

Sjögrens syndrom och andra inflammatoriska tillstånd i salivkörtlarna

Roland Jonsson, Maria Ohlsson och Anne Christine Johannessen

■ ■ ■ En hel rad sjukliga tillstånd av inflammatorisk och/eller reaktiv art kan drabba salivkörtlarna. Denna översikt tar upp Sjögrens syndrom, sarkoidos, salivsten och olika typer av mukocoele. Den orala diagnostiken av inflammatoriska sjukdomar i salivkörtlar är viktig och ofta kan histopatologisk undersökning vara värdefull, inte minst för att utesluta neoplastiska tillstånd. Betydelsen av att följa internationellt accepterade kriterier vid diagnostisering demonstreras tydligt av de många metoder som använts för att objektivt värdera muntorrheten vid Sjögrens syndrom. Hittills är närvaro av fokal sialadenit i en läppbiopsi antagligen det bästa diagnostiska kriteriet för salivkörtelinslaget vid denna sjukdom. På liknande sätt är granulomatös inflammation typisk vid sarkoidos. Tandvårdspersonal har en viktig roll vid diagnostik och profylax/terapi av den minskade salivsekretionen vid dessa sjukdomar.

Nyckelord: Sjögrens syndrom, histopatologi, inflammation, apoptos, sarkoidos

Författare

Roland Jonsson, leg tandläkare, professor i immunologi. Broegelmans Forskningslaboratorium, Universitetet i Bergen, Armauer Hansens hus, Bergen, Norge.

Maria Ohlsson, fil mag i molekylärbiologi, doktorand. Broegelmans Forskningslaboratorium, Universitetet i Bergen, Armauer Hansens hus, Bergen, Norge.

Anne Christine Johannessen, leg tandläkare, läkarexamen, professor i oral patologi. Odontologisk Institutt – Oral Patologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen, Universitetsklinikken Haukeland Sykehus, Bergen, Norge.

Munhållans vävnader är i stor utsträckning beroende av tillräcklig mängd saliv och väl fungerande salivkörtlar för upprätthållande av normala funktioner. Av denna anledning är det inte förvånande att störd funktion hos stora och små salivkörtlar kan vara en viktig bidragande faktor till sjukdomar i munhållans vävnader. Vidare utgör munhållan början på mag-tarmkanalen och är därmed inkörsport till kroppen för en hel rad främmande substanser i form av föda och andra förtärda ämnen. I anslutning till denna funktion har ett avancerat immunologiskt försvar bildats i och runt munnen som del av det generella och lokala immunsystemet [1]. Immunologiska försvarsmekanismer och reaktioner spelar härigenom en viktig roll i denna del av kroppen.

Reaktioner i orala slemhinnor kan leda till karakteristiska kliniska och histologiska förändringar av diagnostisk betydelse för flertalet sjukdomar i munhållans mjukvävnader. Avvikande eller nedsatt immunologisk "skyddsfunktion" kan vara en avgörande primär eller en direkt orsakrelaterad faktor vid oral sjukdom. Alternativt kan det utgöra ett delfenomen som gynnar sjukdom att utvecklas. Det kan också fungera som en viktig mekanism i patogenesen.

Vårt syfte med denna översikt är att presentera några aspekter på salivkörtlarnas histopatologi med betoning på autoimmuna, infektiösa och icke-neoplastiska tillstånd.

Autoimmun sialadenit – Sjögrens syndrom

Sjögrens syndrom är en kronisk inflammatorisk systemsjukdom, med uttalade torrhetssymtom från främst ögon och mun, som på senare tid har rönt allt större uppmärksamhet [2, 3]. Muntorrhet är ofta det första tecknet på Sjögrens syndrom då salivkörtlarna är ett av målorganen. Alla patienter förnimmar dock inte klara symtom på minskad salivproduktion. I stället kan besvären yttra sig som svårigheter att svälja föda, obehag med tandproteser, smakförändringar, ökat antal kariesangrepp, långvarig mun- och tungsveda, svårigheter att äta torr föda eller att tala kontinuerligt under mer än några få minuter. Dessa symtom kommer vanligtvis smygande men kan också variera i intensitet under veckor eller månader. Orsaken kan likväl vara förändringar i salivens såväl kvalitet som kvantitet.

Det var den svenske ögonläkaren Henrik Sjögren som 1933 beskrev sambandet mellan keratoconjunctivitis sicca, xerostomi och reumatoid artrit i ett större material [4], men fallpresentationer hade gjorts dessförinnan (van Mikulicz Radecki 1888, Gourgerout 1925). Triaden av torra ögon (kerato-

conjunctivitis sicca), muntorrhet (xerostomi) och en annan väldefinierad bindvävssjukdom, vanligtvis reumatoid artrit (RA) eller systemisk lupus erythematosus (SLE), kallas för *sekundärt Sjögrens syndrom*. Samma kliniska symtom utan bakomliggande reumatisk sjukdom kallas för *siccasyndromet* eller *primärt Sjögrens syndrom*. Trots att båda varianterna har flera kliniska, genetiska och immunologiska olikheter används ibland enbart den allmänna beteckningen Sjögrens syndrom.

Sjögrens syndrom räknas till gruppen bindvävssjukdomar (tidigare beteckning är kollagenoser) där också SLE, RA, sklerodermi, "mixed connective tissue disease" och dermatomyosit ingår. Då dessa sjukdomar kan manifesteras i orala vävnader och orsaka besvärande symtom är det viktigt för tandvårdspersonal att ha kunskap främst inom diagnostik och terapi men också om etiologi och patogenes.

