

Salivary Gland Focus Score Is Associated With
Myocardial Fibrosis in Primary Sjögren Syndrome
Assessed by a Cardiac Magnetic Resonance Approach

(原発性シェーグレン症候群における唾液腺
フォーカススコアと心臓MRIを用いて評価した

心筋線維化との関連について)

(要約)

日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野

西脇農真

申請年 2020年

指導教員 武井正美

【背景】

原発性シェーグレン症候群 (primary Sjögren syndrome; pSS) は、唾液腺や涙腺などの外分泌腺にリンパ球が浸潤して炎症を起し、外分泌機能が低下する自己免疫性リウマチ性疾患である。その過程は様々な臓器にも影響を及ぼし、腺外症状となりうる。

pSSは他の自己免疫性リウマチ性疾患と多くの臨床的および病態生理学的特徴を共有している。関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) や全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) などの自己免疫性リウマチ性疾患患者において、心血管疾患の罹患率や早期死亡率が増加することが多くの研究で報告されている (1, 2)。一方で、一般的にpSS関連の心臓合併症で知られているのは、母体由来の抗SS-A/Ro抗体が胎盤を移行して新生児ループスを発症させることである。その中でも胎児房室ブロックや心筋炎などは、移行抗体が消失後も改善しない場合があると言われている (3)。最近のメタアナリシスでは、心不全発症のオッズ比が対照群と比較してpSS患者では2.54倍以上高いことが示されており、RAやSLEと同じく心血管疾患の罹患率の増加が報告されている (4)。

それでもなお、pSSにおける臨床的に発症する主要な心血管系イベントのリスクは確立しているとは言えない。RA患者における心筋異常は典型的には代償不全の状況に達したときに顕性化することが多いとされており、臨床的に無症候性である初期の段階の期間は長いとされている (5)。臨床的および病態生理学的特徴はRAとpSSで共通していることが多いため、pSS患者における心臓合併症の症例報告が少ないことを説明できるかもしれない。そのため、代償不全の状況に移行する前に心エコー検査、心臓核医学検査、心臓カテーテル検査以上にサブクリニカルな段階でも病変部を検出できる画像ツールの必要性が増した (6)。心臓MRI検査 (cardiac magnetic resonance imaging; cMRI) は心内膜心筋生検よりも侵襲性が低く、急速な進歩により、心不全に先行する左心室の構造的・機能的変化を評価することを可能とした (7)。過去の研究でRAや全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc) の心筋異常をcMRIで評価しており、これら自己免疫性リウマチ性疾患と共有する病態を数多く持つpSSにもなんらかの無症候性心筋異常があるのではと考えた (8, 9)。

過去の研究でpSS患者における唾液腺フォーカススコア (salivary gland focus score; salivary gland FS) ≥ 4 と肺病変 (気道病変および間質性肺炎) とに有意な関連があることを報告されており、そのためsalivary gland FSが腺外症状の中でも特に心臓合併症と何らかの関連があるのではと考えた (10)。

私は、心症状のないpSS患者に心筋異常があり、salivary gland FSと独立して関連していると仮説を立てた。本研究はcMRIを用いてpSSにおける潜在的な心筋異常を評価し、関連する疾患背景因子を検討した。

【方法】

2014年1月～2017年4月に当院で登録された52名の女性のpSS患者を対象に横断的研究を行った。選考時にpSSの男性患者は非常に少数であり、そのほとんどが心血管疾患 (cardiovascular disease; CVD) のリスクファクターを有していた。そのため、本研究では女性のみが登録された。米国・ヨーロッパ改訂分類基準 (2002年) または米国リウマチ学会分類基準 (2012年) を満たし、pSSと確定診断された満20歳以上の患者であることや、自覚的に心症状がないことを選択基準とした (11, 12)。登録時に急性心筋梗塞、心不全、肺高血圧症の治療中もしくは既往がある患者、血管形成術の施行歴がある患者は除外した。追加の除外基準として過去もしくは現在の喫煙、糖尿病 (HbA1c $> 6.1\%$)、高血圧症 ($> 140/90$ mmHg)、脂質異常症 (LDLコレステロール > 140 mg/dl [間接法], HDLコレステロール < 40 mg/dl, トリグリセリド > 150 mg/dl) の治療中もしくは既往がある患者、心臓超音波検査や心電図で異常がある患者、気管支収縮の既往、閉所恐怖症や造影剤アレルギーによりMRI撮影が困難である患者、担当医師が不適当と判断した患者を除外した。当院の臨床研究倫理審査委員会 (研究番号: RK-160112-07) の承認を得た。1975年のヘルシンキ宣言(2013年改訂) に従って、各患者からインフォームドコンセントを得た。

