopathological tests<sup>(15)</sup>. Discrete changes of parenchymal echogenicity, on the other hand, were observed in patients with “sicca syndrome”, secondary SS as well as in healthy persons<sup>(11,19)</sup>. The slight disturbance in the homogeneity of the parenchyma also resulted from a hematoma or occurred in unilateral bacterial infections of the salivary gland, in the course of a proliferative process (one should remember that the changes typical of SS are bilateral and affect both submandibular and parotid glands)<sup>(19,22)</sup>. Moreover, changes in the salivary glands require the differentiation from viral infections, HIV, chronic sialadenitis and sarcoidosis<sup>(15,21)</sup>. Finally, the parenchymal heterogeneity of the parotid glands was the only anomaly in the US image which enabled the differentiation between persons with primary SS and patients with sicca syndrome but without confirmed SS<sup>(9)</sup>. What is more, Kawamura and Ariji demonstrated that the degree of parenchymal heterogeneity correlates with advanced changes in sialography<sup>(9,10,21)</sup> and Shimizu *et al.*<sup>(24)</sup> proposed a scale of homogeneity disturbances (evident heterogeneity, heterogeneity of average degree and lack of heterogeneity) which correlates with the degree of function disorders of the glands in sialography.

Apart from the heterogeneity of the parenchyma, a range of scoring systems for evaluating the salivary glands was proposed, which included other elements of the US image. However, the values of sensitivity and specificity obtained this way were not significantly better than those obtained in 2010 by Milic *et al.*<sup>(19)</sup>, i.e. 95.1% and 90.0% respectively<sup>(11,13,14,19,20,22,24,25)</sup>. For example, in the study of Hočevar *et al.*<sup>(18)</sup>, who analyzed several variables in a 48-point scale, the sensitivity and specificity of the US examination constituted 58.8% and 98.7% respectively. The variables analyzed comprised: echogenicity, parenchymal homogeneity, presence of hypo- and hyperechoic areas and visibility of the posterior boundary of the gland. In 2009, Milic *et al.*<sup>(2)</sup> adopted a similar scoring system and obtained the sensitivity and specificity of 87.1% and 90.8% respectively. The system proposed by Ariji *et al.*<sup>(9)</sup>, on the other hand, which consisted in a quantitative evaluation of morphological changes in the salivary glands, occurred to be unfeasible in clinical practice (despite good results: sensitivity 89.9%, specificity 93.6%)<sup>(14,20,25)</sup>.

Another step in the US examination of the salivary glands was the introduction of Doppler technique to assess the vascularization of the parenchyma and pathological changes. The patients with confirmed SS, in whom heterogeneous parenchyma of the salivary glands was observed, presented increased vascularization. This contrasted the situation in the patients suffering from SS with normal, homogeneous image (with respect to the echogenicity) of the salivary glands as well as in healthy persons<sup>(26)</sup> (fig. 2). In addition, the spectrum analysis of blood flow in the external carotid artery and the facial artery, prior to and after the stimulation by lemon juice, demonstrated statistically significant differences between the flow parameters and increased vascularization within the parenchyma only in a group of patients suffering from mild SS. There were no statistically significant changes in the whole group of



**Ryc. 2.** Badanie dopplerowskie ślinianek podżuchwowych: **A.** prawidłowa ślinianka o prawidłowym wzorcu unaczynienia; **B, C.** ślinianka u pacjenta z SS o wzmożonym unaczynieniu, niejednorodnej echogeniczności, z hipoechogenicznymi obszarami i hiperechogenicznymi linijnymi echami

**Fig. 2.** Salivary glands in Doppler examination: **A.** normal salivary gland with appropriate vascularization; **B, C.** salivary gland in a patient suffering from SS with increased vascularization, heterogeneous echogenicity, with hypoechoic areas and hyperechoic linear echoes

oraz zaburzenie przepływu w odpowiedzi na stymulację jest prawdopodobnie wynikiem wydzielania silnych wazodylatorów, co objawia się silnym przekrwieniem gruczołów w SS<sup>(27)</sup>. Dalsza analiza parametrów przepływu krwi może stać się użyteczna do oceny stopnia zaawansowania choroby, aczkolwiek otrzymane wyniki nie są istotnie lepsze od dotychczasowych. Podobnie badania wzmocnienia kontrastowego po zastosowaniu środka kontrastującego SonoVue, przeprowadzone przez Giuseppettiego i wsp.<sup>(28)</sup>, nie przyniosły oczekiwanych efektów. Czulość i swoistość wyniosły odpowiednio 87,5% i 85%.