Epidemiologi

Det har visat sig svårt att få en uppfattning om frekvensen av Sjögrens syndrom i befolkningen. Detta kommer sig av att vikten av specifika sjukdomskriterier vid diagnostisering är avgörande för hur hög frekvensen blir. Dessutom remitteras patienter till specialistcentra efter olika mönster vilket i sin tur påverkar uppskattningar av sjukdomsprevalensen. Försök som gjorts för att skaffa mer tillförlitliga uppgifter har innefattat analys av konsekutiva blodprover från donatorer. På detta sätt har man försökt spåra förekomst av specifika autoantikroppar som associeras med Sjögrens syndrom. Resultat härifrån har givit uppskattningar av prevalensen för primärt Sjögrens syndrom till 1 per 1 250 kvinnor. I tillägg till dessa kommer de patienter med sekundärt Sjögrens syndrom som ibland saknar de karakteristiska autoantikropparna. De hittills mest tillförlitliga uppgifterna har dock erhållits i samband med större epidemiologiska befolkningsundersökningar. En sådan studie från Malmö har gett uppgifter om att primärt Sjögrens syndrom sett utifrån endast en typ av kriterier, nämligen de så kallade Köpenhamnskriterierna, kan uppvisa en prevalens så hög som 2,7 procent bland personer över 50 år [5]. De flesta studier pekar dock på att Sjögrens syndrom mest sannolikt inte överstiger en prevalens av cirka 0,5 procent; dvs 5 per 1 000 individer [6].

Sjögrens syndrom har diagnostiserats över hela världen och finns därför sannolikt i de flesta raser. Primärt Sjögrens syndrom drabbar huvudsakligen medelålders kvinnor hos vilka en ärftlig ökad risk ibland kan identifieras. Detsamma gäller utveckling av SLE, en av de andra bindvävssjukdomarna, vilket kan indikera att liknande genetiska faktorer predisponerar för både primärt Sjögrens syndrom

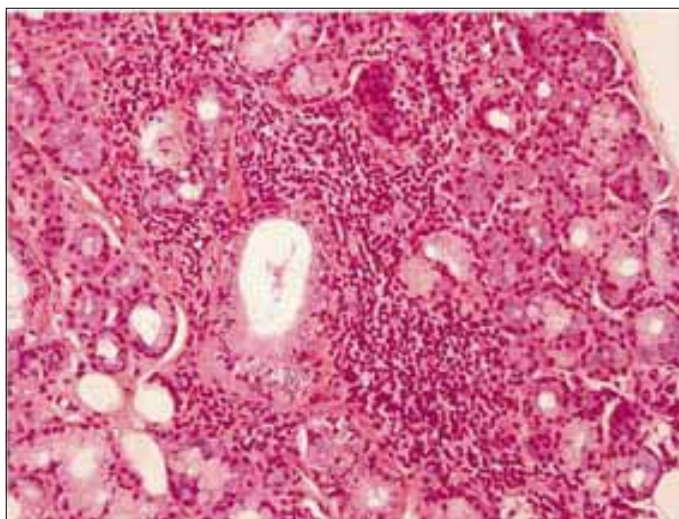
och SLE. Det förefaller dock inte vara fallet eftersom olika klass II MHC-antigener (MHC = major histocompatibility complex) och därmed olika HLA-typer (HLA = human leucocyte antigen) identifierats bland patienter med Sjögrens syndrom världen över vid jämförelser mellan olika etniska grupper [7].

Definition

Ett stort problem vid beskrivning av det kliniska spektrumet av Sjögrens syndrom är att det för närvarande inte finns några enhetliga, universellt accepterade kriterier för definition av syndromet. Detta har lett till förväxlingar både i klinisk praxis och vid presentation av vetenskapliga resultat. Olika sammanställningar av kriterier har föreslagits vid internationella symposier om Sjögrens syndrom. För närvarande följer man de så kallade europeiska kriterierna [8] men även dessa har redan föreslagits bli modifierade [9]. Grundläggande för definitionen av Sjögrens syndrom har varit att patienterna skall ha såväl subjektiva symtom som objektiva tecken på ögon- och muntorrhet.

Diagnostik

Diagnosen Sjögrens syndrom ställs slutgiltigt av en reumatolog eller invärtesmedicinare. En diagnos är viktig då den alltid bildar grundvalen för behandling och fortsatt handläggning. Den krävs också för att hela eller delar av tandvården i samband med Sjögrens syndrom skall kunna bekostas av samhället. Många patienter upplever det klart positivt att det bringas reda i de många gånger oklara och långdragna siccasytomen. En diagnos innebär också att man på ett mer tillförlitligt sätt kan diskutera och förklara för patienten. Sist men inte minst är det viktigt med en korrekt diagnos då det



Figur 1. Fokal mononukleär sialadenit i en läppbiopsi från en patient med primärt Sjögrens syndrom (original förstoring X 80).

vid primärt Sjögrens syndrom finns risk för utveckling av lymfom [10].

För keratoconjunctivitis sicca finns det enkla tester, både funktionella (Schirmers prov) och topografiska/morfologiska (rose bengale-färgning av hornhinnan). Man mäter här tårsekretion respektive uppskattar de ytförändringar som har uppstått på hornhinnan.

För muntorrhet finns olika metoder att värdera salivkörtelns betydelse vid Sjögrens syndrom [11]. Detta har innefattat sialometri, sialokemi, sialografisk eller skintigrafisk undersökning av de stora salivkörtlarna, samt biopsi av små intraorala salivkörtlar (läppbiopsi). Dessa metoder beskriver olika aspekter av salivkörtlarnas funktion och anatomi samt har olika diagnostisk specificitet och sensitivitet. I denna artikel omtalas enbart läppbiopsi.

Läppbiopsi

Ett gemensamt kännetecken för alla organ som affekteras vid Sjögrens syndrom är en potentiellt progredierande lymfocytär inflammation [12]. Dessa infiltrat förmodas orsaka funktionella förändringar i det aktuella organet och ge upphov till de olika kliniska manifestationerna av syndromet. De patologiska förändringarna inkluderar bland annat fokal lymfocytär adenit (fig 1). Hittills är salivkörtlarna det bäst studerade organet till följd av sin lättillgänglighet, de påtagliga orala symtomen och kliniska fynden samt att körtlarna affekteras hos nästan alla patienter. Konstaterandet av tydlig fokal inflammation i en läppbiopsi har visats vara det mest tillförlitliga sjukdomsspecifika diagnostiska kriteriet för salivkörtelinslaget vid Sjögrens syndrom [13] förutsatt att vävnadsprovet:

1. tas genom ytligt klinisk frisk oral mukosa
2. inkluderar 5 till 10 separata körtlar separerade från omgivande bindväv
3. bedöms med tillämpning av adekvata uteslutningar (ospecifika förändringar i form av diffus atrofi, spridd inflammation, fibrosering och fettinfiltration) (fig 2)
4. värderas som positivt vid ett fokus score större än eller lika med 1 fokus per 4 mm² körtelyta [3, 8, 13].