全てのpSS患者は診察による臨床評価後1週間以内に、cine MRI、造影MRIを施行した。MRIは3.0T scanner (Achieva, Philips Healthcare, Best, Netherlands) を使用した。造影剤はガドリニウム造影剤 (gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid, Magnevist, Schering AG) を用い、投与量は0.1 mmol/kgで行った。心筋の壊死や線維化を示す遅延造影 (late gadolinium enhancement; LGE) の有無を調べた

(13)。心筋の浮腫を示すT2強調画像 (T2-weighted imaging; T2WI) の高信号域の有無を調べた (14)。患者の臨床情報を得ていない2人の別々の放射線科医が読影して、その後2人の同意を得て最終結果とした。

撮影後、MRIの画像を元に、左室機能 (駆出率, ejection fraction, %)、収縮末期容積 (end-systolic volume, mL)、拡張末期容積 (end-diastolic volume; EDV, mL)、1回心拍出量 (stroke volume, mL)、心拍出量 (cardiac output, L) と、左室肥大 (左室心筋重量 left ventricular mass; LVM, g)、左室心筋重量比 (LVM index; LVMI = LVM / body surface area, g/m²) を計測した。

疾患活動性はEuropean League Against Rheumatism Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI) を用いて評価した (15)。レイノー症状 (Raynaud's phenomenon; RP) の有無は国際的にコンセンサスを得ている2014年に公表された分類基準を元に判断した (16)。私は診療録の記載も判断の参考にした。cMRIにおける異常所見と乾燥症状、唾液腺シンチグラフィ、眼科検査などの疾患背景因子の関連についても検討した。口唇生検の組織学的な評価はヘマトエオジン染色で導管周囲あるいは血管周囲への50個以上のリンパ球浸潤を示す部位をfocusとし、4mm²あたりの平均focus数をfocus scoreとした (17)。さらに正常な腺房細胞に近接してfocusが存在することを条件とした。リウマチ専門医と病理医がそれぞれ評価した。

空腹時の血清、血漿サンプルを遠心分離し、-80°Cで保存した。すべてのアッセイは、当院の研究所内で内部品質管理手順に従い、分析された。被検者の来院時に、動脈硬化の程度を客観的に判断するために、総コレステロール、トリグリセリド、HDLコレステロール、LDLコレステロール、空腹時血糖を測定し、pSSの診断に必要なリウマトイド因子、抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体を含めた通常の血液検査項目を測定した。私は精製された抗原 (Orgentec, Japan) に基づく市販のキットを用いて抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体のELISA法による測定を行った。さらに抗SS-A/Ro抗体のサブタイプである抗Ro52抗体、抗Ro60抗体 (BioPlex2200 ANA screen, 製造社名; バイオラッド社) をそれぞれ分別測定した。

グループの比較においては、連続変数の分析にWilcoxon rank-sum testを用いた。名義変数の分析にはFisher's exact testを用いた。私はcMRIで指摘された心筋異常の独立した関連因子を探索するために多変量のロジスティック回帰モデルを構築した。LGEを目的変数とした多変量解析の手順として、臨床的意義、LGE陽性群と陰性群の2群比較による中央値やp値などを元に、説明変数を抽出した。多変量解析のmodel 1では、単変量ロジスティック回帰分析で有意 (p < 0.05) な変数を強制投入した (強制投入法)。また、model 2では、単変量ロジスティック回帰分析で有意な変数を尤度比で投入した (変数増加法)。受信者動作特性曲線 (receiver operating characteristic curve; ROC曲線) を用いてLGEを検出するためのFSのカットオフ値を求めた。さらに、陽性的中率と陰性的中率などの予測の精度の指標を求めた。統計分析はJMP® 14 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いた。今回の研究では、有意水準 α は0.05とし、p < 0.05の場合統計学的に有意であるとした。

