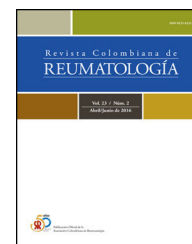




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Análogos de somatostatina radiomarcados en el acercamiento diagnóstico del síndrome de Sjögren: Imágenes moleculares aportando a los criterios clínicos y paraclínicos hoy conocidos

Luz Kelly Anzola^{a,b,*} y Diana C. Quijano^c

^a Unidad de Medicina Nuclear, Clínicas Colsanitas, Bogotá, Colombia

^b Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia

^c Unidad de Posgrado en Medicina Nuclear, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de enero de 2020

Aceptado el 11 de junio de 2020

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

^{99m}Tc Hynic-Toc

Gammagrafía con receptores de somatostatina

R E S U M E N

El diagnóstico del síndrome de Sjögren se basa en los criterios del consenso americano y europeo (AECG), sin embargo, en muchas oportunidades no se alcanza a detectar el compromiso glandular o extraglandular. Presentamos la evidencia de la utilidad de la gammagrafía con los análogos de somatostatina radiomarcados como prueba novedosa en el acercamiento diagnóstico al compromiso glandular y extraglandular del síndrome de Sjögren.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Radiolabelled somatostatin analogues in the diagnostic approach to Sjögren's syndrome: molecular imaging contributing to the current clinical and para-clinical criteria

A B S T R A C T

Sjögren syndrome is diagnosed using American European Consensus Group (AECG) criteria, although frequently these criteria are not enough to detect the glandular and extra-glandular compromise. Evidence is presented on the use of whole body somatostatin scintigraphy as a novel probe in the diagnostic approach to the glandular and extra-glandular compromise in Sjögren's syndrome.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Sjögren's syndrome

^{99m}Tc Hynic-Toc

Somatostatin-receptor scintigraphy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lkantzola@gmail.com (L.K. Anzola).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.06.005>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

El objetivo de esta revisión es compartir con la comunidad científica nuestra experiencia y nuestro conocimiento sobre la utilidad de los receptores de somatostatina radiomarcados en el enfoque diagnóstico del síndrome de Sjögren.

El síndrome de Sjögren forma parte de las enfermedades crónicas inflamatorias de origen inmunológico que se caracterizan por infiltración de células mononucleares al órgano blanco y que con el tiempo producen hipofunción y requieren tratamientos médicos prolongados¹. En los últimos años se han sintetizado diversos radiotrazadores en medicina nuclear que han contribuido al acercamiento diagnóstico y pronóstico de estas enfermedades, como han sido péptidos, ligandos de receptores y anticuerpos monoclonales, todos estos marcados con radiotrazadores especiales en medicina nuclear que han permitido observar *in vivo* los procesos inflamatorios en un nivel celular y molecular².

Una de las moléculas que más fuerza han tomado en los últimos tiempos para el diagnóstico de estas enfermedades son los péptidos radiomarcados, siendo los análogos de somatostatina los más frecuentemente utilizados en el diagnóstico de enfermedades como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y las enfermedades autoinmunes de la tiroides, entre otras.

Hoy conocemos la forma como se produce una sobreexpresión de receptores de somatostatina en diferentes entidades inflamatorias, particularmente en las células que participan en el momento fisiopatológico de la inflamación activa, como las células mononucleares y los macrófagos, en los vasos sanguíneos, en los fibroblastos y en células sinoviales, entre otros. En la literatura se ha descrito que en entidades como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la uveítis autoinmune, la sarcoidosis, el síndrome de Sjögren, la fibrosis pulmonar o la tiroiditis autoinmune existe sobreexpresión de receptores de somatostatina en el estado activo de la enfermedad³.