Små salivkörtlar erhålls lättast genom en linjär incision på insidan av underläppen mittemellan medellinjen och munvinkeln. Metodiken innebär minimal risk för sensorisk nervskada om incisionen görs ytligt och adrenalinhaltigt bedövningsmedel används för att reducera blödningen och öka insynen. Viktigt är att separata körtlar dissekteras för att ge bästa förutsättning för adekvat histologisk bedömning. Suturering kan göras med resorberbart material. Patienten informeras om att det ibland uppträder extraoralt hämatom.

Även om det ännu inte existerar några absoluta

kriterier för salivkörteldiagnostik vid Sjögrens syndrom är fokal sialadenit i en läppbiopsi en så karakteristisk förändring vid Sjögrens syndrom att den är det bästa enskilda kriteriet. De histologiska förändringarna har hög specificitet, diagnostiken är förhållandevis enkel och ingreppet innebär låg komplikationsrisk [11]. Vanliga fel som görs är att biopsitekniken inte är optimal (t ex biopsi genom inflammerad mukosa eller för få körtlar) eller att aktuellt fokus score inte representerar ett medelvärde för samtliga biopserade körtlar.

Serologi

Ett annat viktigt kriterium vid diagnostik av Sjögrens syndrom är närvaro av autoantikroppar som indikerar en systemisk autoimmun sjukdom, till exempel reumatoid faktor och/eller antinukleära antikroppar. Flertalet patienter med primärt Sjögrens syndrom har också autoantikroppar mot de ribonukleära proteinerna SS-A (Ro) och SS-B (La) varför dessa är allra viktigast att bestämma vid Sjögrens syndrom [3, 9]. Då en del patienter har objektiva siccasymtom men saknar autoantikroppar skall andra sjukdomar såsom sarkoidos, lymfom eller retrovirala infektioner beaktas.

Sarkoidos

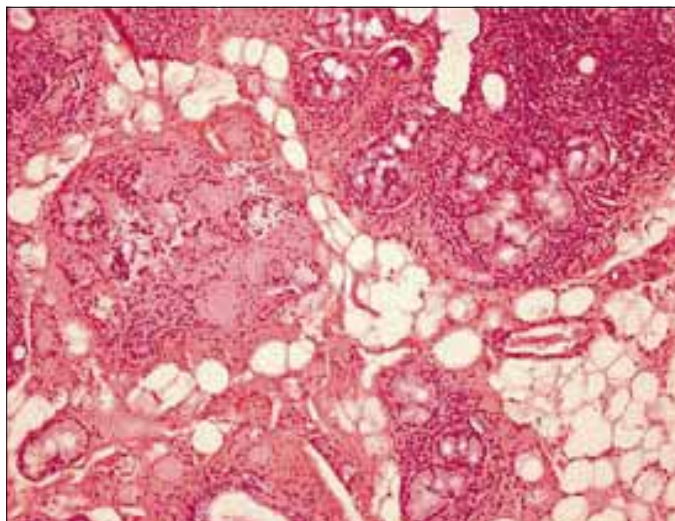
Sarkoidos är en kronisk granulomatös inflammation som kan förekomma speciellt i hud, slemhinnor, salivkörtlar och lungor. Sarkoidos blev beskriven som en hudsjukdom redan 1875, men det har senare visats att sjukdomen är systemisk. Det är fortfarande inte påvisat någon specifik orsak, mycket tyder dock på att det rör sig om en överkänslighetsreaktion mot atypiska mykobakterier. Kliniskt kännetecknas sjukdomen ofta av trötthet, aptitlöshet samt symtom från det affekterade organet. I salivkörtlarna ser man en volymökning, och patienterna har också en reducerad salivsekretion [14]. Biopsi från salivkörtlarna visar välavgränsade granulom bestående av epiteloida makrofager och flerkärniga jätteceller (fig 3). Granulomen, som omges av lymfocyter, liknar dem man finner vid tuberkulos men saknar central nekros. Sarkoidos kan behandlas med kortikosteroider men förbättras ofta spontant utan behandling.

Salivsten – sialolithiasis

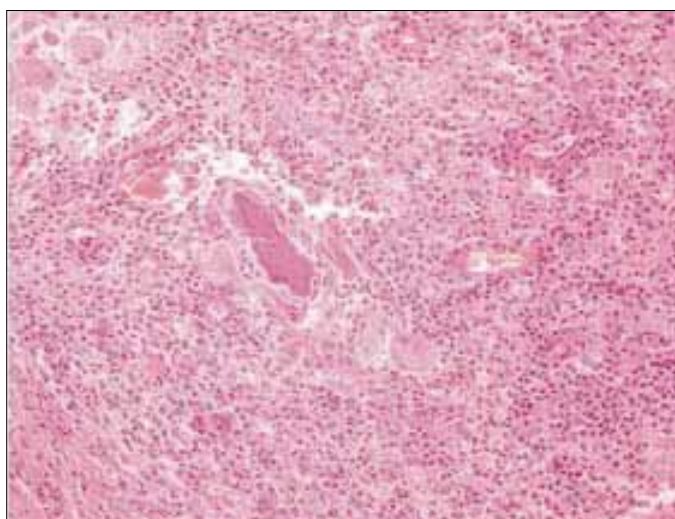
Salivstenar kan bildas i både små och stora salivkörtlar. Runt 80 procent förekommer dock i de stora salivkörtlarna, och av dessa finns 75 procent i glandula submandibularis. Bildandet av salivstenar startar som en liten nidus av exempelvis deskvamerede epitelceller där kalciumsalter stän-

digd fälls ut som koncentriska ringar. Dessa växer och blir till slut så stora att de stänger av hela utförsgången. Salivsten förekommer sällan hos barn; genomsnittsåldern för debut är cirka 45 år. Det händer att salivsten uppstår utan symtom och endast upptäcks av en tillfällighet på röntgenbilden, men oftast ger de sig till känna i form av smärta och svullnad. Svullnaden kan eventuellt vara förbunden med måltid. Salivsten i glandula submandibularis kan påvisas med röntgenundersökning, eventuellt kan sialografi användas.