Wreszcie wiele prac poświęcono analizie wielkości gruczołów ślinowych w przebiegu SS. Według danych literaturowych objętość ślinianek u osób zdrowych nie zależy od wieku, powierzchni ciała ani masy ciała<sup>(14)</sup>. W przebiegu SS obserwuje się zmianę wielkości ślinianek, aczkolwiek nie ma w tym względzie zgodności. Milic i wsp.<sup>(19)</sup> wykazali, że u pacjentów z objawami suchości częściej niż w grupie kontrolnej osób zdrowych występują powiększenie ślinianek przyszysznych, ewidentna niejednorodność mięszu i podwyższenie echogeniczności ślinianek podżuchwowych. W innej pracy<sup>(10)</sup> stwierdzono zmniejszenie gruczołów u pacjentów z SS w porównaniu z grupą kontrolną, ponadto ślinianki o niejednorodnej echostrukturze były mniejsze w porównaniu z gruczołami o strukturze jednorodnej. Kolejne doniesienia wskazują, iż u pacjentów z pierwotnym i wtórnym SS dochodzi do zmniejszenia objętości ślinianki podżuchwowej, przy zachowaniu wielkości ślinianki przyszysznej<sup>(1,11,14)</sup>. Średnia objętość gruczołu podżuchwowego u kobiet z SS była mniejsza niż w grupie kontrolnej, odpowiednio z pierwotnym SS i wtórnym SS o 33% i 40%. Z kolei u mężczyzn z pierwotnym SS objętość była mniejsza o 28% (brak danych dotyczących wtórnego SS ze względu na małą grupę pacjentów). Dane literaturowe wskazują, że przy uwzględnieniu oceny wielkości gruczołów czulość i swoistość USG dla grupy kobiet z pierwotnym i wtórnym SS wynoszą odpowiednio 48% i 93%, a pozytywna i negatywna wartość przewidywania – 77% i 80%<sup>(14)</sup>.

Kontrowersje budzi miejsce badania USG we wczesnej diagnostyce SS. Przedstawione powyżej zmiany wielkości

the SS patients<sup>(23)</sup>. Additionally, the abnormalities of flow parameters of the facial artery were strictly correlated with the degree of damage of the submandibular glands and thus decreased secretory function in the course of SS and the diminished vascularization. The decrease of the pulsatility and resistance of the facial artery as well as impaired blood flow in response to stimulation are probably caused by secreting strong vasodilators, which is manifested as intense glandular hyperemia in SS<sup>(27)</sup>. Further analysis of the flow parameters may prove useful in assessing the state of the disease, but the results are not significantly better than those obtained so far. Similar studies of the contrast enhancement with the use of SonoVue contrast agent, which were carried out by Giuseppetti *et al.*<sup>(28)</sup>, did not have the desired effects. The sensitivity and specificity constituted 87.5% and 85% respectively.