La somatostatina es una hormona endógena de naturaleza inhibitoria que se produce de manera central o local debido al estímulo de diferentes agentes como iones, nutrientes, neuropéptidos, neurotransmisores, hormonas y citocinas. Tiene funciones antisecretoras, antiproliferativas y de neurotransmisión; su principal efecto es inhibir la adenil ciclasa mediante la interacción con 5 diferentes receptores del tipo glicoproteína G que se expresan en diferentes partes del cuerpo, como en las células nerviosas, en las células de origen neuroendocrino y en las células que median la inflamación y la respuesta inmunológica. Cuando se hace referencia a la inflamación, esto quiere decir que la somatostatina participa inhibiendo la angiogénesis, modulando el sistema inmune relacionado con la función de las células T e inhibiendo factores de crecimiento como el factor de necrosis tumoral- α y la interleucina-6^{4,5}.

Desde hace varios años, en la literatura se puede encontrar un gran interés en la posibilidad de detectar procesos inflamatorios activos mediados por receptores de somatostatina, en estudios de imágenes de medicina nuclear, mediante el uso de análogos de somatostatina radiomarcados, con afinidad especial a los receptores 2, 3 y 5. Estos análogos han sido marcados con ¹¹¹Indio (OctreoScan®), con ^{99m}Tc (HYNIC-TOC®), este último para uso en sistemas comunes de gammacámaras y de fácil adquisición en nuestro medio, y con ⁶⁸Galio DOTA-NOC, TOC, TATE para ser usado en sistemas de tomografía por

emisión de positrones (PET)⁶. Existen reportes³ que recogen estudios positivos con receptores de somatostatina radiomarcados en pacientes con patología inflamatoria crónica y se han postulado tres mecanismos que pueden explicar su fijación: presencia de receptores de somatostatina en la membrana celular de los linfocitos activados, sobreexpresión de receptores de somatostatina en el tejido blanco y sobreexpresión de receptores de somatostatina en los macrófagos.

De manera particular, los análogos de somatostatina radiomarcados afines a los receptores 2, 3 y 5 han demostrado utilidad potencial en el diagnóstico y la evaluación del tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide⁷, el síndrome de Sjögren⁸, la fibrosis pulmonar⁹, la orbitopatía distiroidea¹⁰ y la placa aterosclerótica vulnerable¹¹, entre otras.

Para realizar estudios con receptores de somatostatina radiomarcados se inyecta el radiofármaco por vía intravenosa, ya sea ligado a ^{99m}Tc (HYNIC-TOC), o a ⁶⁸Ga DOTA, este último para estudios PET. La adquisición permite evaluar imágenes de cuerpo entero, de tal manera que se pueden tener en cuenta glándulas salivales, grasa periorbitaria, pulmones, grandes y pequeñas articulaciones, así como la glándula tiroides (fig. 1). En la literatura se encuentran reportes de la distribución normal del radiofármaco en los diferentes órganos^{8,12} y de manera particular, en la experiencia reportada por Anzola, Rivera et al.⁸ se puede resaltar que no es normal hallar captación de la somatostatina radiomarcada en las glándulas salivales de los pacientes sanos.

El síndrome de Sjögren es una enfermedad sistémica autoinmune que afecta de manera primaria a las glándulas exocrinas, en la que se presenta infiltración linfocitaria de los ojos y de las glándulas salivales, lo cual produce sequedad de ojos y de boca. Esta patología transcurre igualmente con artritis, compromiso renal, pulmonar, dolor musculoesquelético, vasculitis y fatiga crónica¹³. Dado que no existe un único criterio para su diagnóstico, la comunidad americana y europea se pronunciaron mediante sus criterios AECG y, en el año 2002, desarrollaron una propuesta para combinar criterios objetivos y subjetivos que permiten diagnosticar la enfermedad con un alto grado de certeza, como se muestra a continuación:

Síntomas subjetivos

- Síntomas oculares de Sicca
- Síntomas orales de boca seca

Síntomas objetivos

- Sequedad de ojos evaluada en laboratorio mediante test de Schirmer o el puntaje de ojo seco (> 4 de acuerdo con el sistema de puntaje de van Bijsterveld).
- Biopsia positiva en glándula salival menor en la que se demuestren por campo más de 50 linfocitos por 4 mm² de tejido glandular.
- Cambios funcionales de glándulas salivares documentados en sialogammagrafía o en sialografía.
- Presencia de autoanticuerpos tipo Ro(SSA) o La(SSB), o los dos simultáneamente.