Salivsten med åtföljande blockering av utförsgången kan föra till degeneration av salivkörtelvävnaden. Huruvida denna regenererar efter borttagning av salivstenen beror på hur länge stenen har funnits och hur mycket av salivkörtelvävnaden som är skadad. I körtelvävnaden ses kronisk



Figur 2. Degenerativa förändringar (atrofi, fibrosering, fettinfiltration) i en läppbiopsi som inte är förenliga med Sjögrens syndrom (original förstoring X 40).



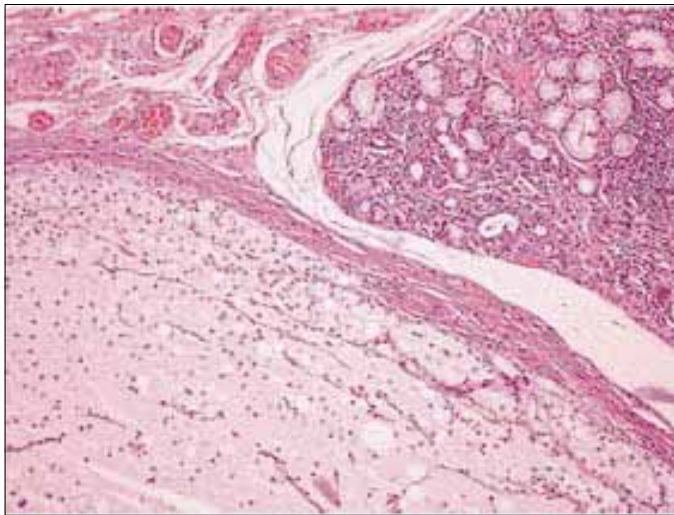
Figur 3. Granulomatös inflammation i en läppbiopsi vid sarkoidos (original förstoring X 80).

inflammation i form av lymfocyter och plasmaceller. Acini degenereras och de mindre utförsgångarna är dilaterade. I vissa fall kan bakterier vandra in i den stängda utförsgången och medföra infektion i körteln, så kallad retrograd infektion.

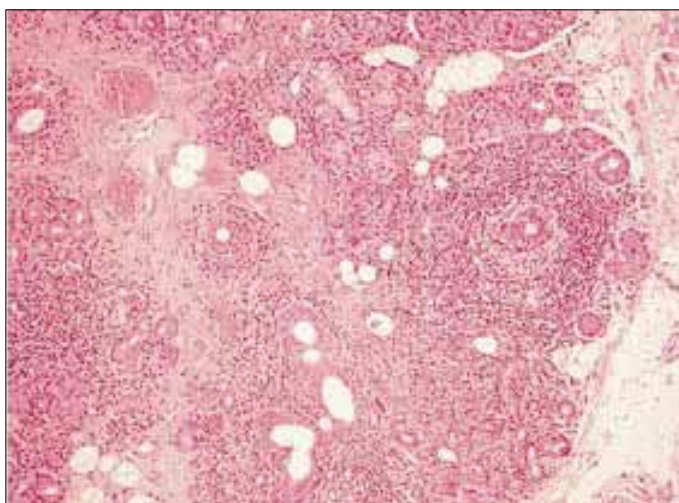
Salivstenar kan avlägsnas genom att man försiktigt försöker ”mjölka” ut stenen. Om detta inte lyckas kan stenen tas bort med ett operativt ingrepp. Ibland måste hela körteln extirperas.

Mukocele – mukös extravasationscysta

När en salivkörtelutförsgång förstörs fortsätter körteln att producera saliv, vilket hopar sig i bindväven och bildar en så kallad mukocele. Oftast förekommer detta i de små salivkörtlarna i under-



Figur 4. Begränsningen av lumen i en mukocele (mukös extravasationscysta) med närliggande kroniskt inflammerad salivkörtelvävnad (original förstoring X 40).



Figur 5. Tidigt germinalcentrum (till vänster) i en läppbiopsi vid Sjögrens syndrom (original förstoring X 40).

läppen som en följd av att det är lätt att bita sig i denna slemhinna och på så sätt traumatisera salivkörteln utförsgångar. Mukocele kan också förekomma på andra ställen i munhålan där det finns salivkörtlar, till exempel i munbotten till följd av skada på utförsgången till glandula sublingualis. I detta tillfälle uppstår en svullnad i munbotten som kallas för ranula (grodbuk).

Kliniskt ses ofta en fluktuerande blåaktig svullnad. Det kan ibland gå hål på en mukocele varefter det retinerade salivet töms ut. Efter läkning kan det dock hända att mukocelen recidiverar. Histologiskt ses mucinet som en amorf substans blandad med leukocyter men utan avgränsning med epitel; i stället ligger det ett tätt infiltrat av inflammationsceller runt om (fig 4). Den omgivande salivkörtelvävnaden uppvisar atrofi och kronisk inflammation. Då en mukocele sällan läker måste körteln och därmed också utförsgången avlägsnas.

Mukös retentionscysta

Detta är en aneurysmliknande dilatation av salivkörtelutförsgången som innehåller mukos. I motsats till mukocele är en mukös retentionscysta innesluten av epitel och förekommer oftast i de små salivkörtlarna, antingen som multipla eller som unilokulära. Kliniskt sett är det omöjligt att skilja denna cysta från mukocele. Histologiskt kan man dock se epitelbeklädnad kring mucinet och ibland också atrofi av salivkörtelvävnaden, kombinerat med kronisk inflammation. Tillståndet behandlas enklast med extirpation.