Finally, numerous studies have been devoted to the analysis of the size of the salivary glands in the course of SS. According to the data included in the references, the salivary gland volume in healthy persons does not depend on age, body surface or weight<sup>(14)</sup>. In the course of SS, a change in the size of the salivary glands is observed, but there is no uniform opinion concerning this issue. Milic *et al.*<sup>(19)</sup> demonstrated that the patients with dryness symptoms show the enlargement of parotid glands, evident parenchymal heterogeneity and increased echogenicity of the submandibular glands more frequently than the healthy persons of the control group. Another study<sup>(10)</sup> reports the decrease in the size of the glands in the patients with SS as compared with the control group. Moreover, the salivary glands with heterogeneous echostructure were smaller than those with homogeneous echostructure. Other reports indicate that the patients with primary or secondary SS undergo the reduction of the volume of the submandibular gland while the parotid gland remains unchanged<sup>(1,11,14)</sup>. The mean volume of the submandibular gland in the females suffering from SS was lower than in the control group by 33% and 40% in the case of primary and secondary SS respectively. In the males with primary SS, however, the volume was 28% lower (there are no data concerning secondary SS due to a limited number of patients). The literature data indicate that while evaluating the size of the glands in a group

ślinianek i echogeniczności mięszu dowodzą, iż u pacjentów z SS dochodzi do rozwoju zmian atroficznych<sup>(10)</sup>. W grupie chorych na pierwotny SS prawidłowy obraz ślinianek w badaniu USG stwierdzano u osób z czasem trwania choroby średnio 4,2 roku. Do zaburzenia echostruktury ślinianek dochodziło średnio po 7,8 roku od wystąpienia objawów. U pacjentów z wtórnym SS niejednorodną echostruktura ślinianek stwierdzono nieco później, po 8,6 roku trwania choroby<sup>(14)</sup>. Wskazywałoby to na fakt, że na wczesnym etapie SS cechy zajęcia gruczołów ślinowych mogą być niewidoczne w USG.

Inne wnioski co do możliwości wykrywania zmian w USG we wczesnym SS przedstawiają Hočevar i wsp.<sup>(18)</sup> Na podstawie stworzonej przez siebie skali diagnostyki SS autorzy dostrzegli pewne cechy ultrasonograficzne wskazujące na możliwość rozwinięcia się choroby u osób, u których nie stwierdzono SS na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych z 2002 roku. Do pierwszej grupy należały osoby płci żeńskiej, z kserostomią potwierdzoną w teście niestymulowanej produkcji śliny, z dodatnim wynikiem badania scyntygraficznego i pozytywnym testem ocznym. Nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-Ro i anti-La ani patologicznych zmian w materiale uzyskanym na drodze biopsji gruczołu ślinowego wargi dolnej. W drugiej grupie pacjenci zgłaszali obiektywne i subiektywne objawy suchości oczu, typowy był obraz histopatologiczny (*focus score* 2,9), natomiast nie potwierdzono SS w innych badaniach diagnostycznych<sup>(18)</sup>.

Generalnie uważa się, że USG jest dość czułym i specyficznym badaniem w diagnostyce pierwotnego SS, w odróżnieniu od wtórnego SS, w którym gruczoły są zajęte w mniejszym stopniu<sup>(11,14)</sup>. Nie ma jednak w tym względzie zgodności, czego przykładem są wymienione powyżej prace, jak również badania Wernickego i wsp.<sup>(14)</sup>, w których nieprawidłowe obrazy USG ślinianek z jednakową czułością obserwowano u pacjentów z pierwotnym i wtórnym SS. Zaobserwowano jednak, że u pacjentów z obrazem USG ślinianek wskazującym na pierwotny SS przebieg choroby był dłuższy, stężenie czynnika reumatoidalnego (RF) wyższe, częściej stwierdzano także nieprawidłowy wynik w badaniu scyntygraficznym i pozytywne wyniki biopsji<sup>(14)</sup>. Milic i wsp.<sup>(19)</sup> otrzymali podobne wyniki zgodności badania USG z wynikiem oceny histopatologicznej gruczołów ślinowych mniejszych, scyntygrafii i pomiarem poziomu stężenia przeciwciał ANA, dodatkowo stwierdzili leukopenię lub/i trombocytopenię. Nie wykazali korelacji między obecnym mianem RF, anti-Ro/SS-A i anti-La/SS-B a USG<sup>(19)</sup>. Z kolei Niemelä i wsp. nie potwierdzili korelacji między wynikiem badania histopatologicznego materiału uzyskanego z wargi a USG. Nie dowiedziono też związku między obecnością nieprawidłowych zmian w mięszu ślinianek w USG a objawami suchości oczu i ust, występowaniem objawów stawowych (artralgii, zapalenia), objawem Raynauda, włóknieniem płuc, zaburzeniami neurologicznymi<sup>(2,14,16,19,22)</sup>. Wysoką korelację stwierdzono natomiast pomiędzy stężeniem przeciwciał ANA i anti-Ro/SS-A i/lub anti-La/SS-B, które wykryto u 97% pacjentów z niejednorodnością mięszu ślinianek w badaniu USG. Taką korelację potwierdzają inni badacze<sup>(14,16-18,21,25)</sup>, poza Milic i wsp.<sup>(2,19)</sup>, którzy nie zaobserwowali związku