Para diagnosticar la enfermedad se requiere la presencia de 4 de estos 6 criterios, que los criterios 5 o 6 resulten positivos,

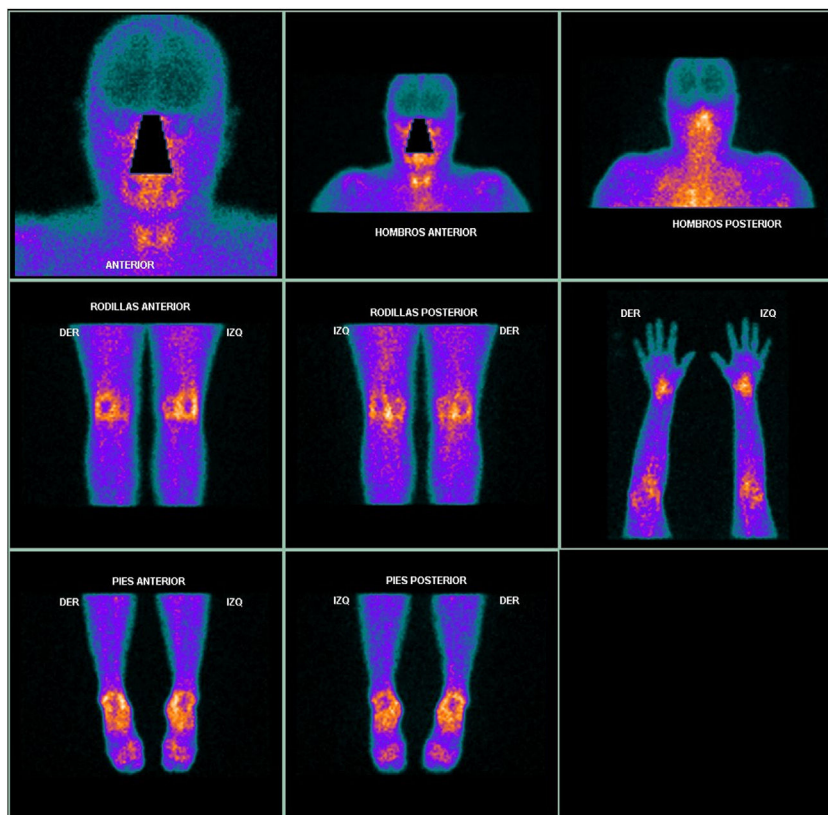


Figura 1 – Estudio con análogos de somatostatina radiomarcado ^{99m}Tc -HYNIC-TOC en un paciente con síndrome de Sjögren y artritis concomitante. El estudio permite realizar rastreo corporal total con acercamientos a diferentes zonas; esto facilita la evaluación del compromiso glandular y extraglandular (acercamiento a cabeza, cuello, tórax, grandes y pequeñas articulaciones de miembros superiores y miembros inferiores). Cortesía de la Unidad de Medicina Nuclear, Clínica Reina Sofía, Bogotá, Colombia.

o que durante la evaluación se encuentren tres de los criterios objetivos positivos.

Los criterios del Consenso Americano/Europeo AECG tienen sensibilidad y especificidad de 94% para el diagnóstico de síndrome de Sjögren primario, siempre y cuando se encuentren positivos cuatro de los seis criterios del consenso, y aunque la sialogammagrafía aún forma parte de los criterios, su falta de sensibilidad y de especificidad genera dudas sobre la pertinencia de esta prueba como parte de los criterios diagnósticos¹⁴.

Recientemente, la ACR/EULAR 2016 se pronunció mediante una nueva propuesta de criterios diagnósticos que tiene una correlación muy alta con la escuela AECG del 2001 ($k = 0,81$)^{15,16}. La última clasificación no considera la sialogammagrafía como herramienta diagnóstica y, aunque la consideran obsoleta, es evidente que su baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de síndrome de Sjögren fue lo que la llevó a su descalificación como parte de las herramientas diagnósticas. La sialogammagrafía es un estudio que demuestra el estado funcional de las glándulas, las cuales no son las primeras en verse comprometidas por efectos de la enfermedad. Por otro lado, no logra discriminar si hay actividad inflamatoria presente.