Etiologi och patogenes vid salivkörtelsjukdomar – fokus på Sjögrens syndrom

Den karakteristiska histologiska bilden vid Sjögrens syndrom är som tidigare nämnts en kronisk lymfocytär infiltration av salivkörtlar (fig 1) och tårkörtlar. Detta innefattar majoriteten av saliv- och tårkörtellobuli och får ibland bilden av germinalcentra (fig 5). Normala körtelstrukturer som acini och gångsystem kan i stor utsträckning ersättas av dessa infiltrat. Lymfocyter ses många gånger inuti acini och bland gångepitel. På elektronmikroskopisk nivå har man inte kunnat identifiera några immunkomplex och den histologiska bilden antyder sålunda att destruktionsen av salivkörtelparenkymet troligen är cellmedierad.

För att få en bättre bild av samspelet mellan celler vid Sjögrens syndrom har immunhistologiska metoder utnyttjats. Analyser med monoklonala antikroppar som definierar fenotyper av lymfoida celler har visat att majoriteten av cellerna i infiltraten är mogna T-celler (CD3⁺) och av hjälpartyp (CD4⁺). Ett mindre antal T-suppressorcel-

ler (CD8⁺) återfinns också. Man har kunnat spåra skillnader i frekvenser av flera av de lymfoida celltyperna vid jämförelse av salivkörtelinfiltrat och blod [3, 15]. Detta understryker betydelsen av att främst studera målorganet med syfte att klarlägga patogenetiskt viktiga händelser, eftersom förändringar av lymfocyter i perifert blod inte nödvändigtvis också förekommer i målorganet.

Salivkörtelepitel i biopsier från patienter med Sjögrens syndrom uppvisar en tydlig expression av HLA-DR i motsats till normalt epitel som saknar denna molekyl [16]. Induktion av HLA-DR-expression i epitelceller hos patienter med Sjögrens syndrom kommer sig sannolikt av lokal produktion av gammainterferon. Detta kan spela en viktig roll i patogenesen eftersom CD4⁺ T-celler bara reagerar med peptidantigen som presenteras av HLA-molekyler. Dessa data har kompletterats med att man nyligen funnit expression också av den co-stimulatoriska molekylen B7 på epitelceller [17].

På DNA-nivå har man påvisat expansion av en eller flera B-cellskloner i salivkörtelbiopsier från patienter med Sjögrens syndrom. Sannolikt leder sådan ”klonal expansion” av B-celler till produktion av de oligoklonala proteiner som många gånger kan påvisas i blod och urin hos dessa patienter. Vad gäller expansion av T-cellsreceptor uttryckande celler har man också funnit en viss oligoklonalitet [18] även om bilden här är mera oklar.

Lymfocyter eluerade från salivkörtelbiopsier vid Sjögrens syndrom har visats producera immunoglobuliner, reumatoid faktor och olika cytokiner *in vitro*, både spontant och efter stimulering med mitogener. I likhet med andra kroniska inflammatoriska tillstånd har en tydlig ökning av IgG-produktionen kunnat påvisas [19].

Vad är det som går galet vid Sjögrens syndrom – och varför?

Trots att man idag har stor insikt och kunskap om karakteristiska symtom vid Sjögrens syndrom arbetar forskare världen över intensivt med att lösa gåtan om varför den sekretoriska aktiviteten avklingar så dramatiskt. Vilka mekanismer leder egentligen till destruktion av tår- och salivkörtlar? I tillägg till att identifiera fler defekter är det högst väsentligt att studera den fysiologiska effekten av en rad redan kända och profilerande drag hos sjukdomen. Däribland har redan nämnts förhöjda nivåer av autoantikroppar funna både i blod och lokalt i det inflammerade området [19, 20]. Andra faktorer kan vara minskad eller defekt nervsignaler till de epiteliala secernerande cellerna [21].

Epstein–Barr-virus

En möjlig tidig orsak till Sjögrens syndrom kan vara Epstein–Barr-virus (EBV) eftersom salivkörtlar är en vanlig reservoar för viruset efter infektion (infektiös mononukleos). Där finns det sedan latent och skulle vid reaktivering kunna stimulera produktion av polyklonala antikroppar, liksom autoantikroppar. Salivkörtelepitel vid Sjögrens syndrom har visats innehålla både EBV-associerat antigen och EBV-DNA. Trots att dessa fynd inte är specifika för Sjögrens syndrom kan EBV likväl vara en viktig patogenetisk faktor vid Sjögrens syndrom [22]. Nyligen har också retrovirus föreslagits som en möjlig etiologisk faktor vid Sjögrens syndrom. Ytterligare studier är av vikt för att konfirmera och föra vidare dessa intressanta resultat.

Genetiska faktorer

Vissa HLA-D-associationer har visats vara vanligare hos patienter med Sjögrens syndrom [23]. Initiala studier visade på olika genetisk predisposition mellan primärt (t ex HLA-DR3) och sekundärt Sjögrens syndrom vid RA (t ex HLA-DR4). Den specifika mekanismen där HLA associeras med ökad risk att utveckla Sjögrens syndrom är sålunda inte helt klarlagd. Vissa strukturer av HLA-D-associerade molekyler kunde i samspel med peptider från autoantigen indikera de rätta signalerna till CD4⁺ T-celler för att ge upphov till ett autoimmunt svar riktat mot salivkörtelepitel. Nyare studier pekar också i riktning mot att speciella HLA associeras till ett specifikt svar av autoantikroppar [24] och inte med sjukdomen som sådan.