of women with primary and secondary SS, the sensitivity and specificity of the US examination constituted 48% and 93% respectively and the positive and negative predictive values were 77% and 80%<sup>(14)</sup>.

The place of the US examination in early SS diagnostics is also controversial. The changes of the salivary gland size and echogenicity of the parenchyma prove that the patients with SS develop atrophic changes<sup>(10)</sup>. In a group of patients with primary SS, a normal US presentation of the salivary gland was observed in the persons suffering from this disease for about 4.2 years. The disturbance in the echostructure of the salivary glands could be detected after 7.8 years from the appearance of the symptoms. In the patients with secondary SS, however, heterogeneous echostructure of the salivary glands was observed somewhat later – after 8.6 years from the onset of the disease<sup>(14)</sup>. This indicates that in early stages of SS, the features of salivary gland involvement may not be visible during the US examination.

On the other hand, Hočevar *et al.*<sup>(18)</sup> presented different conclusions concerning the possibility to detect changes in early SS by means of ultrasound. Based on the SS diagnostic scale that they had created, the authors noticed certain US features which indicated the possibility of the development of the disease in persons who had not been diagnosed with SS on the basis of the classification criteria from 2002. The first group comprised females with xerostomia confirmed in the unstimulated salivary production test, positive scintigraphy and eye test. No anti-Ro and anti-La antibodies as well as no pathological changes were detected in the material obtained during salivary gland biopsy of the lower lip. In the second group, the patients reported their subjective and objective symptoms of ocular dryness, the histopathological presentation was characteristic (*focus score* of 2.9), but SS was not confirmed in other diagnostic tests<sup>(18)</sup>.

It is generally believed that ultrasound is a sensitive and specific examination in the diagnostics of primary SS as opposed to secondary SS in which the glands are affected to a lesser degree<sup>(11,14)</sup>. Nevertheless, there is no unanimity concerning this problem, which is proven by the aforementioned studies as well as the research of Wernicke *et al.*<sup>(14)</sup>, in which identical US images of the salivary glands were obtained in both primary and secondary SS. It was noticed, however, that in patients whose US image of the salivary glands indicated primary SS, the course of the disease was longer, the rheumatoid factor concentration (RF) was higher, the results of scintigraphy were anomalous and the biopsy was positive<sup>(14)</sup>. Milic *et al.*<sup>(19)</sup> obtained similar results of the US compatibility with histopathological evaluation of the minor salivary glands, scintigraphy and concentration measurements of the anti-nuclear antibodies (ANA). Additionally, leukopenia and/or thrombocytopenia were diagnosed. No correlations between current RF value, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B and US were observed<sup>(19)</sup>. Niemelä *et al.*, on the other hand, did not confirm the correlation between the histopathological evaluation of the material obtained from the lip and US examination. It was not verified that there exists a connection

między niejednorodnością mięszu a częstością zaburzeń immunologicznych. Niemelä i wsp.<sup>(22)</sup> nie wykazali związku między wynikami USG a testem sekrecyjnym łzowym i ślinowym, wiekiem, przebiegiem choroby ani hipergammaglobulinemią.