Desde el punto de vista del contexto clínico y teniendo en cuenta las múltiples manifestaciones y el compromiso

multiorgánico observado en esta enfermedad, sería de gran utilidad contar con herramientas diagnósticas que permitan no solamente confirmar la presencia de la enfermedad, sino determinar el compromiso extraglandular para fines de tratamiento y pronóstico.

La experiencia reportada recientemente por Anzola, Rivera et al.⁸, en una población de 62 pacientes con síndrome de Sjögren primario de reciente diagnóstico, mostró que el 97% de los pacientes consultó por Sicca, el 76% tuvo patología de glándula salival labial positiva, el 27% tuvo estudio funcional de glándulas salivales (sialogammagrafía) anormal y el 87% consultó por dolor articular. Utilizando receptores de somatostatina radiomarcados con ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, bajo un análisis semicuantitativo proveniente de regiones de interés que se delinearon en cada glándula salival, encontraron índices con una mediana de 2,73 para las submaxilares, de 1,72 para las parótidas y de 1,09 ($p < 0,001$) para los pacientes control. La sialogammagrafía bajo análisis cualitativo fue anormal tan solo en el 27% de la población enferma, en contraste con el 97% detectado por el ^{99m}Tc -HYNIC-TOC (fig. 2).

La discrepancia hallada entre las dos moléculas en esta experiencia pone en evidencia la versatilidad de las imágenes de medicina nuclear, detectando enfermedades desde una perspectiva molecular, como en nuestro caso mediante los receptores de somatostatinas activados en las glándulas

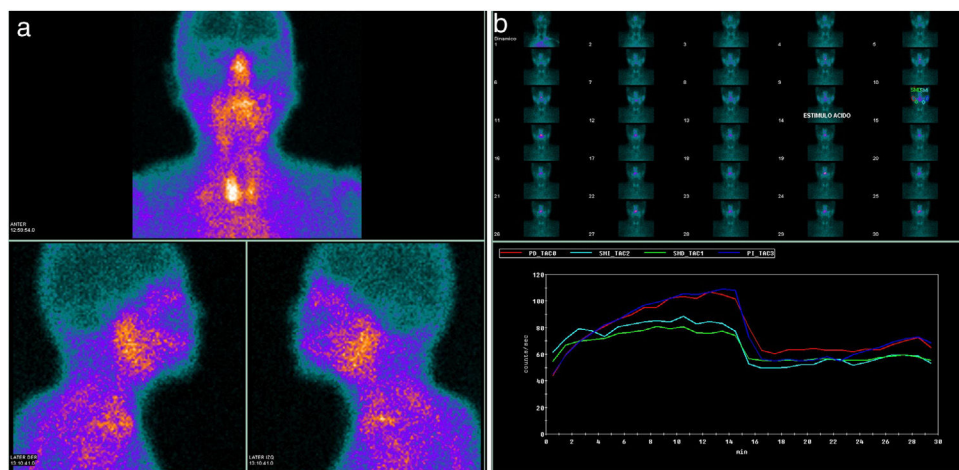


Figura 2 – A) Estudio con ^{99m}Tc -HYNIC-TOC que demuestra captación intensa anormal en la concentración del trazador en paciente con síndrome de Sjögren primario a nivel de las glándulas salivales, que muestra síntomas de Sicca. **B)** La sialogammagrafía realizada con $^{99m}\text{TcO}_4$ del mismo paciente que muestra glándulas funcionalmente normales. Este caso ejemplifica la discrepancia frecuentemente encontrada entre los dos estudios, lo que demuestra que cada molécula identifica eventos diferentes. Cortesía de la Unidad de Medicina Nuclear, Clínica Reina Sofía, Bogotá, Colombia.

salivales por efecto del síndrome de Sjögren. La gammagrafía convencional sobre glándulas salivales es por el contrario un estudio que muestra la función de la glándula, mas no la actividad inflamatoria de origen inmunológico.

