

Abstract

Mundtørhed kræver grundig undersøgelse

Xerostomi er ofte associeret til betydelig nedsat spytsekretion, men kan forekomme, uden at der objektivt kan påvises nedsat spytsekretion. Udredning af patienter, som klager over mundtørhed, bør således altid inkludere en omhyggelig anamnese, en detaljeret klinisk undersøgelse samt måling af såvel den ustimulerede som stimulerede spytsekretion for at kunne identificere potentielle årsager til den nedsatte spytsekretion og xerostomi. I tilfælde af længerevarende nedsat spytsekretion vil den kliniske undersøgelse ofte vise udtalt tørhed af mundslimhinderne, talrige carieslæsioner og oral candidose. Der kan være behov for yderligere udredning omfattende billeddiagnostiske undersøgelser, spytkirtelbiopsi og blodprøver. Den diagnostiske proces stiller ofte krav om tværfagligt samarbejde. Tidlig og korrekt diagnose er selvsagt væsentlig for at kunne iværksætte adækvate behandlingsstrategier for den patient, som lider af xerostomi og nedsat spytsekretion.

Emneord:
Xerostomia;
hyposalivation;
salivary
gland, biopsy;
sialometry;
caries;
oral candidiasis

Udredning af xerostomi og nedsat spytsekretion

Anne Marie Lyng Pedersen, lektor, ph.d., tandlæge, Fagområdet Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Anja Weirsøe Dynesen, adjunkt, ph.d., cand.odont. et scient. i human ernæring, Fagområdet Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Siri Beier Jensen, adjunkt, ph.d., tandlæge, Fagområdet Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Mundtørhed (xerostomi) og nedsat spytsekretion kan være tegn på såvel lokal oral sygdom som systemiske medicinske tilstande og sygdomme. Det er således vigtigt at igangsætte udredning af patienter med vedvarende mundtørhedsklager og tegn på nedsat spytsekretion.

Xerostomi er sædvanligvis forbundet med en markant reduktion af den ustimulerede helspytsekretionshastighed, men kan også forekomme, uden at der kan påvises nedsat spytsekretion. Mundtørhedsfornemmelsen kan således også være relateret til ændringer i spyttets sammensætning, og især til reduktion af spyttets indhold af glykoproteiner (muciner) (1). Glykoproteiner udøver en smørende effekt på mundslimhinden og mindsker fornemmelsen af tørhed, især under hvile. De små spytkirtler har stor betydning for befugtningen af mundhulen, idet de konstant secernerer en stor del af spytproteinene, herunder muciner (2,3).

Det er vist, at den ustimulerede helspytsekretionshastighed skal reduceres med mere end 50 % af den normale spytsekretionshastighed, før fornemmelsen af mundtørhed optræder (4). Udredning for nedsat spytsekretion bør derfor altid, ud over en grundig anamnese samt klinisk undersøgelse, indbefatte måling af spytsekretionshastigheden (sialometri). Spytet spiller en væsentlig rolle i beskyttelse af tænder og slimhinder, og patienter med nedsat spytsekretion har øget risiko for at udvikle mundhulesygdomme, især caries, tanderosion og oral candidose (2). Herudover kan mundtørhedsgener nedsætte patientens livskvalitet betydeligt. Tidlig diagnostik er selvsagt afgørende for at forebygge, lindre og behandle nedsat spytsekretion og de orale og almene konsekvenser heraf.

Der er foretaget søgning på PubMed og med følgende ord enkeltvis og i kombination: xerostomia, diagnosis, hyposalivation, salivary gland biopsy, sialometry, salivary scintigraphy, sialography; sialoendoscopy, caries og oral candidiasis.

Komplikationer ved nedsat spytsekretion

Oralt

- Xerostomi
- Tørstfølelse
- Slimdannelse
- Tale-, tygge- og synkeproblemer
- Smagsforstyrrelser
- Papillatrofi og fissurering af dorsum linguae
- Brændende fornemmelse/ømhed/smerte i mundslimhinden
- Akkumulation af dental plak
- Ændring af den orale mikroflora (mere acidurisk)
- Mundslimhindeinfektioner, især candidose
- Hurtigt progredierende caries
- Tanderosioner
- Gingivitis
- Protese problemer/tryksår

Ekstraoralt/alment

- Læbetørhed, skorpedannelse/ulceration
- Forstyrret søvn pga. xerostomi
- Forstyrret søvn pga. polyuri grundet øget væskeindtag
- Foetor ex ore
- Gastrooesophageal refluxsygdom/oesophagitis
- Ændret kost/fejlnæring/mangeltilstande

Socioøkonomiske følger

- Hæmning af sociale relationer (eksempelvis ubehag ved at indtage måltider i selskab med andre pga. tygge- og synkeproblemer, taleproblemer og ændret udseende)
- Økonomisk byrde og forringet livskvalitet

Tabel 1. Orale og almene komplikationer ved længerevarende nedsat spytsekretion.