Według danych literaturowych pacjenci z SS należą do grupy ryzyka rozwoju chorób limfoproliferacyjnych. Już w latach 90. Kawamura i wsp.<sup>(10)</sup> na podstawie obrazu USG wysunęli podejrzenie choroby rozrostowej w śliniance podżuchwowej, co potwierdzono w badaniu histopatologicznym wycinka. W badaniach kontrolnych u 5% pacjentów z SS stwierdzono chłoniaka z limfocytów B, często lokalizującego się w gruczole przyuszny<sup>(29)</sup>. W innych badaniach oszacowano, że do rozwoju chłoniaka dochodzi u 6% chorych na SS, co stanowi 44 razy większe ryzyko zachorowalności w porównaniu ze zdrową populacją. Doniesienia te dowodzą, iż pacjenci z SS wymagają regularnych kontrolnych badań USG w celu wykrycia możliwie wczesnej przemiany w chłoniaka.

## Podsumowanie

W ostatnich latach dzięki postępowi technologicznemu USG wartość diagnostyczna tego badania zdecydowanie się poprawiła<sup>(5-8,19,23,28)</sup>. Salaffi i wsp.<sup>(21)</sup> wykazali, że USG jest czulsze od sialografii i scyntygrafii (odpowiednio 75,3%, 72,7% i 70,1%), czego jednak nie można powiedzieć o swoistości tych metod – ich wartości były porównywalne (83,4%, 84,9% i 82,3%). Otrzymany stosunek czułości do swoistości wynoszący LR 4,58 potwierdził, że USG jest pojedynczą metodą diagnostyczną, wystarczającą do postawienia diagnozy SS u pacjentów z wysokimi stężeniami anty-Ro i/lub anty-La<sup>(22)</sup>. Yonetsu i wsp.<sup>(17)</sup> w swoich wielowariantowych badaniach potwierdzili, że ultrasonografia w takim samym stopniu jak sialografia różnicuje zdrowy gruczoł od zajętego przez SS. Spośród sześciu diagnostycznych badań dla SS – sialografii, USG, testu Saxona, testu Schirmera, przeciwciał anty-SS-A i anty-SS-B – to sialografia i USG były metodami najlepiej korelującymi z rozpoznaniem klinicznym SS. Makula i wsp.<sup>(15)</sup> proponują ultrasonografię jako alternatywę dla badania sialograficznego. Co więcej, u pacjentów z pierwotnym SS i z zaawansowanymi objawami klinicznymi oraz zmianami w badaniach immunologicznych (anty-Ro/SS-A i/lub anty-La/SS-B) sugeruje się możliwość zastosowania USG jako metody alternatywnej do biopsji<sup>(2)</sup>. Według danych literaturowych istnieje bardzo dobra korelacja między wynikami ilościowymi rezonansu magnetycznego i USG a stopniowaniem zmian patologicznych gruczołów ślinowych w SS i cełnym przewidywaniem choroby<sup>(25)</sup>.

Obustronne, zaawansowane zmiany morfologiczne w śliniankach są stwierdzane w badaniu USG u większości pacjentów z potwierdzonym pierwotnym SS, w porównaniu z pacjentami z wtórnym SS czy z osobami z objawami suchości bez potwierdzonego SS oraz osobami zdrowymi<sup>(2,10,18,19)</sup>. Obrazem dominującym jest niejednorodność mięszu, której mogą towarzyszyć inne odbiegające od normy parametry ślinianek, takie jak zmiana objętości,

between abnormal changes in the parenchyma of the salivary glands visible in the US examination and the dryness of the eyes and lips, articular symptoms (arthralgia, inflammation), Raynaud's phenomenon, pulmonary fibrosis or neurological disorders<sup>(2,14,16,19,22)</sup>. Nevertheless, a high correlation was observed between the concentrations of ANA and anti-Ro/SS-A and/or anti-La/SS-B antibodies, which was noticed in 97% of the subjects with parenchymal heterogeneity of the salivary glands visible in the US examination. Such a correlation was confirmed by other researchers<sup>(14,16-18,21,25)</sup>, apart from Milic *et al.*<sup>(2,19)</sup> who did not observe any relationship between parenchymal heterogeneity and the occurrence of immunological disorders. Niemelä *et al.*<sup>(22)</sup> did not demonstrate any relation between US examination and lacrimal or salivary secretion tests, age, the course of the disease as well as hypergammaglobulinemia.