Adicionalmente, el análisis de las imágenes extraglandulares con ^{99m}Tc -HYNIC-TOC demostró captación aumentada anormal en carpos, rodillas y articulaciones interfalángicas, lo que se correlaciona con el dolor articular referido por los pacientes (fig. 3). Los resultados de esta experiencia ponen en evidencia varios hallazgos:

- La somatostatina radiomarcada logra identificar el proceso inflamatorio activo de origen inmunológico, no solo en las glándulas salivales sino en las articulaciones: se sabe que los receptores de somatostatina están sobreexpresados en los linfocitos presentes en las células sinoviales durante la fase activa de la enfermedad^{17,18}, así como en células epiteliales de glándulas salivales, riñones, pulmones e hígado. De igual manera, se tiene conocimiento de que hasta la mitad de los pacientes con síndrome de Sjögren desarrollan complicaciones extraglandulares como artritis y nefropatía, entre otros¹⁹.
- Encontrar algún grado de captación de la somatostatina radiomarcada en las glándulas salivales es definitivamente patológico. En el contexto de una enfermedad de probable origen inmunológico, la aparición de las glándulas salivales en la gammagrafía con receptores de somatostatina podría favorecer la balanza hacia el umbral diagnóstico del síndrome de Sjögren.
- La notoria discrepancia entre los hallazgos de la sialogammagrafía y los hallazgos de la somatostatina radiomarcada demuestra que las dos moléculas claramente tienen relación con eventos diferentes de la enfermedad: la somatostatina radiomarcada se concentra en los linfocitos activados y provee información de la actividad inflamatoria de la enfermedad, en tanto que la sialogammagrafía describe el trastorno funcional. De igual manera, podría

pensarse que dado que en los estadios iniciales de la enfermedad no se espera un compromiso funcional extenso, la sialogammagrafía no alcanza todavía a detectar los cambios.

El siguiente modelo teórico reportado en la literatura documenta la utilidad de la somatostatina radiomarcada para detectar el compromiso inflamatorio activo en el síndrome de Sjögren: se conoce la presencia de autoanticuerpos activos y respuestas anormales de células T contra los receptores muscarínicos tipo 3 de las glándulas salivales²⁰. Se tiene conocimiento de la existencia de células T contra los receptores muscarínicos tipo 3, lo cual sugiere que estos receptores se comportan como autoantígenos reconocidos anormalmente por las células T²¹. En el síndrome de Sjögren la actividad de las células B está comandada por factores de la familia del factor de necrosis tumoral, más precisamente el factor activador de las células B (BAFF) descrito al final de los años noventa²². Esta observación ha llevado a respaldar en parte la justificación de la utilidad de los receptores de somatostatina radiomarcados para detectar inflamación activa de origen inmunológico.

Los análisis de la expresión genética en los tejidos de las glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren han confirmado la presencia de inflamación crónica²³. Aunque otras técnicas imagenológicas como la ultrasonografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética se han estudiado en este contexto clínico²⁴, la ultrasonografía es la que ha demostrado la más alta precisión diagnóstica, identificando los cambios estructurales por efectos de la enfermedad²⁵.

Otros reportes han demostrado la utilidad del HYNIC-TOC e identificado a pacientes con artritis reumatoide activa asociada a síndrome de Sjögren secundario. Este hallazgo se sustenta en la evidencia de la presencia de receptores de somatostatina activos en las células sinoviales de las articulaciones y en las glándulas salivales⁷.



Figura 3 – Estudio con ^{99m}Tc -HYNIC-TOC en paciente con síndrome de Sjögren, con compromiso leve a nivel de glándulas submaxilares y parótidas, cursando con artritis en carpos, articulaciones metacarpo falángicas, rodillas y un nódulo tiroideo derecho de origen autoinmune. Cortesía de la Unidad de Medicina Nuclear, Clínica Reina Sofía, Bogotá, Colombia.

