

# Sialoadenitis crónica revelando una hepatitis: a propósito de un caso

Carlos Madrid <sup>(1)</sup>, Bruno Courtois <sup>(2)</sup>, Damien Duran <sup>(3)</sup>

(1) Profesor Titular, Chef du Service de Stomatologie et de Médecine Dentaire, Policlinique Médicale Universitaire, 1011 Lausanne

(2) Adjunto Hospitalario, Unité de Médecine Buccale et de Chirurgie Buccale, Hôtel Dieu St Jacques, 31052 Toulouse Cedex

(3) Catedrático, Chef du Département de Médecine Buccale et de Chirurgie Buccale, Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse, 31052 Toulouse Cedex. France

## Correspondencia:

Carlos Madrid

Service e Stomatologie et de Médecine Dentaire

Policlinique Médicale Universitaire

44 rue du Bugnon, 1011 Lausanne

Tel:+41 21 314 47 66 Fax:+41 21 314 47 70

E-mail: Carlos.Madrid@hospvd.ch

Recibido: 31-05-2003 Aceptado: 11-12-2003

## Indexed:

-Index Medicus / MEDLINE

-EMBASE, Excerpta Medica

-Indice Médico Español

-IBECs

Madrid C, Courtois B, Duran D. Sialoadenitis crónica revelando una hepatitis: a propósito de un caso. Med Oral 2004;9:328-32.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

## RESUMEN

Un varón de 53 años fue remitido con una historia clínica de neuropatía sensitiva periférica y de enfermedad de Raynaud, por sospechar un síndrome de Sjögren (SS). La biopsia de glándulas salivares labiales demostró las características clínicas habituales de la sialoadenitis linfocítica crónica. Como las pruebas, tanto clínicas como inmunológicas eran positivas, sospechamos una sialoadenitis linfocítica crónica simulando un síndrome de Sjögren. El enzimoimmunoanálisis y el inmunoblot recombinante eran positivos para el virus de la hepatitis C (VHC). El ARN circulante del VHC fue detectado por PCR. Una biopsia hepática reveló una hepatitis crónica persistente. En una segunda biopsia de las glándulas salivares menores, se extrajo el ARN viral. Se efectuaron una amplificación por PCR y una southern blot hybridization para el ARN del VHC. Después de 8 meses de tratamiento por interferon alfa, el ARN del VHC ya no era detectable en el suero. El test de Schirmer mejoró objetivamente. La detección del ARN del VHC en las glándulas salivares de un paciente afectado por un síndrome similar al síndrome de Sjögren, sugiere que una infección directa de la glándulas salivares por el virus de la hepatitis C, podría desempeñar un papel importante en la patogénesis de las sialoadenitis relacionadas con el VHC.

**Palabras clave:** Síndrome de Sjögren, hepatitis C, sialoadenitis crónica

## INTRODUCCION

Existe abundante bibliografía sobre las manifestaciones extrahepáticas de origen autoimmune de la infección por el vi-

rus de la hepatitis C (VHC)(1). 38% de los pacientes infectados por el VHC presentarían síntomas de al menos una de estas manifestaciones extrahepáticas en el transcurso de su enfermedad (2). Para ciertas manifestaciones (por ejemplo, la crioglobulinemia), la asociación ya está bien establecida. Para otras, como la sialoadenitis, la asociación es probable pero no está completamente demostrada. Se encontraron lesiones de las glándulas salivares en el 49% de los pacientes con hepatitis vírica C crónica (3): todos los casos presentaban una capilaritis linfocítica asociada a veces con una sialoadenitis linfocítica parecida pero no absolutamente confundible con la de un síndrome de Sjögren. El aspecto histopatológico de las lesiones era similar al aspecto observado en un SS primario pero las paredes de los conductos eran intactas y las lesiones eran mas bien pericapilares y no periductales y sin destrucción de los conductos de las glándulas salivares. Para diferenciar SS primario sin hepatitis C y Sjögren like sialadenitis relacionada a una hepatitis C, Coll (4) trato de comprobar si existe una diferencia fenotípica entre los linfocitos que infiltran tanto las glándulas salivares de los pacientes infectados por el VHC y los pacientes afectados por el SS primario. Los resultados de este estudio demuestran que tanto en terminos histológicos como inmunohistoquímicos, el SS primario y la sialoadenitis cronica relacionada con el VHC son diferenciados solo por diferencias histológicas (ya expuestas) y fenotípicas menores (prevalencia de linfocitos CD 20 en la sialoadenitis del VHC, y prevalencia de linfocitos de CD25 y de células epiteliales en el SS primario (5).