Table 1. Oral and systemic complications related to salivary gland hypofunction.

Anamnese

Udredning af patienter med mundtørhed indledes med en grundig anamnese vedrørende aktuelle orale symptomer, som fx smagsforstyrrelser, sviende/brændende fornemmelse i mundslimhinden, mht. debut, intensitet, karakter og lokalisation (Tabel 1). Længerevarende xerostomi og spytkirteldysfunktion er ofte ledsaget af en række almene symptomer og kan have socioøkonomiske konsekvenser for den enkelte patient, som det også er væsentligt at få belyst (Tabel 1). Som led i udredningen kan anvendes en række validerede spørgsmål, som har vist sig at være velegnede til at klarlægge, om patienten har nedsat spytsekretion (5) (Tabel 2). Ydermere kan graden af patientens mundtørhed med fordel vurderes ved hjælp af en række graduerede og standardiserede

Relevante spørgsmål ved udredning af nedsat spytsekretion

- Føles din mund tør om natten eller når du vågner?
- Føles din mund tør på andre tider af døgnet?
- Har du et glas vand stående ved din seng?
- Er det nødvendigt at du drikker vand i forbindelse med indtagelse af tørre fødeemner?*
- Føles din mund tør, når du indtager et måltid mad?*
- Har du problemer med at synke maden?*
- Tygger du tyggegummi dagligt for at mindske mundtørheden?
- Spiser du bolsjer, lakrids- og/eller mintpastiller dagligt for at lindre på mundtørheden?
- Føles spyt mængden i munden for lille, for stor eller har du ikke bemærket nogen ændring?*

Tabel 2. Validerede spørgsmål til identifikation af patienter med nedsat spytsekretion (6). Positivt svar på de fire spørgsmål markeret med asterisk er særlig stærke indikatorer for nedsat spytsekretion.

Table 2. Validated questions which are useful for identifying patients with salivary gland hypofunction (6). The four questions marked with an asterisk are in particular strong indicators of salivary gland hypofunction.

Graden af mundtørhed

- 0: Jeg føler mig ikke tør i munden.
- 1: Jeg føler mig noget tør i munden.
- 2: Jeg føler mig meget tør i munden.
- 3: Jeg er så tør i munden, at jeg har svært ved at tale.

Tabel 3. Validerede og graduerede spørgsmål til vurdering af graden af mundtørhed (5).

Table 3. Validated and graduated questions to evaluate the degree of oral dryness (5).

spørgsmål (6) (Tabel 3) og en visuel analog skala. Disse metoder er desuden velegnede til monitorering og dokumentation af patientens sygdomsaktivitet og -progression samt monitorering af effekten af den behandling, der iværksættes for at lindre mundtørheden. Endelig indhentes der oplysninger om patientens aktuelle og tidligere helbredstilstand og medicinforbrug, herunder evt. cancerbehandling.

Klinisk undersøgelse

Den rutinemæssige kliniske vurdering af spytkirtelfunktionen bør omfatte inspektion og palpation af de store spytkirtler og deres udførselsgang i mundhulen. Ekstraoralt noteres det, om læberne er tørre og fissurerede, og om der er angulær cheilitis (Fig. 1). Intraoralt vurderes den tilstedeværende spyt mængde, og ligeledes undersøges mundslimhindernes hydreringstilstand samt form- og farveforandringer. Ved betydelig nedsat spytsekretion kan der være tegn på oral candidose, hyppigt den erytematøse orale candidose samt



Stråleinduceret hyposalivation



Fig. 1. Patient med tørre og skællende læber samt angulær cheilitis som følge af stråleinduceret hyposalivation.

Fig. 1. A patient with dry and chapped lips and angular cheilitis due to radiation induced hyposalivation.

depapillering af dorsum linguae (Fig. 2 og 3). Endvidere registreres lokalisering og omfang af aktive carieslæsioner, erosioner, slid, plak samt evt. gingivitis. Carieslæsionerne ses typisk langs margo gingivae samt incisalt og på cuspides (Fig. 4). De kliniske tegn på nedsat spyttsekretion opstår typisk, når spyttsekretionen har været markant reduceret over en længere periode, og erkendes derfor ofte sent af både patient og tandlæge. I denne forbindelse skal fremhæves, at øget cariesaktivitet og oral candidose, der ikke kan forklares med fx ændret livsstil, ofte optræder inden mundslimhindeforandringer som bl.a. depapillering og fissurering af dorsum linguae samt friktion.