En este momento es importante dar a conocer que los receptores de somatostatina también se pueden marcar con trazadores diseñados para PET, como el ^{68}Ga Galio, el cual unido a moléculas quelantes tiene afinidad especial a los receptores 2, 3 y 5 de somatostatina, como son el ^{68}Ga DOTA-TOC, DOTA-NOC o DOTA-TATE²⁶. La importancia de los trazadores PET reside en que estos tienen ventajas sobre los trazadores para tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), como la mejor resolución de imagen y la posibilidad de hacer una cuantificación absoluta. La desventaja hoy en nuestro medio consiste en que resulta muy costoso y no está disponible fácilmente. Sin embargo, desde el punto de vista de afinidad por los receptores, no existe diferencia entre los compuestos para PET (^{68}Ga -DOTA) o para SPECT (^{99m}Tc); dependiendo de la facilidad de acceso a la molécula se puede utilizar cualquiera de los dos.

Resulta ventajoso y atractivo poder detectar los receptores de somatostatina activados en un contexto de enfermedad inflamatoria de origen inmunológico, ya sea con moléculas que se usan de manera general y de uso masivo como los compuestos tecneciados (^{99m}Tc HYNIC-TOC) o con moléculas más sofisticadas para sistemas PET (^{68}Ga -DOTA).

Recientemente, Anzola et al.¹² describieron las características de biodistribución normal de ^{68}Ga -DOTA-NOC en los tejidos proclives a sufrir compromiso inflamatorio de origen inmunológico, y no encontraron captación significativa

en las glándulas salivales de pacientes normales. Este hallazgo concuerda con lo reportado en nuestra publicación reciente⁸.

Al día de hoy una prueba con compuestos tecneciados ^{99m}Tc -HYNIC-TOC tiene un coste en nuestro medio de US \$450 y una prueba con compuestos para PET (^{68}Ga -DOTA) cuesta alrededor de US \$800.

La evidencia actual sustenta claramente la promisorio utilidad de los receptores de somatostatina radiomarcados en el enfoque diagnóstico de enfermedades de diversas patologías de origen inmunológico como el síndrome de Sjögren primario y secundario, entre otros. En una reciente revisión sistemática²⁷, que buscó consolidar lo publicado hasta hoy en relación con los receptores de somatostatina radiomarcados y su utilidad en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias de origen inmunológico, se reportó una clara tendencia a encontrar estudios positivos en los órganos afectados por las condiciones inflamatorias en las diferentes entidades estudiadas.

En conclusión, se puede decir que hay sustento teórico y experimental que demuestra la utilidad de los receptores de somatostatina radiomarcada para detectar actividad inflamatoria en las glándulas salivales y en el tejido extraglandular de los pacientes con síndrome de Sjögren; se trata de una herramienta de imágenes moleculares que puede ser de gran utilidad cuando los criterios diagnósticos no son conclusivos.

vos, particularmente cuando los pacientes con enfermedad activa se encuentran aún en una ventana inmunológica negativa.