## CASO CLINICO

Exponemos el caso de un varón de 53 años que consultó al Departamento de Medicina Oral con una historia de neuropatía sensitiva periférica, afectando a los miembros superiores e inferiores, y una enfermedad de Raynaud prolongada. El paciente fue remitido por su neurólogo para una biopsia de glándulas salivares labiales, quien sospechaba un síndrome de Sjögren (SS), a pesar de que el paciente no se quejaba espontáneamente de xerostomía o de xeroftalmia. No existía evidencia clínica de queratoconjuntivitis seca: un test de Schirmer (Clement Clarke, Edinburgh UK), detectó una humidificación subnormal (alrededor de 5mm/5') y un acortamiento del tiempo de derrame de las lágrimas (inferior a 10"). La prueba Rose-Bengal resultó negativa.

En el examen de la cavidad bucal no se observó una reducción de la secreción de saliva y la cuantificación salival por la prueba de Saxon se reveló negativa (plus 3g al cabo de 5 minutos). Se le propuso al paciente una gammagrafía salivar a fin de valorar la secreción de saliva, pero el paciente se negó al no padecer de xerostomía. Se realizó una biopsia de glándulas salivares labiales en el labio inferior izquierdo tomando cinco glándulas salivares menores (figura 1). Se identificaron las características habituales de la sialoadenitis linfocítica crónica: una infiltración nodular periductal, constituida principalmente por células linfoides y plasmáticas, conductos ensanchados y una atrofia acinosa. La conclusión del examen patológico fue un focus score de 2 y un nivel 4 en la escala de Chisholm. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron los siguientes: leucocitos: 7000/mm<sup>3</sup>; eritrocitos: 481x10<sup>4</sup>; hemoglobina: 13g/dl; trombocitos: 255 000; Velocidad de sedimentación: 72 mm/hr; proteínas totales: 8g/dl con 25.6% de gammaglobulinas (normal entre 10.5 y 19.9); SGOT/AST: 48UI/l; SGPT/ALT: 47UI/l; fosfatasa alcalina: 182 UI/l; Gamma GTP: 9 UI/l.

Varias pruebas inmunológicas tenían valores positivos. El factor reumatoide ascendía a 85Ui/l; los anticuerpos antinucleares (1:2000 con modelo homogéneo) y los anticuerpos anti SS-A-Ro eran positivos. Se demostró una crioglobulinemia mixta (IgG policlonal y IgM kappa policlonal).

Aunque el aumento ligero de las transaminasas pudiera estar relacionado con un síndrome de Sjögren, decidimos realizar las pruebas de anticuerpos anti-VHC por enzyme-linked immunoabsorbent assay (Innotest HCV ab III, Immunogenetics®, Heiden, Germany) y por Immunoblot assay recombinante (Inno-Lia HCV ab III, Immunogenetics®, Heiden, Germany). Los resultados fueron positivos para las dos técnicas. La presencia de ARN circulante del VHC y su titulación en el suero se determinaron utilizando una reverse transcriptase-polymerase chain reaction para el ARN-VHC llevada a cabo con un test de detección de microwell plate-base (Amplicor VHC 2.0, Roche®Branchburg, NJ).

Los resultados de los tests utilizando enzimo-inmunoanálisis del laboratorio (Roche Diagnostic System, Basel, Switzerland) para la infección por hepatitis B (antihepatitis B antígenos de cuerpo y de superficie) y para los anticuerpos del virus de la inmunodeficiencia humana, fueron negativos.

Se realizó una biopsia hepática, cuyo examen anatomopatoló-

gico demostró una hepatitis crónica persistente de bajo grado sin fibrosis (figura 2).