Immunpatologi och apoptos

Immunpatologiska fynd visar att vissa infiltrerande mononukleära celler, så kallade cytotoxiska T-lymfocyter (CTL), kan spela en viktig roll i destruktions av vävnad genom induktion av apoptos, även kallad programmerad celledöd. Apoptos är en energiberoende, genetiskt reglerad process som när den aktiveras leder till cellulärt ”själv-mord”. Genom denna evolutionärt konserverade process har naturen funnit sin egen högst essentiella lösning för att på ett effektivt sätt eliminera oönskade celler i en organism. Som en följd av apoptos kontrolleras förlopp som till exempel embryogenes, carcinogenes, tillintetgörande av skadade eller infekterade celler vid immunreaktioner samt etablering av central och perifer tolerans via eliminering av autoreaktiva T- och B-lymfocyter. Dessutom förnyas och omsätts biljoner av kroppens celler dagligen genom apoptotiska processer.

Då antigen presenteras i kombination med exponering av vissa dödsreceptorer, bland annat Fas (CD95) och andra medlemmar av familjen ”tu-

mor necrosis factor receptor" (TNFR) på ytan av exempelvis en infekterad cell igenkänns dessa molekyler av specialiserade CTL (CD4⁺ eller CD8⁺). Dessa kan, efter att de bundits till målcellen, inducera dödssignaler i receptorn som sedan leds vidare i den infekterade målcellens cytoplasma via en komplex mångfald av oberoende signalvägar som slutligen når cellkärnan. En kaskad av molekyler frisläpps i cellen och interagerar vilket får till följd att stora förändringar sker i den cellulära arkitekturen (fig 6). Karakteristiskt för apoptos är att cellens kärna och cytoplasma krymper och slutligen fragmenteras i väl förseglade membranfragment, så kallade apoptotiska kroppar, som slutligen känns igen, innesluts och bryts ned av fagocyterande celler (fig 7). Till skillnad från annan typ av cellskada, så kallad nekros, då celler sväller upp och spricker varpå cellinnehållet läcker ut i den omgivande vävnaden, sker apoptos utan risk för påföljande inflammation. Apoptos kan också aktiveras på perforin- och granzym-A-medierad väg.

Huruvida det cellulära självmordet skall inträffa eller ej påverkas av vissa cytokiner samt av interaktioner med celladhesionsmolekyler, men det bestäms framför allt av det komplicerade inbördes förhållandet mellan en mängd pro- och antiapoptotiska proteiner, som exempelvis Bax respektive Bcl-2 i målcellens cytoplasma (fig 6). Man tror idag att många sjukdomsförlopp, inkluderat aids, cancer och autoimmunitet, kan vara orsakade av att den apoptotiska genregleringen är förändrad. Onormalt höga nivåer av antiapoptotiska proteiner har detekterats i cancerceller, vilket troligtvis

skyddar dem från att genomgå apoptos som normala celler, varpå cancersvulster snabbt uppstår och sprids i kroppen. Likaså har man vid ett flertal autoimmuna sjukdomar, däribland Sjögrens syndrom, trots närvaron av ökad expression av Fas och Fas ligand (FasL) funnit en proteinprofil som skulle kunna förhindra apoptos lokalt vid inflammationsstället. Detta kan utgöra en förklaring till hur de stora kroniska infiltraten av inflammatoriska celler, så kallade foci, bildas vid Sjögrens syndrom. Det har å andra sidan också spekulerats kring ökad incidens av apoptos bland de sekretoriska epitelcellerna, vilket skulle kunna orsaka den minskade tår- och salivproduktionen vid Sjögrens syndrom. Bland de senaste fynden inom detta forskningsområde har vi dock funnit att detta inte är fallet [25]. Familjestudier av Sjögrens syndrom visar att sjukdomen troligen i hög grad är ärftlig [23], varför man nu screenar gen efter gen som kodar för de proteiner man vet påverkar sjukdomen i hopp om att finna en eventuell avvikande muterad gensekvens. Det har nyligen visats att det vid Sjögrens syndrom inte existerar några avgörande sekvensförändringar hos genen som kodar för Fas, ej heller för FasL [26], varför normal apoptosignalering är möjlig.

Mycket talar för att apoptos kan vara inblandad i utvecklingen av autoimmunitet. Intracellulära kroppsegna proteiner som normalt är gömda för immunförsvaret skulle i förbindelse med apoptos kunna exponeras på ytan av de apoptotiska kroppar som knoppas av från döende celler. På detta sätt kan apoptos tänkas medverka i induceringen av de så

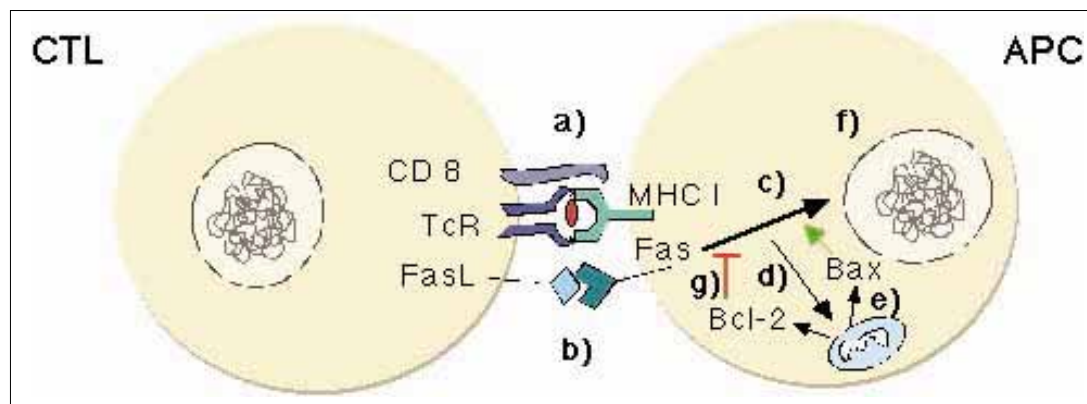


Figure 6. Apoptotisk signalöverföring: (a) en cytotoxisk T-cell (CTL) känner via T-cellreceptorn (TcR) och andra membranproteiner igen ett specifikt antigen presenterat av korrekt MHC klass I (MHCII för CD4⁺ CTL) på en antigenpresenterande cell (APC). Den apoptotiska kaskaden inleds därefter med (b) inducering av dödssignaler via ligand-receptorinteraktioner från Fas ligand (FasL) på CTL till Fas på APC. Signalerna förs därefter vidare till cytoplasman där en kaskad av signalproteiner, så som caspaser, aktiveras (c). Dessa initierar i sin tur frisläppandet av proapoptotiska proteiner, så som Bax från mitokondriemembran (d, e). Ytterligare en typ caspaser aktiveras och överför signaler till effektorproteiner i cellens cytoplasma och kärna. Dessa verkställer till slut karakteristiska apoptotiska biokemiska och morfologiska processer, såsom DNA-degradering, membranförändringar och kondensering av cellens cytoplasma och kärna (f). Cellen har dock möjlighet att själv stoppa den apoptotiska signalkaskaden. Via frisläppande av antiapoptotiska proteiner som t ex Bcl-2, vilka binder till Bax och andra proapoptotiska proteiner, förhindras vidare aktivering (g).