According to the literature data, patients suffering from SS belong to the risk group for lymphoproliferative diseases. In the 1990s, Kawamura *et al.*<sup>(10)</sup> suspected a proliferative disease in the submandibular gland on the basis of the US findings. This was later confirmed by a histopathological specimen evaluation. During the checkup, 5% of patients with SS were diagnosed with B-cell lymphoma which is frequently localized in the parotid gland<sup>(29)</sup>. Other researchers estimated that lymphoma develops in 6% of patients suffering from SS. In such a case, the risk of incidence is 44 times greater when compared with the healthy population. These observations prove that patients with SS require regular US checkups in order to detect the transformation into lymphoma as early as possible.

## Conclusion

Due to the technological development in the field of ultrasonography in the recent years, the diagnostic value of this examination has undergone a considerable improvement<sup>(5-8,19,23,28)</sup>. Salaffi *et al.*<sup>(21)</sup> demonstrated that ultrasonography is more sensitive than sialography and scintigraphy (75.3%, 72.7% and 70.1% respectively) which, however, does not apply to the specificity of these methods. The specificity values were comparable (83.4%, 84.9% and 82.3%). The ratio of the sensitivity and specificity of LR 4.58 confirmed that the US examination is a single diagnostic method which allows for establishing the diagnosis of SS in patients with high concentration of anti-Ro and/or anti-La<sup>(22)</sup> antibodies. In their multivariate research, Yonetsu *et al.*<sup>(17)</sup> confirmed that ultrasonography and sialography equally differentiate the healthy gland from the one affected by SS. Out of six examinations performed in SS diagnostics (sialography, US examination, Saxon's test, Schirmer's test, anti-SS-A and anti-SS-B antibodies), sialography and US examination were the methods which best correlated with the clinical diagnosis of SS. Makula *et al.*<sup>(15)</sup> suggest that ultrasound examination should constitute an alternative for sialography. Moreover, in the case of patients with primary SS, advanced clinical symptoms and changes in immunological tests (anti-Ro/SS-A and/or anti-La/SS-B), it is suggested that ultrasound be used as



obecność zmian ogniskowych, zatarcie tylnej granicy gruczołu<sup>(10,11,18,19)</sup>. Najdokładniejszym kryterium pozostaje jednak niejednorodność mięszu, charakterystyczna dla pierwotnego SS i pozwalająca na jego różnicowanie z zespołem suchości bez SS<sup>(19)</sup>.

Badanie USG nie jest pozbawione wad. Stosowanie niejednorodności jako pojedynczego kryterium w ocenie chorobowo zmienionych ślinianek może prowadzić do nadrozpoznań SS, szczególnie że nie zawsze zaburzenie echogeniczności mięszu jest łatwe do stwierdzenia czy też do podważenia<sup>(19)</sup>. Dlatego obecnie kryterium niejednorodności jest cenne, ale diagnostyczne tylko w połączeniu z innymi elementami obrazu USG, innymi kryteriami diagnostycznymi ślinianek, w dużej mierze wynika także z doświadczenia badającego<sup>(17,19,24)</sup>. Wielu autorów poleca ilościową ocenę USG zmian morfologicznych w śliniankach w diagnostyce pierwotnego SS oraz w monitorowaniu tej choroby.