Se efectuó entonces una segunda biopsia labial, realizándose la extracción del ARN como está descrito previamente(5). La amplificación genómica por PCR para el ARN del VHC fue realizada por nested PCR a partir de la región del genoma 5' no-codante y altamente conservada. La especificidad fue confirmada por unos strips hybridization assay del laboratorio (Inno-Lipa II, Innogenetics®, Zwijndrecht, Belgium) y demostró el genotipo 1b del VHC, que es el genotipo más prevalente del VHC en Francia y también el más frecuentemente observado en personas con factores de riesgo desconocidos.

A pesar de la ausencia de fibrosis, y debido a las manifestaciones neuropáticas extrahepáticas de la infección por el VHC presentes en el paciente, se instauró durante 8 meses una monoterapia con interferón alfa 2b (Viraferon®, 3x10<sup>6</sup> IU, 3 veces por semana). Al finalizar el tratamiento, el ARN del VHC ya no era detectable en el suero, y se observó una mejoría evidente del test de Schirmer: 9mm para 5 minutos. El paciente no notó cambio en su estado buccal ya que no tenía queja subjetiva de déficit salival ni reducción objetivable del flujo salival antes de empezar el tratamiento.

## DISCUSION

Aunque el paciente haya sido remitido para la valoración de un síndrome de Sjögren, sospechado principalmente a causa de manifestaciones extraglandulares, como una enfermedad de Raynaud y una neuropatía sensitiva periférica, ha sido finalmente imposible confirmar el diagnóstico de forma absoluta, tanto según los criterios de San Diego (o de Fox) como según los criterios europeos. Mientras la xerostomía es un criterio esencial para Fox, la ausencia de síntomas oculares nítidos impidió cumplir los criterios europeos. A pesar de la positividad de numerosos valores inmunológicos, que podrían llevar al diagnóstico de un SS secundario, solo se pudo proponer, ante la debilidad de la sintomatología clínica, el diagnóstico de sialoadenitis linfocítica crónica simulando un síndrome de Sjögren. Esta propuesta tampoco es completamente satisfactoria en nuestro caso ya que clásicamente la infiltración histológica es menos intensa (Chisholm 1 a 2 en la sialoadenitis vírica contra 3 a 4 en el SS primario (6) y no se detectan marcadores séricos de autoinmunidad (positivos en nuestro caso para anticuerpos antinucleares especialmente anti-Ro). El hecho que la búsqueda de anticuerpos anti-La sea negativa es sin embargo a favor de un síndrome Sjögren-like ya que este marcador es positivo en 30 a 70% de los síndromes de Sjögren primarios de los cuales es bastante específico (7).

La neuropatía sensitiva periférica que motivó la consulta inicial se relacionó con la crioglobulinemia policlonal observada. La causa del SS es desconocida, aunque se ha sugerido una etiología vírica (8). Los primeros estudios indicaban que la prevalencia de los anticuerpos VHC podría ser mayor en pacientes con SS primario, comparados con la población general. Pero en estudios posteriores se vio que parte de esta observación está relacionada con errores de diagnóstico o de clasificación, y que la frecuencia cambia tanto con la región geográfica como con los criterios de inclusión. Sin embargo, se ha observado tam-

bién una disfunción en individuos seropositivos para el VHC. Finalmente, el VHC podría estar relacionado con anomalías de las glándulas salivares por dos vías:

La primera es la de una sialoadenitis severa asociada a un SS: el resultado de un fenómeno autoinmune secundario, desencadenado por el VHC en individuos genéticamente predispuestos con haplotipos HLA específicos, por ejemplo. Esto podría explicar la distribución geográfica observada: HLA DR3 está frecuentemente asociado con SS y la crioglobulinemia del VHC también ha sido relacionada con el mismo haplotipo.