karaktäristiska autoantikroppssvaren vid Sjögrens syndrom. Det existerar dock idag alltför många oklarheter kring mekanismerna bakom CTL-medierad apoptos *per se*, samt inte minst oskiljaktigheter mellan olika studier av apoptos *in situ* för att denna process i sig skulle kunna förklara etiopatogenesen bakom Sjögrens syndrom.

Konklusion

En hel rad sjukliga tillstånd av inflammatorisk och/eller reaktiv art kan drabba salivkörtlarna. De intraorala symtomen och sjukdomstecknen vid Sjögrens syndrom är inte specifika för denna sjukdom utan uppträder i samband med kronisk xerostomi oberoende av orsaken. Salivbristen orsakar orala besvär och funktionella problem och predisponerar för karies och oral candidos.

Diagnostiken vid inflammatoriska sjukdomar i salivkörtlar är viktig och ofta kan histopatologisk undersökning vara värdefull, inte minst för att utesluta neoplastiska tillstånd men också för att få en bild av den inflammatoriska reaktionen i vävnaden/slemhinnan. Betydelsen av att följa universella kriterier vid diagnostisering demonstreras tydligt av de många metoder som använts för att objektivt värdera muntorrheten vid Sjögrens syndrom. Än så länge erbjuder fokal sialadenit i en läppbiopsi det bästa diagnostiska kriteriet för salivkörtelinslaget vid denna sjukdom. Resultatet från en läppbiopsi påverkar kliniskt beslutsfattande genom att belägga eller avfärda sannolikheten för Sjögrens syndrom.

Epidemiologiska studier antyder att Sjögrens syndrom är en vanlig och underdiagnostiserad bindvävsjukdom som huvudsakligen drabbar kvinnor. Tandvårdspersonal har här en viktig roll vid diagnostik och profylax/terapi vid sjukdomstillstånd orsakade av den minskade salivsekretionen.

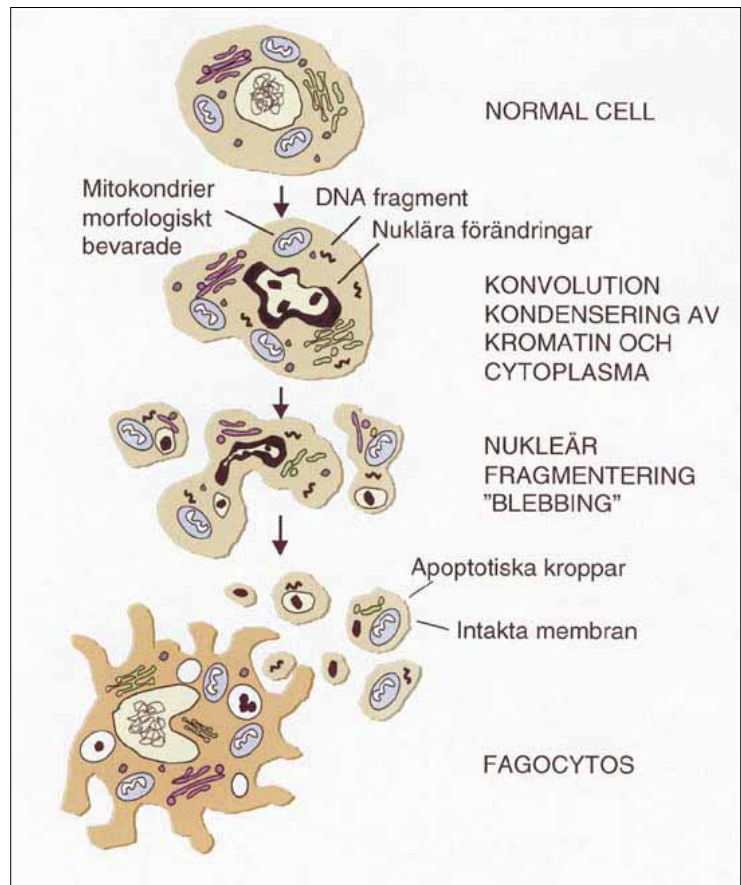
English summary

Sjögren's syndrome and other inflammatory lesions of the salivary glands

Roland Jonsson, Maria Ohlsson,
Anne Christine Johannessen

Tandläkartidningen 2000; 92 (13): 44–52

A number of inflammatory and/or reactive lesions can affect the salivary glands. In this brief review, we present some of the features of Sjögren's syndrome, sarcoidosis, sialolithiasis, and cysts of the salivary glands. The oral diagnosis of inflammatory lesions of the salivary glands is important and histopathological investigation can occasionally be a valuable adjunct, in particular for excluding



Figur 7. Morfologiska cellförändringar under apoptos: Cellen som genomgår apoptos uppvisar karakteristiska morfologiska och biokemiska förändringar. Cellens yttermembran omformas men förblir intakt, kromatinet faller sönder i små fragment och aggregerar intill kärnmembranet. Cytoplasman och kärnan börjar kondenseras och cellen minskar därvid i storlek. Därefter fragmenterar cellen till membranbundna vesiklar, s k apoptotiska kroppor eller "blebs". Dessa innehåller ribosomer, nukleärt material samt morfologiskt intakta mitokondrier. I vävnaden igenkänns dessa apoptotiska kroppor av fagocyterande celler, som t ex makrofager, vilka raskt fångar upp och eliminerar cellfragmenten. På grund av att cellmembranet förblir intakt under hela den apoptotiska processen, förhindras framkallandet av en inflammatorisk reaktion i vävnaden vid denna typ av celledöd.

neoplasia. The need to follow internationally recognised criteria when making a diagnosis and evaluating the xerostomia in Sjögren's syndrome is emphasised. Until now, focal sialadenitis has been the best criterion for the glandular involvement in this disease. In a similar way, granulomatous inflammation is of importance in sarcoidosis. The dental staff and auxiliary personnel play an important role in the diagnosis, prevention and treatment of the hyposalivation in these disorders.