Sialometri

Måling af den ustimerede helspyttsekretion

Den mest anvendte metode til måling af spyttsekretionen er den såkaldte "afløbsmetode" (Fig. 5). Den er kendetegnet ved at have høj reproducerbarhed og være enkel at udføre (7). Metoden indgår endvidere i diagnostik af Sjögrens syndrom (SS), hvor den har vist relativt høj diagnostisk specificitet (60-81 %), hvorimod sensitiviteten varierer fra 46 til 82 % (8,9). Ved spyttopsamlingen skal patienten sidde med hovedet foroverbøjet, holde øjnene åbne samt lave så få bevægelser som muligt, herunder synkebevægelser, og lade spyttet løbe ned i forvejet plastbæger (Fig. 5). Patienten må ikke ryge, drikke, spise eller have børstet tænder minimum en time før måling af spyttsekretionen. Måling af den ustimerede spyttsekretion foregår sædvanligvis over 15 min, men 10 minutters opsamling er acceptabel ved større screeningsundersøgelser.

Lægemiddelinduceret hyposalivation



Fig. 2. Patient med hyperaemisk og depapilleret tunge samt erytematøs oral candidose som følge af lægemiddelinduceret hyposalivation.

Fig. 2. A patient with hyperaemic and atrophic appearance of the dorsum of the tongue as well as oral erythematous candidiasis due to medication-induced hyposalivation.

Måling af den tyggestimulerede helspyttsekretion

Måling af den tyggestimulerede helspyttsekretionshastighed foregår ved, at patienten tygger på et stykke paraffin (afvejet inden opsamlingen) i fem min (Fig. 5). Under denne fem minutters opsamling spytter patienten med regelmæssige intervaller ned i et forvejet bæger. Måling af den tyggestimulerede helspyttsekretionshastighed indgår ikke i diagnostik af SS, idet den har vist relativt lav diagnostisk sensitivitet (66 %) og specificitet (10). Imidlertid er denne måling værdifuld i vurdering af spyttkirtlernes funktionelle kapacitet hos den enkelte patient og i monitorering af sygdomsprogression. Endvidere kan måling af den tyggestimulerede helspyttsekretionshastighed ofte være vejledende for, om en patient har medicininduceret nedsat spyttsekretion eller en tilgrundliggende sygdom som afficerer spytt-

Lægemiddelinduceret hyposalivation



Fig. 3. Patient med tør og fissureret tunge som følge af lægemiddelinduceret hyposalivation.

Fig. 3. A patient with dry and fissured tongue due to medication-induced hyposalivation.

Stråleinduceret hyposalivation



Fig. 4. Patient med tandsæt der er præget af omfattende restaureringer som følge af caries og tandslid som følge af stråleinduceret hyposalivation. Radices er bevaret (rodbehandlede og forseglede) pga. risiko for osteoradionekrose ved ekstraktion.

Fig. 4. A patient with extensive caries and signs of dental attrition due to radiation induced hyposalivation. The radices are preserved (endodontic treated and sealed) due to risk of osteoradionecrosis when extracted.

KLINISK RELEVANS

Tandlægen spiller en central rolle i forbindelse med diagnostik af xerostomi og nedsat spytsekretion. Tandlægen vil således ofte være den første, som observerer tegn på spytkteldysfunktion, eller som patienten henvender sig til med mundtørhedsgener. De hyppigste årsager til xerostomi og/eller nedsat spytsekretion er lægemiddelindtagelse samt en række systemiske sygdomme og i færre tilfælde lokale spytktelsygdomme. Det er derfor nødvendigt, at tandlæger har indsigt i de procedurer og metoder, der anvendes ved udredning af xerostomi og/eller nedsat spytsekretion, og samarbejder med patientens egen læge samt tandlæger og læger med specialviden inden for området med henblik på udredning af det generelle sygdomsbillede og medicinforbrug.

kirtelvævet. Således vil den ustimulerede helpspytsekretionshastighed typisk være abnorm lav ved medicininduceret nedsat spytsekretion, mens den tyggestimulerede helpspytsekretionshastighed vil være normal.

Under normale forhold kan såvel de ustimulerede som tyggestimulerede spytsekretionshastigheder variere betydeligt i løbet af døgnet hos den enkelte. Det er derfor vigtigt at standardisere tidspunktet for sialometri ved fx at måle udelukkende i tidsrummet kl. 8 til 11 eller foretage målinger fra den samme person på samme tidspunkt af døgnet. De gennemsnitlige værdier for den ustimulerede (hvilesekretion) og den tyggestimulerede helpspytsekretionshastighed hos raske umedicinerede personer fremgår af Faktaboks 1 (11,12). Der er tale om abnormt lav spytsekretion, dvs. hyposalivation, når den ustimulerede spytsekretionshastighed er $\leq 0,1$ ml/min, og den tyggestimulerede helpspytsekretionshastighed er $\leq 0,7$ ml/min (12,13). Ved nedsat spytsekretion vil elimineringen af fødeemner og syre tage længere tid, hvilket kan resultere i, at miljøet i mundhulen, herunder i den dentale plak, bliver mere surt, og dermed øges risikoen for udvikling af hhv. tanderosion og caries. Også den orale clearance reduceres betydeligt, når den ustimulerede spytsekretionshastighed er mindre end 0,2 ml/min (14). Herudover er det vist, at patienter med primært SS, som har en ustimuleret helpspytsekretion på $< 0,05$ ml/min, har mere udtalt mund- og øjentørhed, større grad af lymfocytær infiltration i læbespytkirtlerne og forekomst af serum autoantistoffer, flere systemiske sygdomsmanifestationer samt opfattelse af ringere helbred end patienter med helpspytsekretion over 0,05 ml/min (15).