La segunda vía, relaciona el hecho de que pacientes con infecciones VHC, presentan clásicamente una forma discreta de sialoadenitis linfocítica que, como en el presente caso, se parece mucho morfológicamente a la sialoadenitis del SS pero no es idéntica: faltan características clínicas, el género del paciente es distinto, se expresan marcadores autoinmunes distintos del SS. Se podría llamar, como lo sugirieron Roy y Bagg (8), una sialoadenitis relacionada al VHC o un síndrome Sjögren-like. La detección del ARN del VHC en las glándulas salivares, podría ir a favor de una vía infecciosa directa del tejido salivar en la patogénesis, tanto de la sialoadenitis linfocítica del SS como de las sialoadenitis linfocíticas no SS. Sin embargo, Arietta y col.(5)demostraron claramente que las células salivares infectadas por el VHC no presentan la menor diferencia con las células no infectadas. En la mayoría de los trabajos publicados sobre la detección del ARN del VHC en glándulas salivares, los pacientes eran previamente conocidos como VHC positivos (9-11). En el grupo de 19 pacientes con xerostomía estudiado por Arietta y col (6), 8 pacientes eran VHC-positivos (7 con sialoadenitis crónica, 1 con SS) cuando se efectuaron las biopsias de glándulas salivares. Los demás pacientes, 11, no tenían marcadores serológicos del VHC. Al final, se observaron señales de hibridación en las biopsias salivares de los 8 pacientes seropositivos para el VHC, y ninguna en las biopsias de los 11 pacientes seronegativos.

En el presente caso, el descubrimiento de una infección subclínica por el VHC, siguió al diagnóstico de una sialoadenitis linfocítica crónica asintomática. Este caso sugiere que podría ser interesante valorar en un grupo de pacientes con sialoadenitis linfocítica no SS si la prevalencia del ARN circulante del VHC subclínico es superior a la de la población general.

---

## ENGLISH

---

# Chronic Sialadenitis revealing hepatitis C: a case report

MADRID C, COURTOIS B, DURAN D. CHRONIC SIALADENITIS REVEALING HEPATITIS C: A CASE REPORT. MED ORAL 2004;9:328-32.

## SUMMARY

One 53-year-old male was referred with a history of sensitive peripheral neuropathy and Raynaud disease leading to suspect a Sjögren's syndrome (SS). Labial salivary gland biopsy shown

the classical features of chronic lymphocytic sialadenitis. As clinical and immunologic tests were positive, we conclude to a chronic lymphocytic sialadenitis simulating SS. Enzyme immunoassay and recombinant immunoblot were positive to HCV. Circulating HCV-RNA was detected by PCR. Liver biopsy revealed chronic persistent hepatitis. In one second biopsy, RNA was extracted. PCR amplification and southern blot hybridization for HCV-RNA were performed. After a 8-month-treatment by interferon alpha, HCV-RNA was no longer detected in the serum. There was an objective improvement of the Schirmer's test. The detection of HCV-RNA in the salivary glands of a Sjögren's like syndrome-patient suggests that a direct infection of the salivary glands by HCV could play an important role in the pathogenesis of HCV related sialadenitis.

**Key Words:** *Sjögren's syndrome, chronic sialadenitis, hepatitis C.*

## INTRODUCTION

There are accumulating documentation of autoimmune mediated extrahepatic manifestations of hepatitis C virus (HCV) infection (1). 38% of patients with HCV will manifest symptoms of at least one extrahepatic manifestation during the illness (2). For some (eg, cryoglobulinemia), the association is well established. For others, such as sialadenitis, the association is probable but not completely documented. Salivary gland lesions have been found in 49% of patients with chronic virus C hepatitis (3) : all had lymphocytic capillaritis sometimes associated with lymphocytic sialadenitis incompletely resembling that of a Sjögren's syndrome (SS). The histological features of the lesions looked like those of primary SS but duct walls were intact and alterations were pericapillary rather than periductal, without destruction of the salivary gland ducts. In order to differentiate primary SS without C virus hepatitis and HCV-related Sjögren's like sialadenitis, Coll (4) tried to determine whether the observed focal lymphocyte infiltration of salivary glands in HCV-infected patients is phenotypically different from the lymphocytes that infiltrate the salivary glands in primary SS patients without HCV infection. The results show that, both in histological and immunohistochemical terms, primary SS and HCV related chronic sialadenitis only differ by minor histological (already exposed) and phenotypical features (predominance of CD 20 lymphocytes in HCV-related sialadenitis versus predominance of CD 25 and epithelial cells in primary SS).