【結果】

52名のpSSの女性患者 (年齢の中央値: 55歳、四分位範囲: 47.0–65.7歳) が本研究に登録された。大多数の患者で口腔乾燥、眼乾燥がみられ、RPは21% (52例中11例) だった。92% (52例中48例) が抗SS-A/Ro抗体陽性 (75% [28例中21例] が抗Ro52抗体陽性、89% [28例中25例] が抗Ro60抗体陽性) であり、38% (52例中20例) が抗SS-B/La抗体陽性であった。その他自己抗体の測定結果は、抗ds-DNA IgG抗体は6% (52例中3例) が陽性、抗Sm抗体は0% (52例中0例) が陽性、抗ミトコンドリアM2抗体は11.4% (35例中4例) が陽性、抗セントロメア抗体は14% (35例中5例) が陽性であった。85% (52例中44例) のpSS患者に口唇生検を施行した。83% (44例中37例) が0 ≤ salivary gland FS < 3、17% (44例中7例) が3 ≤ salivary gland FS < 6の範囲内であり、salivary gland FS ≥ 6の患者は1人もいなかった。ESSDAIの合計点数の中央値は4であり、四分位範囲は0–8であった。患者の13% (52例中7例) のみESSDAIの合計点数が高疾患活動性を示したが、各ドメインのスコアリングで高疾患活動性に分類されることはなかった。

19.2% (52例中10例) がLGE陽性であり、うち10例中2例はT2WIも陽性だった。5.8% (52例中3例) がT2WI陽性だった。LGE陽性例のうち10例中9例が線状の遅延造影、10例中1例が斑状の遅延造影を示した。また、10例中5例が心筋中層に遅延造影、残り10例中5例が心筋外層に遅延造影を示した。

LGEを目的変数とした単変量解析において、RPとsalivary gland FSが有意差を認めた ($p = 0.003, 0.009$)。NT-proBNPはLGE陰性群と比較して、LGE陽性群の方が高値の傾向だった ($p = 0.08$)。抗SS-A/Ro抗体、そのサブタイプである抗Ro52抗体と抗Ro60抗体を含めてその他因子はLGE陽性群と陰性群において有意差はなかった。cine MRIにおける機能評価項目においても同様にLGEを目的変数とした単変量解析でLGE陽性群と陰性群で有意差を認めた因子はなかった。ただし、LVMIとLVM/EDVはLGE陰性群よりも陽性群の方が高値の傾向を示した ($p = 0.08, 0.09$)。

ROC曲線を用いてLGE陽性患者特定のための感度、特異度が最大となるスコア3をカットオフ値としてFSを2値変換し ($FS \geq 3$ or $FS < 3$)、多変量解析の因子として使用した。採択した5つの変数 ($FS \geq 3, RP, T2WI, NT\text{-}proBNP, LVMI$) に対して、それぞれ単変量ロジスティック回帰分析をした。多変量解析のmodel 1では単変量ロジスティック回帰分析で有意差のあった3つの変数を強制投入し、多変量解析を行ったところ、 $FS \geq 3$ のみが調整後も独立してLGEに関連する因子であることがわかった (multivariable model 1; odds ratio [OR]: 11.21, 95% confidence interval [CI]: 1.18–106.80, $p = 0.04$)。また、多変量解析のmodel 2では単変量ロジスティック回帰分析で有意差のあった3つの変数を変数増加法 (尤度比) でさらに選別し、多変量解析を行ったところ、model 1と同様に $FS \geq 3$ のみが調整後も独立してLGEに関連していた (multivariable model 2; OR: 20.63, 95% CI: 2.96–143.61, $p = 0.002$)。

LGE陽性を予測するsalivary gland $FS \geq 3$ の精度の指標として、陽性的中率は71%で陰性的中率は89%であった。再現率 (recall) は51%だった。

【考察】

私の検索した限りでは、これほど多くのpSS患者に対してcMRIを用いて画像的に心筋異常を評価した研究はなく、さらにpSS患者の疾患背景因子、CVDのリスクファクターなどの因子を多変量解析することにより、cMRIで検出した心筋線維化 (LGE) に対して、独立して関連する因子を見出すことを検討した唯一の研究である。第1に心症状のないpSS患者において高頻度にLGE陽性を認めた。第2にLGEがsalivary gland $FS \geq 3$ と独立して関連していた。