Key words: Sjögren's syndrome, histopathology, inflammation, apoptosis, sarcoidosis

Referenser

- Challacombe SJ, Shirlaw PJ. Immunity of diseases of the oral cavity. In: Mucosal Immunology, 2nd edit. Ogra PL, et al, editors. San Diego: Academic Press, 1999: 1313–37.
- Eriksson P, Jonsson R, editors. The 100-year anniversary of Henrik Sjögren. *Hygiea* 1999; 108: 1–114. ISBN: 91-630-8381-7; ISSN: 0349-1722.
- Jonsson R, Haga H-J, Gordon T. Sjögren's syndrome. In: Arthritis and allied conditions – a textbook of rheumatology, 14th edition. Koopman WJ, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1826–49.
- Sjögren H. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1933; 11(suppl. II): 1–151.
- Jacobsson LTH, Axéll TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson Å, Liberkind K, et al. Dry eyes or mouth. An epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989; 2: 521–7.
- Silman AJ, Rooney BK. Epidemiology of Sjögren's syndrome. In: The 100-year anniversary of Henrik Sjögren. Eriksson P, Jonsson R, editors. *Hygiea* 1999; 108: 53–7. ISBN: 91-630-8381-7; ISSN: 0349-1722.
- Kang HI, Fei HM, Saito I, Sawada S, Chen SL, Yi D, et al. Comparison of HLA class II genes in Caucasoïd, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1993; 150: 3615–23.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos H, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome: results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340–7.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. Submitted for publication.
- Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos H and Members of the EU concerted action on Sjögren's syndrome. Jonsson R, Haga H-J, et al. 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: 1765–72.
- Daniels TE. Sjögren's syndrome. Clinical spectrum and current diagnostic controversies. *Adv Dent Res* 1996; 10: 3–8.
- Jonsson R, Kroneld U, Bäckman K, Magnusson B, Tarkowski A. Progression of sialadenitis in patients with Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 578–81.
- Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 869–77.
- Drosos A, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex, sarcoidosis. *J Rheumatol* 1989; 16: 1548–51.
- Kroneld U, Halse A-K, Jonsson R, Bremell T, Tarkowski A, Carlsten H. Differential immunological aberrations in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 1997; 45: 698–705.
- Jonsson R, Klareskog L, Bäckman K, Tarkowski A. Expression of HLA-D locus (DP, DQ, DR) coded antigens, β 2-microglobulin, and the interleukin 2 receptor in Sjögren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 45: 235–43.
- Manoussakis MN, Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, Xanthou G, Paikos S, Polihronis M, et al. Expression of B7 costimulatory molecules by salivary gland epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 229–39.
- Sumida T, Yonaha F, Maeda T, Tanabe E, Koike T, Tomioka H, et al. T-cell receptor repertoire of infiltrating T-cells in lips of Sjögren's syndrome patients. *J Clin Invest* 1992; 89: 681–5.
- Halse A-K, Harley JB, Kroneld U, Jonsson R. Ro/SSA-reactive B lymphocytes in salivary glands and peripheral blood of patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 203–7.
- Tengnér P, Halse A-K, Haga H-J, Jonsson R, Wahren-Herlenius M. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2238–48.
- Humphreys-Beher MG, Brayer J, Yamachika S, Peck AB, Jonsson R. An alternative perspective to the immune response in autoimmune exocrinopathy: induction of functional quiescence rather than destructive auto-aggression. *Scand J Immunol* 1999; 49: 7–10.
- Wen S, Shimizu N, Yoshiyama H, Mizugaki Y, Shinozaki F, Takada K, et al. Association of Epstein-Barr virus (EBV) with Sjögren's syndrome. *Am J Pathol* 1996; 149: 1511–7.
- Bolstad AI, Nakken B. Genetics of Sjögren's syndrome. In: The 100-year anniversary of Henrik Sjögren. Eriksson P, Jonsson R, editors. *Hygiea* 1999; 108: 74–7. ISBN: 91-630-8381-7; ISSN: 0349-1722.
- Rischmueller M, Lester S, Chen Z, Champion G, van der Berg R, Beer R, et al. HLA class II phenotype controls diversification of the autoantibody response in primary Sjögren's syndrome (pSS). *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 365–71.
- Ohlsson M, Skarstein K, Bolstad AI, Johannessen AC, Jonsson R. Fas-induced apoptosis is a rare event in Sjögren's syndrome. *Lab Invest* 2000; in press.
- Bolstad AI, Wargelius A, Nakken B, Haga H-J, Jonsson R. Fas and FasL gene polymorphisms in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: in press.

Forskargruppen kring Sjögrens syndrom i Bergen får bland annat stöd av EU (Kontrakten BMH4-CT-96-0595 och BMH4-CT98-3489), ett NorFAnätverk, Norges Forskningsråd och Stiftelsen Helse og Rehabilitering. Nyligen har också gruppen fått i uppdrag av EU att etablera ett så kallat "Marie Curie Training Site". För ytterligare information, se vår hemsida: <http://www.uib.no/Broegelmann/>

Adress: Roland Jonsson, Broegelmanns Forskningslaboratorium, Universitetet i Bergen, Armauer Hansens hus, NO-5021 Bergen, Norge. E-post: roland.jonsson@gades.uib.no