Selektiv spytopsamling

Selektiv måling af spytsekretionen fra hhv. gl. parotidea, gl. submandibulæres/sublinguales og de små spytktler kan bidrage med værdifulde oplysninger om de enkelte spytktlers funktion og sammensætning af det spyt, de respektive spytktler secernerer (3,16). Metoderne er dog teknisk mere krævende end måling af helpspytse-

Sialometri



Fig. 5. A: Der behøves en køkkenvægt (to decimalers præcision), et ur og et bæger til sialometri. B: Patienten skal sidde afslappet på en stol med hovedet foroverbøjet og munden let åben, åbne øjne og så få bevægelser som muligt under spytopsamlingsen. Patienten instrueres i at være påpasselig med ikke at komme til at synke spyttet. Proceduren bør foregå i et roligt rum, hvor patienten kan sidde for sig selv. Den stimulerede helspyttsekretion måles over 5 min., hvor patienten tygger på et stykke sukkerfrit tyggegummi af en vis hårdhed (gustatorisk og mastikatorisk stimulation) eller 1 g paraffinvoks (neutral smag) ved sin egen normale tyggefrequens, og med ½-1 minuts interval spytter ned i det forvejede bæger. C: Efter spytopsamlingsen vejes bægeret inklusive det opsamlede spyt, vægten af bægeret subtraheres, og der divideres med tidsintervallet for opsamlingsen; dvs. 15 min for ustimuleret og 5 min. for stimuleret sialometri. Da 1 g spyt antages at svare til 1 ml spyt bliver enheden for den beregnede spyttsekretionshastighed ml/min.

Fig. 5. A: Sialometry requires a balance with two digits precision, a clock or timer and a cup. B: The patient sits relaxed in a chair and is instructed to lean the head forward, keep the mouth slightly open, the eyes open, and to minimize oro-facial movements and to avoid swallowing of saliva during the collection process. The procedure should take place in a quiet room, where the patient can sit alone. The stimulated whole saliva flow rate is measured over a 5 minutes period, where the patient is chewing on a piece of sugar-free chewing gum of certain hardness (exerts both gustatory and masticatory stimulation) or one gram of paraffin wax (neutral taste) chewing with his/her own normal chewing frequency, and spitting the saliva into a pre-weighed cup with ½ -1 minutes interval. C: After the saliva collection the cup is weighed including the collected saliva, and the weight of cup is subtracted, and divided with the collection time, i.e., 15 minutes for the unstimulated and 5 minutes for the stimulated sialometry, respectively. Since one gram is considered equivalent to one ml saliva, the flow rate is given in ml/min.

ekretionshastigheden, og udføres sædvanligvis kun i de tilfælde, hvor der ønskes specifikke analyser af de enkelte spytkirtlers funktion og typisk i forskningsmæssig sammenhæng. Fordelen ved analyse af selektivt opsamlet spyt er, at det i modsætning til helspyt ikke indeholder bakterier, deskvamerede celler fra mundslimhinden og evt. føde rester fra mundhulen, der kan virke forstyrrende ved biokemiske analyser af spyttets bestanddele. I forbindelse med diagnostik af SS har selektiv måling af spyttproduktionen fra gl. parotidea og/eller gl. submandibulære/sublinguales vist sig at have en diagnostisk sensitivitet på 47-63 % (16). De indgår derfor ikke i rutinediagnostikken af SS, men anvendes i stigende grad med henblik på informative analyser af spyttets sammensætning.

Videre udredning

Såfremt anamnese, den kliniske undersøgelse og sialometri peger i retning af spytkirteldysfunktion, er der grundlag for nærmere udredning. Denne udredning omfatter ofte specialiserede undersøgelser, som foregår i hospitalsregi eller hos tandlæge med specialviden inden for området. Som nævnt vil medicininduceret spytkirtelhy-

pofunktion typisk medføre betydelig reduktion af den ustimulerede spyttsekretion, mens den tyggestimulerede er normal. Ved systemisk sygdom med affektion af selve spytkirtelparenkymet vil begge helspyttsekretionshastigheder typisk være reducerede. Ved mistanke om SS skal patienten endvidere henvises til oftalmolog med henblik på udredning for keratoconjunctivitis sicca samt til reumatolog til almen medicinsk vurdering og serologisk udredning for bl.a. serumautoantistoffer. Det skal afslutningsvist understreges, at der hos patienter med persisterende xerostomi, men med normal sialometri og fravær af kliniske tegn også kan være grundlag for videre udredning. I disse tilfælde kan andre almene symptomer eller manifestationer være afgørende for videre tiltag.