心血管リスクの低い健康な女性1,328人を対象としたコホート研究では、LGE陽性率はわずか 0.68% (9人) であった (18)。本研究と平均年齢が近似していたため、本研究のpSS患者のLGE陽性率である19.2%は実質的に高いと判断した。既存のcMRIの研究において、類似病態が予想される自己免疫性リウマチ性疾患としてRA患者のLGE陽性を示した患者の割合は32% (60例中19例) であり、SSc患者のLGE陽性を示した患者の割合は40% (10例中4例) であり、今回のpSS患者のLGE陽性の頻度の方がやや低い結果であった (いずれの報告もCVDのリスクファクターの指摘や心症状がない患者を選択している)。また、他の疾患と比較して、pSSにおけるLGEの特異的な所見はない。pSS患者のLGEの報告をした文献もないため、比較もできない。しかしながら、本研究のLGEが陽性であったpSS患者のうち10例中9例が線状陰影であり、残り1例は斑状陰影であり、広範囲なLGEを示す症例はみられなかった。KrummらはSSc患者20例 (びまん皮膚硬化型全身性強皮症19例、限局皮膚硬化型全身性強皮症1例) に対しcMRIを施行し、13例がLGE陽性だったことを確認している (19)。陰影のパターンは10例がびまん状陰影であり、残り3例は斑状もしくは線状陰影であり、広範囲なLGEを示す症例が多かった。自己免疫性リウマチ性疾患の違いによりLGEの陰影パターンに傾向があるかもしれない。いずれにせよ、わずかな範囲でもLGEが確認されれば、予後不良因子となりうるとされており、陽性例に関しては特に注意深いフォローが必要となる (20, 21)。

本研究はcMRIを用いて、pSSにおける心筋線維化が高頻度に認められることを示したものである。しかし、その機序に関しては証明できていない。多変量解析においてLGEとsalivary gland $FS \geq 3$ が独立して関連を示せたことから、心臓へのリンパ球浸潤の可能性も考えたが、心内膜心筋生検をして組織学的に確認したわけではないので推測にとどまる (22)。実際のところはcMRIを撮影してほぼ同時期にLGEが同定された心筋部位を生検検体として採取するのは困難な作業となる。仮に生検したとしても採取できる検体がカテーテル下では心内膜のみであり、本研究の中層や外層に認められたLGEの部位には到達しない可能性が高い。Kakugawaらは多変量解析を用いて、pSS患者におけるsalivary gland $FS \geq 4$ とヘリカルCTで確認した肺病変 (気道病変、間質性肺炎) の有無との間に有意な関連があることを報告した (10)。彼らの報告も本研究と同様に腺外症状の標的臓器に対し生検を同時に行い、線維化やリンパ球浸潤を確認したわけではなく、salivary gland FSが全身の炎症や活動性の

高い腺外症状の標的臓器の炎症を反映していると断定していない。しかし、統計学的な関連は示せているので、異なるメソッドやツールを模索する必要があるかもしれないが、今後の研究のテーマになるであろう。

また、母体由来の抗SS-A/Ro抗体（抗Ro52抗体）は胎盤を通過して新生児ループスを発症させる。胎児房室ブロックや心筋炎は、移行抗体が消失後も改善しないとされているが、成人でのアウトカムは未だ確立していない（3）。本研究も抗SS-A/Ro抗体陽性例が多すぎることが一因かもしれないが、LGEと抗SS-A/Ro抗体（抗Ro52抗体、抗Ro60抗体）、抗SS-B/La抗体は統計学的に関連を認めなかった。今回抗 α -fodrin抗体は測定していないが、本研究の考察をするにあたり、いくつかの興味深い報告がある。 α -fodrinは生体内では脳神経細胞や心筋の細胞骨格を構成する蛋白として、240kDテトラマーの形（抗 α -fodrin抗体の自己抗原になるのは120kD α -fodrinであり、断片化が必要。）で豊富に存在する（23）。また、新生児ループスを発症した新生児7例のうち、5例が抗 α -fodrin抗体陽性で、その母親5例も抗 α -fodrin抗体が陽性であったという報告がある（24）。pSSは小児期には乾燥症状が少なく、過小診断が示唆される（25）。発症時期と診断時期が一致しないことも多いことが予想されるため、今回のLGEで示された心筋線維化も小児期に発症し、抗 α -fodrin抗体が関与した新生児ループスによる癒痕である可能性も検討すべきであると考ええる。今回の心筋線維化の病態を説明し得るかもしれず、後方視的にはなるが追加測定を検討していきたい。