## CLINICAL CASE

We report the case of a 53-years-old male that consulted the Unit of Oral Medicine of the Hôtel Dieu (Toulouse, France) with a history of peripheral sensitive neuropathy affecting upper and lower limbs and a long lasting Raynaud disease.

He was referred for labial salivary gland biopsy by his neurologist who suspected a Sjögren Syndrome although there was no spontaneous complaint of mouth or eye dryness.

There was no clinical evidence of keratoconjunctivitis sicca: a Schirmer's test (Clement Clarke®, Edinburgh, UK) was performed detecting a subnormal wetting (about 5mm/5 ') but

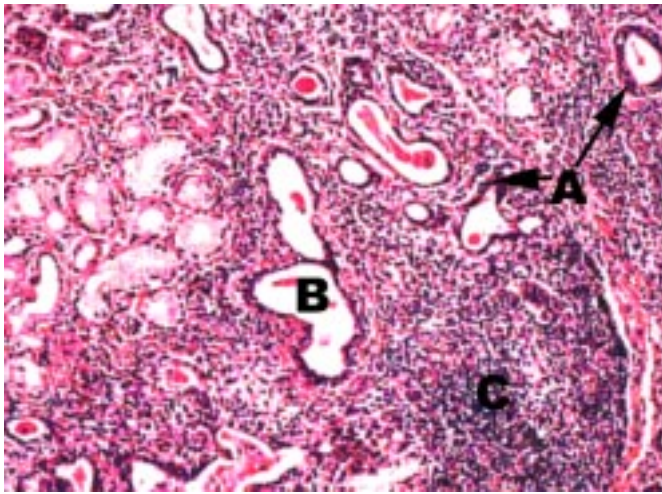


Fig. 1. Labial salivary gland biopsy showing lymphoplasmocytic infiltration of the salivary tissue. **A:** periductal lymphocytic infiltrate; **B:** ductal enlargement; **C:** acinar atrophy replaced by lymphoid infiltrate. (Hematoxylin and eosin stain, original magnification x 100)

Biopsia de glándulas salivares labiales demostrando una infiltración linfoplasmocitaria del tejido salivar. **A:** infiltrado linfocitario periductal; **B:** ensanchamiento ductal; **C:** atrofia acinosa y sustitución por un infiltrado linfocitario. (Hematoxilina-eosina, x100)

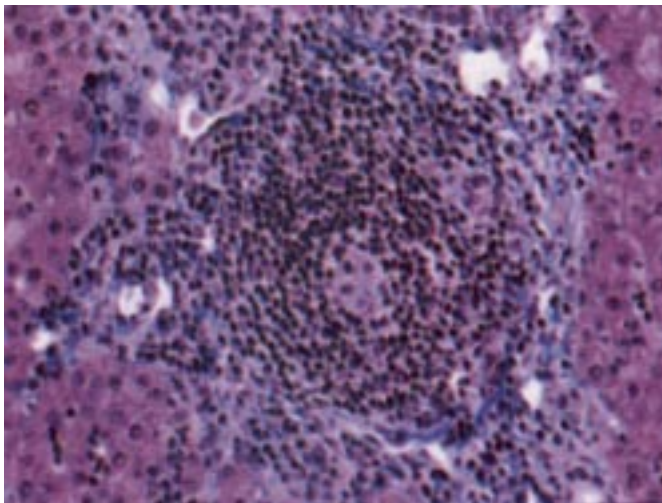


Fig. 2. Liver biopsy showing a mild inflammation limited to the portal tract. (Hematoxylin and eosin stain, original magnification x 60)

Biopsia hepática demostrando una inflamación menor limitada al tracto portal. (Hematoxilina-eosina, x60)

a shortened tear break-up time (inferior to 10 s). The Rose-Bengal test was negative.

Oral examination did not demonstrate a reduction of salivary secretion and the assessment of the salivary flow by the Saxon's test was negative (more than 3g in 5 minutes). We proposed a salivary gland scintigraphy in order to assess the salivary

secretion but the patient, who did not experience xerostomia, refused.