Sialografi

Sialografi er en røntgenundersøgelse, som er velegnet til at vurdere strukturelle forandringer i de store spytkirtler og deres udførelsesgangsystem, og kan være indiceret ved mistanke om inflammation, cyster, spytsten og strikturer (17). Den er baseret på en retrograd infusion af jodholdigt kontraststof i den relevante spytkirtels ud-

førselsgang, oftest ductus parotidea. Sialografi indgår i klassifikationskriterierne for SS, om end undersøgelsen udføres i begrænset omfang. Tilstedeværelse af det såkaldte »drueklase«-mønster (sialektasi) anses for karakteristisk ved SS og er et udtryk for glandulær destruktion med dilatation af de perifere dele af udførselsgangssystemet (17). Sværhedsgraden kan bestemmes på baggrund af særlige radiologiske forandringer. Disse forandringer kan imidlertid være vanskelige at adskille fra forandringer relateret til kronisk sialadenitis af anden ætiologi fx kronisk recidiverende parotitis. Herudover er sialektasier fundet hos 15-20 % i en rask population (18).

Spytkirtelscintigrafi

Ved spytkirtelscintigrafi opnås en vurdering af de store spytkirtlers (gll. parotidea og gll. submandibulares) funktion. Undersøgelsen er baseret på intravenøs infusion med den radioaktive isotop $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (Technetium pertechnetat), der optages og senere udskilles af spytkirtlerne. $^{99m}\text{TcO}_4^-$ antages at substituere kloridionen og at blive transporteret transcellulært via kloridtransportsystemer som natrium/kalium/klorid-co-transportssystemet, klorid/bikarbonat exchange-systemet og kloridkanaler på spytkirtelcellernes plasmamembraner (19). Der opnås en kurve for hver af de store spytkirtler, der viser optagelsen af isotopen og respons på stimulation (med fald i kurven) med citronsaft på tungen. Spytkirtelscintigrafi er velegnet til at få en samtidig fremstilling af de store spytkirtlers aktivitet og den enkelte spytkirtels funktionelle kapacitet under såvel ustimulerede som stimulerede forhold (20). Optagelsen af isotopen afspejler det resterende funktionelle parenkym, og udskillelse af isotopen viser de store spytkirtlers evne til at secernere sput. Spytkirtlernes respons på den gustatoriske stimulation med citronsyre afspejler de store spytkirtlers sekretoriske kapacitet. Spytkirtelscintigrafi indgår i diagnostik af SS, og et abnormt undersøgelsesresultat omfatter forringet optagelse af $^{99m}\text{TcO}_4^-$ eller forsinket/manglende udskillelse som respons på stimulation. Dette fund er imidlertid ikke specifikt for SS, men kan ses ved andre tilstande, som afficerer spytkirtelvævet (18).

Ultralydsscanning

Ultralydsscanning anvendes i stigende grad i forbindelse med diagnostik af sygdomme i de store spytkirtler og især ved mistanke om spytsten, inflammation og cyster. Metoden er relativt billig og nemmere at udføre end fx magnetisk resonans imaging (MRI) og computertomografi (CT). Hos patienter med SS antages ekko-fattige områder af spytkirtelvævet at repræsentere fokale lymfocytære infiltrater eller dilaterede udførselsgange med udtalt inflammation (21).

Andre billeddiagnostiske metoder

Andre mere avancerede metoder til vurdering af strukturelle forandringer omfatter MRI-scanning, CT-, PET- og SPECT-scanning. Disse metoder er indicerede ved mistanke om tumorer og cyster. Metoderne har ikke været anvendt i større kliniske undersøgelser af SS, men det er vist, at konventionel MRI har ringere diagnostisk sensitivitet end sialografi i relation til diagnostik af tidlige stadier

Faktaboks 1

Vejledende gennemsnitsværdier for helspytsekretionshastigheder under normale forhold, ved nedsat spytsekretion og markant nedsat spytsekretion (hyposalivation).

Værdier for raske, u medicinerede personer:

- 0,3-0,4 ml/min for den ustimulerede helspytsekretionshastighed
- 1,0-2,0 ml/min for den tyggestimulerede helspytsekretionshastighed

Værdier for nedsat spytsekretion:

- < 0,2 ml/min for den ustimulerede helspytsekretionshastighed
- < 1,0 ml/min for den tyggestimulerede helspytsekretionshastighed

Værdier for hyposalivation:

- ≤ 0,1 ml/min for den ustimulerede helspytsekretionshastighed
- ≤ 0,7 ml/min for den tyggestimulerede helspytsekretionshastighed

af SS (22), hvorimod MRI og ultralydsscanning er lige sensitive metoder ved diagnostik af primært SS (23).