Aunque la literatura y las series reportadas con el síndrome de Sjögren no son muy amplias, contamos con resultados producto de un análisis metodológicamente bien conducido que nos alienta a promover estudios más robustos que permitan elevar esta alternativa como parte de los criterios diagnósticos y pronósticos utilizados hoy día por la comunidad científica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Chianelli M, Parisela MG, D'Alessandria C, Corsetti F, Scopinaro F, Signore A. The developing role of peptide radiopharmaceuticals in the study of chronic inflammation: new techniques for novel therapeutic options. *Q J Nucl Med*. 2003;47:256-69.
- Anzola LK, Galli F, Dierckx RA. SPECT radiopharmaceuticals for imaging chronic inflammatory diseases in the last decade. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;59:197-213.
- Cascini GL, Cuccurullo V, Tamburrini O, Rotondo A, Mansi L. Peptide imaging with somatostatin analogues: more than cancer probes. *Curr Radiopharm*. 2013;6:36-40, <http://dx.doi.org/10.2174/1874471011306010006>.
- Ferone D, van Hagen PM, Semino C, Dalm VA, Barreca A, Colao A, et al. Somatostatin receptor distribution and function in immune system. *Dig Liver Dis*. 2004;36 Suppl 1:S68-77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2003.11.020>.
- van Hagen PM, Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Anker-Lugtenburg PJ, Löwenberg B, et al. Somatostatin and the immune and haematopoietic system: a review. *Eur J Clin Invest*. 1994;24:91-9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.1994.tb00972.x>.
- Duet M, Lioté F. Somatostatin and somatostatin analog scintigraphy: any benefits for rheumatology patients? *Joint Bone Spine*. 2004;71:530-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.02.006>.
- Anzola-Fuentes LK, Chianelli M, Galli F, Glaudemans AWJM, Martin Martin L, Todino V, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with rheumatoid arthritis and secondary Sjögren's syndrome treated with infliximab: a pilot study. *EJNMMI Res*. 2016;6:49, <http://dx.doi.org/10.1186/s13550-016-0202-y>.
- Anzola LK, Rivera JN, Dierckx RA, Lauri C, Valabrega S, Galli F, et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy with ^{99m}Tc-HYNIC-TOC in patients with primary Sjögren syndrome. *J Clin Med*. 2019;8:763, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm.8060763>.
- Ambrosini V, Zompatori M, De Luca F, Antonia D, Allegri V, Nanni C, et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT allows somatostatin receptor imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: preliminary results. *J Nucl Med*. 2010;51:1950-5, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.110.079962>.
- Aguirre-Balsalobre F, Mengual-Verdú E, Muñoz-Acosta JM, Martínez-Caballero A, Caballero-Carpena O, Hueso-Abacens JR. Octreotide scintigraphy in thyroid orbitopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82:133-9, <http://dx.doi.org/10.4321/s0365-66912007000300004>.
- Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, Chowdhury MM, Figg NL, Shah AV, et al. Detection of atherosclerotic inflammation by ⁶⁸Ga-DOTATATE PET compared to [¹⁸F]FDG PET imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1774-91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.060>.
- Anzola LK, Lauri C, Granados CE, Laganà B, Signore A. Uptake pattern of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-NOC in tissues: implications for inflammatory diseases. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019, <http://dx.doi.org/10.23736/S1824-4785.19.03178-9>.
- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164:1275-84, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.12.1275>.
- Vitali C. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:94-5, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.1.94>.
- Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:269, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1475-x>.
- Billings M, Amin Hadavand M, Alevisos I. Comparative analysis of the 2016 ACR-EULAR and the 2002 AECG classification criteria for Sjögren's syndrome: findings from the NIH cohort. *Oral Dis*. 2018;24(1-2):184-90, <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12772>.
- Reubi JC, Waser B, Markusse H, Krenning EP, VanHagen M, Laissue JA. Vascular somatostatin receptors in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol*. 1994;271(2-3):371-8, [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(94\)90796-x](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(94)90796-x).
- Sharma P, Arora S, Karunanithi S, Khadgawat R, Durgapal P, Sharma R, et al. Somatostatin receptor based PET/CT imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-Nal3-octreotide for localization of clinically and biochemically suspected insulinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;60:69-76.
- Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Bolstad AI. Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjögren's syndrome patients from healthy control subjects. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1534-44, <http://dx.doi.org/10.1002/art.21006>.
- Bacman S, Berra A, Sterin-Borda L, Borda E. Muscarinic acetylcholine receptor antibodies as a new marker of dry eye Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:321-7.
- Sumida T, Tsuboi H, Iizuka M, Hirota T, Asashima H, Matsumoto I. The role of M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells in Sjögren's syndrome: a critical review. *J Autoimmun*. 2014;51:44-50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.012>.
- Youinou P, Devauchelle-Pensec V, Pers JO. Significance of B cells and B cell clonality in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2605-10, <http://dx.doi.org/10.1002/art.27564>.
- Youinou P, Pers JO. The late news on bcl-6 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2010;9:804-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.06.011>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.1.97>.

-
25. 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;36:1495-500, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.081267>.
26. Wild D, Mäcke HR, Waser B, Reubi JC, Ginj M, Rash H, et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:724, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-004-1697-4>.
27. Anzola LK, Glaudemans AW, Dierckx RA, Martinez FA, Moreno S, Signore A. Somatostatin receptor imaging by SPECT and PET in patients with chronic inflammatory disorders: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2496-513, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-019-04489-z>.