pSSの心筋線維化の病態のヒントを模索する上で、その他自己免疫性リウマチ性疾患あるいは自己免疫疾患を合併する例について検討することも重要である。今回はシェーグレン症候群（Sjögren syndrome; SS）自体による心臓合併症を評価することが目的であったため、CVDのリスクファクターがなく、原発性（他の自己免疫性リウマチ性疾患を合併しない）SSの患者をエントリーした。故に、SS以外にもその他自己免疫性リウマチ性疾患の診断基準あるいは分類基準を満たす患者（二次性SS）は除外した。特にSLE患者は抗SS-A/Ro抗体が陽性となる頻度が高いと言われており、重複している可能性も十分ある（26）。そのため鑑別目的に識別抗体を全例測定したが、抗ds-DNA IgG抗体陽性例はごく少数であり、抗Sm抗体は全例が陰性だった。さらにSLEの分類基準を満たす患者は1例もおらず、抗ds-DNA IgG抗体陽性の3例のうちLGEが陽性だった患者もいなかった（27）。

合併しているかを検討すべき自己免疫疾患として原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）、自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）、橋本病などが挙げられるが、今回のpSS患者52例全例がPBCを合併しなかった。抗ミトコンドリアM2抗体は少数で陽性を認めたものの、LGEとの関連は統計学的に示せなかった。また、pSSにおいてPBCと抗セントロメア抗体は関連すると言われているが、同様に陽性例は少数であり、LGEとの関連は統計学的に示せなかった（28, 29, 30）。PBCの47~73%で眼・口腔乾燥症状を、26~93%でSSに矛盾しない唾液腺の組織学的所見を認める。このようにSSとPBCには強い関連性が認められ、両者に共通した病態の存在が想定されているため、今後も検討が必要である（31, 32, 33）。AIHについては52例中3例で診断がついた（非典型例2例、典型例1例）。しかしいずれもLGE陽性例ではなかった。SSはAIH-PBCの重複症候群を呈する頻度が全身性自己免疫疾患で最も高く、このような症例を検索していきたい（34）。橋本病は全例診断できなかった。抗SS-A/Ro抗体陽性のpSS症例は経過中に甲状腺機能異常を生じることが多いとされており、フォローが必要である（35）。

その他自己免疫疾患ではないが、予後を左右する合併疾患として悪性リンパ腫が挙げられる。本研究においては非ホジキンリンパ腫の既往があるpSS患者が1例認められたが、現在合併している患者はいなかった。SS患者から悪性リンパ腫が発生する予測因子としてsalivary gland FS ≥ 3 が挙げられている報告もあり、本研究の心筋線維化とともに、salivary gland FS ≥ 3 のSS症例に関しては十分注意してフォローすべきである（36）。

本研究の仮説としてLGEとsalivary gland FSの関連の検証を1つの目的としていたため、今回はROC曲線を用いてカットオフ値を3と設定し、多変量解析でsalivary gland FS ≥ 3 はLGEと独立して関連することを提示した。2や1をカットオフ値とするとsalivary gland FSはLGEと独立して関連しなかった。また、感度は本研究ではLGE陽性例のうち、salivary gland FSによってLGE陽性を発見できる確率を示す。つまり、salivary gland FSがカットオフ値より高い場合を陽性、低い場合を陰性とする、感度 = 真陽性 / 真陽性 + 偽陰性とも言える（検査; salivary gland FS、結果; LGE）salivary gland FS ≥ 3

と<3で区切ると、真陽性5例、偽陰性4例となり感度は56% ($5 / 5 + 4 \times 100$) だが、salivary gland FSを ≥ 2 と<2で区切ると、真陽性6例、偽陰性3例となり感度は67% ($6 / 6 + 3 \times 100$) となる。このように、salivary gland FSを2値変換するための区切りのスコアを低くするほど、真陽性の人数は増加し、偽陰性の人数は減少するので感度は高くなり、見逃し（偽陰性）は少なくなるため、医療現場においてsalivary gland FSの検査としての意義は高まると思われる。しかし、それとともにトレードオフの関係にある特異度は感度が高くなるほど低くなり、偽陽性的人数が増加するとともに陽性と判断したときのLGE陽性例の検出能が低下すると思われる。