Sialoendoskopi

Sialoendoskopi er en nyere metode, der anvendes til diagnostik og behandling af sygdomme i gl. parotideas og gl. submandibularis' udførselsgange. Metoden anvendes hovedsagelig til patienter med recidiverende hævelse af gl. parotidea og gl. submandibularis og ved mistanke om eller verificeret spytsten, som sidder distalt i udførselsgangen. Der anvendes et mikroendoskop, som indføres i udførselsgangen via papilla parotidea, hvorefter spytstenen kan fjernes ved hjælp af trådkurve eller knuses med holmiumlaser. Metoden er velegnet til direkte inspektion af forandringer inde i udførselsgangene samt fjernelse af større, dybsiddende spytsten i udførselsgangene. Den kan imidlertid ikke erstatte behandling med incision af papillen og fjernelse af spytsten, der enten kan ses eller palperes lige ved udførselsgangens udmunding. Metoden kan også anvendes til diagnostik af fx stenoser og terapeutisk dilatation af udførselsgangen (24).

Læbespytkirtelbiopsi

Læbespytkirtelbiopsi tages sædvanligvis ved mistanke om primært eller sekundært SS, men også ved mistanke om sarkoidose (Fig. 6A). Ved SS er læbespytkirtelvævet histopatologisk karakteriseret ved tilstedeværelsen af fokale, periduktale lymfocytære infiltrater, ofte i tæt relation til normalt udseende acini (25,26) (Fig. 6C). Spytkirtelvævet udviser desuden ofte degenerative forandringer med acinar atrofi, fibrose og ductusdilatation (Fig. 6D). Graden af inflammation

Læbespytkirtelbiopsi og histologiske præparater med spytkirtelvæv.