Objawy kliniczne w zespole Sjögrena są dość dobrze zdefiniowane, natomiast brakuje metody diagnostycznej, która potwierdziłaby podejrzenie kliniczne SS. Metodą z wyboru w diagnostyce SS jest badanie histopatologiczne materiału uzyskanego z gruczołu ślinowego na drodze pobrania wycinka z wargi dolnej oraz sialografia. Jest to postępowanie inwazyjne. Ultrasonografia i scyntygrafia są metodami uzupełniającymi, ze wskazaniem w obecnym czasie na badanie USG<sup>(2,30)</sup>. Na podstawie uzyskiwanych wskaźników czułości i swoistości dla ultrasonografii autorzy wielu cytowanych prac sugerują uzupełnienie klasyfikacji AECG (American-European Consensus Group) o badanie USG, jako V kryterium rozpoznawania zespołu Sjögrena, alternatywę dla sialografii i scyntygrafii<sup>(2,14,15,17–19,21,24)</sup>. Ze względu na dobre wskaźniki czułości i swoistości, dobrą korelację z wynikami biopsji, dużą dostępność, nieinwazyjny charakter, powtarzalność, niski koszt badania wydaje się, że badanie USG ma szansę stać się wiodącym badaniem obrazowym w diagnostyce SS.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo/References:

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE *et al.*: European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554–558.
2. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Marinkovic-Eric J, Radunovic GL, Jeremic PD *et al.*: Diagnostic value of salivary gland ultrasonographic scoring system in primary Sjögren's syndrome: a comparison with scintigraphy and biopsy. *J Rheumatol* 2009; 36: 1495–1500.
3. de Clerck LS, Corthouts R, Franck L, Brussaard C, de Schepper A, Vercruyse HA *et al.*: Ultrasonography and computer tomography of the salivary glands in the evaluation of Sjögren's syndrome. Comparison with parotid sialography. *J Rheumatol* 1988; 15: 1777–1781.

a method alternative to biopsy<sup>(2)</sup>. According to the literature, there is a very high correlation between quantitative results of imaging examinations (MR and US) and gradation of pathological changes of the salivary glands in SS as well as accurate prediction of the disease<sup>(25)</sup>.

The bilateral, advanced morphological changes in the salivary glands are detected during US examination in the majority of patients with conformed primary SS, in comparison to patients with secondary SS, persons with sicca symptoms without confirmed SS and healthy persons<sup>(2,10,18,19)</sup>. The prevalent image presents the parenchymal heterogeneity which may be accompanied by other abnormal parameters of the salivary glands such as volume alteration, focal lesions and indistinct posterior wall of the gland<sup>(10,11,18,19)</sup>. The parenchymal heterogeneity remains the most accurate criterion. It is typical of primary SS and allows for its differentiation from sicca syndrome without SS<sup>(19)</sup>.

Nevertheless, ultrasonography is not flawless. The adoption of the heterogeneity as a single criterion in the evaluation of the affected salivary glands may lead to the overdiagnosis of SS. The parenchymal echogenicity disturbances are not always easy to recognize or to question<sup>(19)</sup>. Therefore, the heterogeneity factor is diagnostically valuable, but only in combination with other elements of the US image, other diagnostic criteria of the salivary glands and, to a large extent, with the examiner's experience<sup>(17,19,24)</sup>. Numerous authors recommend the quantitative US evaluation of the morphological changes in the salivary glands as a means to diagnose and observe primary SS.

The clinical symptoms of Sjögren's syndrome are well defined, but there is no diagnostic method which could confirm the clinical suspicion of SS. The methods of choice constitute histopathological test of the material obtained from the salivary gland by collecting the sample from the lower lip as well as sialography. These, however, are invasive procedures. Ultrasound and scintigraphy are complementary methods with current preference towards the US examination<sup>(2,30)</sup>. On the basis of the obtained US sensitivity and specificity values, the authors of numerous quoted studies assert that AECG classification (American-European Consensus Group) should be supplemented with US examination as the V criterion of Sjögren's syndrome diagnostics and the alternative to sialography and scintigraphy<sup>(2,14,15,17–19,21,24)</sup>. Due to good indicators of sensitivity and specificity, high correlation with biopsy results, accessibility, non-invasive character, repeatability and low cost, it seems that the US examination has a chance to become the main imaging technique in SS diagnostics.