A labial salivary gland biopsy was performed on the left lower lip recollecting 5 minor salivary glands (figure 1). Classical features of chronic lymphocytic sialadenitis were found: a nodular periductal infiltrate mainly composed of lymphoid and plasma cells, enlarged ducts and acinar atrophy were found. The conclusion of the histopathology was a focus score of 2 and a Chisholm's scale of 4. The results of laboratory studies were as follows: WBC count: 7000/mm<sup>3</sup>; RBC count: 481x 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>; haemoglobin: 13g/dl; platelets: 255 000; ESR: 72mm/hr; total protein: 8g/dl with 25.6% of gamma-globulin (normal range: 10.5 to 19.9); SGOT/AST: 48 IU/l; SGPT/ALT: 47 IU/l; alkaline phosphatase: 182 IU/l; GammaGTP: 9 IU/l.

Several immunologic tests disclosed positive values. The rheumatoid factor was found at 85 UI/l; antinuclear antibodies (1:2000, homogeneous pattern) and Anti SS-A –Ro antibodies were positive. A mixed cryoglobulinaemia was evidenced (polyclonal IgG and kappa polyclonal IgM).

Even if the mild elevation of transaminase levels could be related to SS, we decided in March of 2001 testing for anti-HCV antibodies by enzyme-linked immunoabsorbent assay (Innotest HCV ab III; Innogenetics®, Heiden, Germany) and recombinant immunoblot assay (Inno-Lia HCV ab III; Innogenetics®, Heiden, Germany) that gave positive results on both tests.

Circulating HCV-RNA presence and titres in the serum were determined by using a reverse transcriptase-polymerase chain reaction for HCV-RNA carried out by a microwell plate-based detection test (Amplicor HCV 2.0, Roche®, Branchburg, NJ). Results of tests using commercial enzyme immunoassay (Roche Diagnostic System, Basel, Switzerland) for hepatitis B infection (anti-hepatitis B core and surface antigens) and human immunodeficiency virus antibodies were negative.

A liver biopsy was performed. The histopathologic analysis demonstrated a chronic persistent hepatitis of mild grade without fibrosis (figure 2).

We performed a second labial salivary gland biopsy and the RNA extraction was carried out as previously described(5) PCR amplification for HCV-RNA was done by nested PCR from the 5' non-coding highly conserved region of the genome. The specificity was confirmed by a commercial strip hybridization assay (Inno-Lipa II, Innogenetics®, Zwijndrecht, Belgium) and showed HCV genotype 1b, which is the most prevalent genotype in France and also often encountered in persons with unknown risk factors.

Despite the absence of fibrosis and due to the presence of neuropathic extrahepatic manifestations of HCV infection, the patient was treated during 8 months with interferon alpha 2b (Viraferon®, 3x10<sup>6</sup> IU, 3 times a week).

HCV-RNA was no longer detectable in the serum at the end of the treatment and there was an objective improvement of the Schirmer's test: 9 mm for 5 minutes. Before beginning the treatment, the patient had neither subjective complain about a salivary deficiency nor any objective reduction in salivary outflow, that is why he did not report any change in his oral condition after the interferon therapy.

## DISCUSSION

Although the patient had been referred for assessment of a suspected Sjögren's syndrome mainly suggested by extra glandular manifestations such as Raynaud disease and peripheral sensitive neuropathy, we finally were unable to confirm absolutely this diagnosis neither according to San Diego (or Fox) criteria nor according European one's. While xerostomia is an essential criterion for Fox, the absence of unequivocal ocular signs prevented to fill the European conditions. Despite the positivity of numerous immunologic values that could lead to a secondary SS, we could only propose the diagnosis of chronic lymphocytic sialadenitis simulating a Sjögren's syndrome. Actually, this proposal is not completely satisfactory in the reported case since classically the histological infiltrate is less definite (Chisholm 1 to 2 in HCV sialadenitis versus 3 to 4 in primary SS (6)) and there is usually no detection of serum autoimmunity markers (while they are specifically positive for anti-Ro nuclear autoantibodies in the reported case). As anti-La autoantibodies are rather specific to primary SS being positive in 30 to 70% of them(7), the fact that these autoantibodies are not detected in the reported case is in favour of a Sjögren's like syndrome.