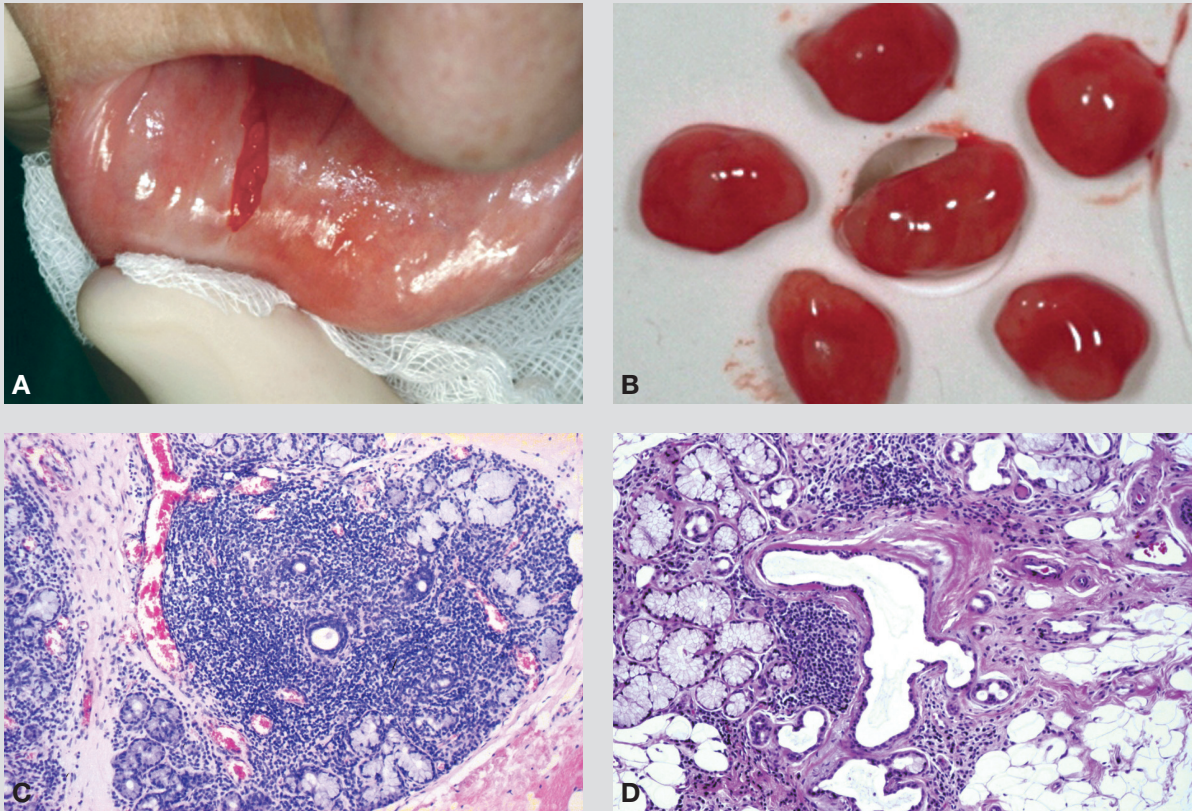


Fig. 6. A. Læbespytkirtelbiopsi på en patient som er under mistanke for at have primært SS. Underlæben everteres og der lægges en ca. 1.5 cm lang vertical incision gennem epitelet på normalt udseende slimhinde. B. Seks udtagne læbespytkirtler. Spytkirtlernes størrelse kan variere betydeligt fra patient til patient. Sædvanligvis udgør 4-10 små spytkirtler et tilstrækkeligt areal på ca. 15 cm² som er nødvendigt for histologisk focus scoring. C. Histologisk præparat fra biopsi som viser adskillige foci (lymfocytære infiltrater). De fokale lymfocytære infiltrater er hovedsageligt lokaliseret periduktalt. Bemærk tilstedeværelsen af normalt udseende acini i tæt relation til infiltrater. Den histopatologiske diagnose er baseret på focus scoring, hvor ét focus defineres som en ansamling af mindst 50 lymfocytter per 4 mm² spytkirtelvæv (26). D. Tilstedeværelse af spredt lymfocytær infiltration, interstitiel fibrose, acinær atrofi og fedtdegeneration ses ofte i læbespytkirtelbiopsier fra patienter med SS, men disse anses for at være uspecifikke forandringer.

Fig. 6. A. A labial salivary gland biopsy is performed in a patient suspected to suffer from primary SS. The lower lip is everted and an approximately 1.5 cm vertical incision is made through the epithelium of normal-appearing mucosa. B. Six excised labial salivary glands. The salivary glands may vary considerably in size between patients. Usually 4-10 salivary glands provide a sufficient gland section area of about 15 cm² required for histological focus scoring. C. A biopsy specimen which displays several foci of lymphocytic infiltrates. The focal infiltrates are mainly located periductally. Note the presence of normal appearing acini adjacent to the infiltrates. The histopathological diagnosis is based on on focus scoring in which a focus is defined as an aggregate of at least 50 lymphocytes per 4 mm² of glandular tissue (26). D. Presence of scattered lymphocytic infiltration, interstitial fibrosis, acinar atrophy and fat degeneration may often be seen in labial salivary gland biopsy specimens from patients with SS, but are considered non-specific changes.

vurderes semikvantitativt ved hjælp af et fokusscoringsystem, hvor et fokus er defineret som en ansamling af mere end 50 lymfocytter. En fokusscore fremkommer ved at tælle antal foci pr. 4 mm² spytkirtelvæv i præparatet (26). En fokus score ≥ 1 anses for et af de mest betydningsfulde kriterier i forbindelse med diagnostik af SS. Tilstedeværelse af fokale lymfocytære infiltrater i læbespytkirtelbiopsier er

fundet korreleret til forekomst af keratoconjunctivitis sicca og serum autoantistoffer (15,27).

Forekomst af fokale lymfocytære infiltrater er imidlertid ikke specifikt for SS, men kan også ses ved andre sygdomme som myastenia gravis, primær biliær cirrose og type 1-diabetes mellitus (18). Fokal sialadenitis er også observeret hos 7-32 % raske personer i alle

aldersgrupper uden symptomer på spytkirteldysfunktion (15,28-31). Forekomsten af fokale lymfocytære infiltrater synes at stige med alderen i gll. submandibulære og de palatinale spytkirtler (28,31), men ikke de små læbespytkirtler (32). Sædvanligvis udgør 4-10 små spytkirtler et tilstrækkeligt areal, der muliggør sufficient histopatologisk diagnostik (26) (Fig. 6B).

Parotisbiopsi

Biopsi af gl. parotidea, herunder finnålsbiopsi, tages typisk ved mistanke om (maligne) tumorer i spytkirtlerne. Biopsi af gl. parotidea indgår ikke i diagnostikken af SS pga. den øgede risiko for beskadigelse af n. facialis samt spyt-cyste- og fisteldannelse. Imidlertid er undersøgelsen værdifuld i tilfælde af persisterende, fast hævelse af de store spytkirtler og ved mistanke om lymfom. Et nyere studie har vist, at biopsi af gl. parotidea er lige så velegnet til diagnostik af SS som læbespytkirtelbiopsi, og herudover konkluderes det, at biopsi af gl. parotidea indebærer mindre risiko for paræstesi eller anæstesi som følge af beskadigelse af nerver ved indgrebet (33).

Ved SS er de histopatologiske forandringer i gl. parotidea karakteriseret ved fokal lymfocytær infiltration, som kan udvikle sig til en såkaldt benign lymfoepitelial læsion (34). Sidstnævnte omfatter både proliferation af lymfocytær væv i parotiskirtlen og periduktal lymfocytær infiltration. De prolifererende inflammationsceller erstatter gradvist spytkirtelparenkymet og giver anledning til klinisk synlig hævelse af spytkirtlen. Undertiden resterer der kun øer af metaplastisk og/eller hyperplastisk ductusepitel, som lidt fejlagtigt benævnes epimyoepiteliale øer (35). Disse celleøer ses sjældent i de små spytkirtler.