### Conflict of interest

*Authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

4. Bradus RJ, Hybarger P, Gooding GAW: Parotid gland: US findings in Sjögren syndrome. *Work in progress. Radiology* 1988; 169: 749–751.
5. Dębek A, Nowicki P, Czorny Z: Zastosowanie ultrasonografii w diagnostyce bólu bocznego przedziału stawu łokciowego i bliższego końca przedramienia. *J Ultrason* 2012; 12: 188–201.
6. Kowalska B, Sudol-Szopińska I: Anatomia prawidłowa i ultrasonograficzna wybranych nerwów obwodowych. Część I: Sonohistologia oraz ogólne zasady badania na przykładzie nerwu pośrodkowego. *J Ultrason* 2012; 12: 120–130.
7. Czorny Z: Anatomia diagnostyczna i diagnostyka patologii strefy teenty pierścienia rotatorów. *J Ultrason* 2012; 12: 178–187.
8. Sudol-Szopińska I, Zaniewicz-Kaniewska K, Warczyńska A, Matuszewska G, Saied F, Kunisz W: Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów w badaniach radiologicznych. Część II: Badania obrazowe w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *J Ultrason* 2012; 12: 319–328.
9. Ariji Y, Ohki M, Eguchi K, Izumi M, Ariji E, Mizokami A *et al.*: Texture analysis of sonographic features of the parotid gland in Sjögren's syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 935–941.
10. Kawamura H, Taniguchi N, Itoh K, Kano S: Salivary gland echography in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 505–510.
11. De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V: Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 351–356.
12. Takashima S, Morimoto S, Tomiyama N, Takeuchi N, Ikezoe J, Kozuka T: Sjögren syndrome: comparison of sialography and ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 99–109.
13. Salaffi F, Argalia G, Carotti M, Giannini FB, Palombi C: Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. *J Rheumatol* 2000; 27: 1229–1236.
14. Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA: Ultrasonography of salivary glands – a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008; 35: 285–293.
15. Makula E, Pokorny G, Rajtár M, Kiss I, Kovács A, Kovács L: Parotid gland ultrasonography as a diagnostic tool in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 972–977.
16. Makula E, Pokorny G, Kiss M, Vörös E, Kovács L, Kovács A *et al.*: The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 97–104.
17. Yonetsu K, Takagi Y, Sumi M, Nakamura T, Eguchi K: Sonography as a replacement for sialography for the diagnosis of salivary glands affected by Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 276–277.
18. Hočevár A, Ambrožič A, Rozman B, Kveder T, Tomšič M: Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 768–772.
19. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Radunovic GL, Pejnovic NN, Soldatovic I *et al.*: Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0–12) for parenchymal inhomogeneity. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 160–166.
20. Chikui T, Okamura K, Tokumori K, Nakamura S, Shimizu M, Koga M *et al.*: Quantitative analyses of sonographic images of the parotid gland in patients with Sjögren's syndrome. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 617–622.
21. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E *et al.*: Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1244–1249.
22. Niemelä RK, Takalo R, Pääkkö E, Suramo I, Päävänsalo M, Salo T *et al.*: Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 875–879.
23. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Argalia G: Ultrasonography and colour Doppler sonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 213–219.
24. Shimizu M, Okamura K, Yoshiura K, Ohyama Y, Nakamura S, Kinukawa N: Sonographic diagnostic criteria for screening Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 85–93.
25. El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG, Mehanna AN, Aty SA, Gammal HM *et al.*: Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine* 2004; 71: 29–38.
26. Martinoli C, Derchi LE, Solbiati L, Rizzato G, Silvestri E, Giannoni M: Color Doppler sonography of salivary glands. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 933–941.
27. Chikui T, Yonetsu K, Izumi M, Eguchi K, Nakamura T: Abnormal blood flow to the submandibular glands of patients with Sjögren's syndrome: Doppler waveform analysis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1222–1228.
28. Giuseppetti GM, Argalia G, Salera D, Ranaldi R, Danieli G, Cappelli M: Ultrasonographic contrast-enhanced study of sicca syndrome. *Eur J Radiol* 2005; 54: 255–232.
29. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM: Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1765–1772.
30. Swets JA: Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285–1293.