The peripheral sensitive neuropathy that motivated the consultation being then related to a polyclonal cryoglobulinemia. The cause of SS is unknown but a viral etiology has been suggested(8). Early studies indicated that the prevalence of HCV antibodies might be higher among patients with primary SS than in general population. But it appears in further studies that part of this is due to misdiagnosis and misclassification and the frequency changed with geographical region and inclusion criteria. Nevertheless salivary dysfunction has also been reported in HCV seropositive individuals. Actually, HCV might be associated with salivary gland abnormalities in two separate ways:

A severe sialadenitis associated with SS: a result of secondary autoimmune phenomena triggered by HCV occurring in genetically predisposed individuals (particular autoimmune markers as HLA haplotypes).

This could explain a particular geographical distribution. HLA DR3 is frequently associated with SS and HCV cryoglobulinemia has also been related to the same haplotype.

The second way relates to the fact that patients with HCV infections commonly have a mild form of lymphocytic sialadenitis that, like in the reported case, morphologically closely resembles that of SS but is not identical: no clinical features, difference of patient gender, expression of autoimmune markers that would suggest a SS diagnosis. We could call it as suggested by Roy and Bagg (8), a HCV related sialadenitis or a Sjögren like syndrome. The detection HCV-RNA in salivary glands could advocate the way of direct infection of the salivary tissue for the pathogenesis of both SS and non-SS chronic lymphocytic sialadenitis. Nevertheless Arietta and col. (5) clearly point out that the HCV infected-cells did not show any difference with respect to the uninfected cells. Most published reports of HCV-RNA detection in salivary glands concerned patients already known as HCV-positive (9-11). In the group of

19 xerostomia-affected patients studied by Arietta and col(5), 8 patients were anti-HCV-positives (7 with chronic sialadenitis, 1 with SS) when the salivary gland samples were obtained. The remaining 11 patients had no serum markers of HCV infection. Finally, positive hybridization signals were observed in the salivary gland biopsies from the 8 patients with HCV-RNA in serum but in none of the biopsies from the 11 HCV-negative patients.

In the present case report, the discovery of a sub clinical HCV infection followed on the diagnosis of non-syndromic lymphocytic chronic sialadenitis. This case suggests that it could be of interest to check in a group of non-SS chronic lymphocytic sialadenitis if the prevalence of sub clinical circulating HCV-RNA is higher than among the general population.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Carrozo M, Gandolfo S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:115-27
2. Mayo MJ. Extrahepatic manifestation of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2003;325:135-48
3. Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology. A review. *Arch Dermatol* 1995;131:1185-93.
4. Coll J, Gambus G, Corominas J, Tomas S, Esteban JI, Guardia J. Immunocytochemistry of minor salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome with and without hepatitis C virus. *Ann Reum Dis* 1997;56:390-2.
5. Arrieta JJ, Rodriguez Inigo E, Ortiz Movilla N, Bartolome J, Pardo M, Manzarbeitia F, et al. In Situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am J Pathol* 2001;158:259-64.
6. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Font J. Sjögren syndrome and hepatitis C virus. *Clin Reumatol* 1999;18:93-100.
7. Youinou P, Adler Y, Muller S, Lamour A, Baron D, Humbel RL. Anti-Ro (SSA) and anti-La (SSB) antibodies in autoimmune rheumatic diseases. *Clin Rev Allergy* 1994;12:253-74.
8. Roy KM, Bagg J. Hepatitis C virus and oral disease: a critical review. *Oral Dis.* 1999;5:270-7.
9. Durand JM, Lefevre P, Kaplansky G, Retornaz F, Cretel E, Chaussegros C, et al. Sjögren's Syndrome and hepatitis C virus infection. *Clin Rheum* 1995; 14:570-1.
10. Takamatsu K, Okayasu I, Koyanagi Y, Yamamoto N. Hepatitis C virus propagates in salivary glands. *J Infect Dis* 1992;165:973-4.
11. Tanei R, Ohta Y, Katsuoka K. Lichen planus and Sjögren-type sicca syndrome in a patient with chronic hepatitis C. *J Dermatol* 1997;24:20-7