今回cMRIのパラメータとしてLVMI、LVM/EDVを評価し、形態学的変化があるかも検討した。LVMI、LVM/EDVは統計学的な有意差がなかったものの、LGE陰性群よりも陽性群の方が高値の傾向を示した。これらの結果は、pSS患者においてもこのような形態学的変化が起こり、その背景に心筋線維症が関与している可能性を示唆していると考えられる (37)。また、左室壁の形態学的変化に伴い、拡張機能障害があることが示唆される。cMRIにおいて拡張早期最大ストレインレートは新たな弛緩能指標として用いられており、左室の弛緩障害およびそれに続く左室のstiffnessの増大に先行する拡張機能不全の指標として期待されている (38, 39)。

本研究で得られた知見の臨床的意義は、心臓合併症がpSSの腺外合併症と考えられる可能性を示唆していることである。さらに、salivary gland FSが高いpSS患者は、cMRIを用いた心血管スクリーニングを施行することが望ましいことが考えられた。口唇生検のsalivary gland FS ≥ 1 は今回選択基準に用いた2つの分類基準だけでなく、最新の米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会分類基準(2016年)においても、抗SS-A/Ro抗体または抗SS-B/La抗体陽性と並んで、最重要視されている診断のための1項目である (40)。いずれの分類基準もsalivary gland FS ≥ 1 、自己抗体陽性(抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体)のどちらかが陽性でないと診断に至らない基準となっている。口唇生検は侵襲を伴う検査であるものの、施行する意義は高い。本研究を通して心血管スクリーニングを施行する目安となるようであれば、さらに臨床的意義は増すであろう。

本研究にはいくつかの記載すべき限界(Limitation)がある。第1に本研究はpSS患者に対してcMRIを施行した研究の中では最も規模の大きいものであるが、統計学的に結果を導くためには症例数が足りない。第2に長期予後について検討されていないことである。今後のフォローアップが必要である。第3にその他条件のSS患者を評価していない(CVDのリスクあり、男性、二次性、その他自己免疫疾患を合併する症例)。第4に本研究ではLGEの定量的評価は行っていない。現在LGEと併せてT1マッピングや細胞外腔容積(Extracellular Volume Fraction)などの定量評価が可能であり、早期の心筋特性を定量的に評価できる(6, 41, 42)。第5に心臓のカテーテル検査を行っているわけではないので、虚血性心疾患の存在を見逃している可能性がある。しかし、冠動脈の走行とLGEが描出された心筋の分布は一致しておらず(内層や全層にLGEを認める症例はなし)、LGEの原因として虚血の可能性は非常に低いと考える。

【結論】

今回私は、心症状を伴わないpSS患者において、cMRIで評価された心筋線維化を有する割合が高いことを示した。今後もpSSの腺外症状に心臓合併症が含まれるかどうかを検討していきたい。

参考文献

1. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus* 2016;25:727-34.
2. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
3. Hornberger LK, Al Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Scand J Immunol* 2010;72:189-97.
4. Beltai A, Barnetche T, Daien C, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Combe B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:131-9.
5. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased

- unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
6. Mavrogeni SI, Sfikakis PP, Koutsogeorgopoulou L, Markousis-Mavrogenis G, Dimitroulas T, Kolovou G, et al. Cardiac tissue characterization and imaging in autoimmune rheumatic diseases. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1387-96.
 7. Yeboah J, Rodriguez CJ, Stacey B, Lima JA, Liu S, Carr JJ, et al. Prognosis of individuals with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2012;126:2713-9.
 8. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Akashi Y, Takei M, Giles JT. Magnetic resonance imaging-detected myocardial inflammation and fibrosis in rheumatoid arthritis: Associations with disease characteristics and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1304-11.
 9. Kobayashi H, Yokoe I, Hirano M, Nakamura T, Nakajima Y, Fontaine KR, et al. Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36:106-12.
 10. Kakugawa T, Sakamoto N, Ishimoto H, Shimizu T, Nakamura H, Nawata A, et al. Lymphocytic focus score is positively related to airway and interstitial lung diseases in primary Sjögren's syndrome. *Respir Med* 2018;137:95-102.
 11. 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;61:554-8.
 12. 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 (Hoboken)* 2012;64:475-87.
 13. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215-23.
 14. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Kandolf R, Stehning C, Schnackenburg B, et al. Performance of T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003073.
 15. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103-9.
 16. Mavroukaki E, Patel F, Kronenberg DG, Chung L, Fiorentino D, Allanore Y, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun* 2014;48-49:60-5.
 17. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;37:217-29.
 18. Weir-McCall JR, Fitzgerald K, Papagiorcopulo CJ, Gandy SJ, Lambert M, Belch JFF, et al. Prevalence of unrecognized myocardial infarction in a low-intermediate risk asymptomatic cohort and its relation to systemic atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:657-62.
 19. Krumm P, Mueller KA, Klingel K, Kramer U, Horger MS, Zitzelsberger T, et al. Cardiovascular magnetic resonance patterns of biopsy proven cardiac involvement in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:70.
 20. Lehrke S, Lossnitzer D, Schöb M, Steen H, Merten C, Kemmling H, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:727-32.
 21. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2414-21.
 22. Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:529-37.

23. Perrin D, Aunis D. Reorganization of alpha-fodrin induced by stimulation in secretory cells. *Nature* 1985;315:589-92.
24. Miyagawa S, Yanagi K, Yoshioka A, Kidoguchi K, Shirai T, Hayashi Y. Neonatal lupus erythematosus: maternal IgG antibodies bind to a recombinant NH2-terminal fusion protein encoded by human alpha-fodrin cDNA. *J Invest Dermatol* 1998;111:1189-92.
25. Saad Magalhães C, de Souza Medeiros PB, Oliveira-Sato J, Custódio-Domingues MA. Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:589- 93.
26. Rivera TL, Izmirly PM, Birnbaum BK, Byrne P, Brauth JB, Katholi M, et al. Disease progression in mothers of children enrolled in the Research Registry for Neonatal Lupus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:828-35.
27. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
28. Tzioufas AG, Tatouli IP, Moutsopoulos HM. Autoantibodies in Sjögren's syndrome: clinical presentation and regulatory mechanisms. *Presse Med* 2012;41:e451-60.
29. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun* 2012;39:15-26.
30. Nakamura H, Kawakami A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *Transl Res* 2006;148(6):281-8.
31. Tsuneyama K, Van de Water J, Nakanuma Y, Cha S, Ansari A, Coppel R, et al. Human combinatorial autoantibodies and mouse monoclonal antibodies to PDC-E2 produce abnormal apical staining of salivary glands in patients with coexistent primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome. *Hum Pathol* 1995;26:92- 8.
32. Tsuboi H, Ohira H, Asashima H, Tsuzuki S, Iizuka M, Matsuo N, et al. Anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepato Res* 2014;44:E471-9.
33. Sun Y, Zhang W, Li B, Zou Z, Selmi C, Gershwin ME. The coexistence of Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48:301-15.
34. Zeron PB, Retamozo S, Bové A, Kostov BA, Sisó A, Ramos-Casals M. Diagnosis of Liver Involvement in Primary Sjögren Syndrome. *J Clin Transl Hepatol* 2013;1:94-102.
35. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:103-8.
36. Nishishinya MB, Pereda CA, Muñoz-Fernández S, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa I, Andreu JL, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2015;35:17-26.
37. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart Fail Rev* 2014;19:173-85.
38. Ntusi NAB, Francis JM, Gumede F, Karvounis H, Matthews PM, Wordsworth PB, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of myocardial and vascular function in rheumatoid arthritis patients. *Hellenic J Cardiol* 2019;60:28-35.
39. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953-9.
40. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9-16.
41. Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nat*

Rev Cardiol 2015;12:18-29.

42. Buckert D, Cieslik M, Tibi R, Radermacher M, Rottbauer W, Bernhardt P. Cardiac magnetic resonance imaging derived quantification of myocardial ischemia and scar improves risk stratification and patient management in stable coronary artery disease. *Cardiol J* 2017;24:293-304.