Sialokemi

Viden om, at spytets sammensætning i nogen grad afspejler blodets, sammenholdt med fordelene ved at anvende spytprøver (ikke-invasiv opsamlingssteknik med minimal infektionsrisiko) frem for blodprøver, har de seneste år øget interessen for spytets potentielle anvendelse i forbindelse med sygdomsudredning og diagnostik.

Hormonniveauer som fx kortisol (36,37), progesteron (38) og insulin (39) i spyt måles således som supplement i klinikken ved udredning af udvalgte endokrinologiske funktioner. Det specifikke antistofsvar mod infektion med HIV (*human immunodeficiency virus*) er desuden en veletableret markør inden for den spytbaserede diagnostik (40-42). Endvidere har antistofanalyser for hepatitis (43,44), mæslinger, fåresyge og røde hunde (45-47) i spyt vist sig effektive fx i forbindelse med test for immunitet efter vaccination.

Sialokemiske undersøgelser har vist, at patienter med primært SS har høje koncentrationer af natrium og klorid, men lave koncentrationer af fosfat i helspyt, parotisspyt og spyt fra gll. submandibulære/sublinguales på trods af lave sekretionshastigheder (16,48). Disse fund indikerer tilstedeværelse af en dysfunktion i de duktalet cellers evne til at reabsorbere salte, hvorimod funktionen af de resterende acinusceller synes at være intakt (48). Der er således ikke påvist afvigelser i koncentrationerne af kalium, total calcium, total protein og amylaseaktiviteten i hel- og parotisspyt, eller i koncentrationen

af prolinrige proteiner og statherin i stimuleret parotisspyt, i forhold til raske kontrolpersoner, hvilket tyder på, at acini er i stand til at danne og udskille et primært spyt med normal sammensætning på trods af den lymfocytære infiltration og de strukturelle forandringer i spytkirtelvævet (48).

Et forholdsvis nyt fokusområde inden for den spytbaserede diagnostik er arbejdet med at identificere mulige markører for maligne tilstande hos den enkelte person. Sådanne markører specielt for tidlige asymptomatiske stadier af cancer vil være af stor værdi i screeningssammenhænge, da tidlig detektion af en cancer og dermed tidlig intervention ofte vil være afgørende for patientens overlevelse.

Serologisk udredning

Såfremt der er mistanke om, at patientens xerostomi og nedsatte spytkirtelsekretion kan skyldes en underliggende almensygdom, er der grundlag for at henvise patienten til egen læge eller speciallæge for nærmere udredning, herunder serologisk udredning. Denne kan omfatte udredning for vitamin- og mineralmangel, inflammations-tilstande, infektion eller serumautoantistoffer ved mistanke om autoimmune bindevævssygdomme. Ved SS påvises ofte hypergammaglobulinæmi og cirkulerende autoantistoffer som antinukleære antistoffer (ANA), reumatoid faktor og antistoffer mod Ro/SSA og La/SSB antigener. Tilstedeværelse af disse afspejler polyklonal B-lymfocytaktivering (18). Serumautoantistoffer mod Ro/SSA antigener er påvist hos 40-75 % af patienter med SS, og antistoffer mod La/SSB antigener hos 35 % (49). Patienter med forekomst af serumautoantistoffer har ofte fokal lymfocytær infiltration i læbespytkirtelvævet, flere sygdomsmanifestationer og mere omfattende organinvolvering, herunder mere udtalt øjen- og mundtørhed, end seronegative patienter (15,50).

Abstract (English)

Diagnostics of xerostomia and reduced salivary secretion

Xerostomia is often associated with salivary gland hypofunction but may occur without objective evidence of salivary gland hypofunction. Therefore, diagnosis of a patient who complains of xerostomia should always include a thorough patient history, a detailed clinical examination as well as measurement of the unstimulated and stimulated whole salivary flow rates in order to identify the potential causes for salivary gland hypofunction and xerostomia. In cases of persistent salivary gland hypofunction, the clinical examination may reveal obvious dryness of the oral mucosa, extensive caries lesions and oral candidiasis. Further diagnosis may include various imaging techniques, salivary gland biopsies and blood tests. The diagnostic process often requires an interdisciplinary approach. Naturally, an early and correct diagnosis is essential in order to initiate adequate management strategies for the patient suffering from xerostomia and salivary gland hypofunction.



Litteratur

1. Mandel ID, Wotman S. The salivary secretions in health and disease. *Oral Sci Rev* 1976;8:25-47.
2. Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB et al. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis* 2002;8:117-29.
3. Eliasson L, Carlén A. An update on minor salivary gland secretions. *Eur J Oral Sci* 2010;118:435-42.
4. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987;66:648-53.
5. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.
6. Fox PC, Busch KA, Baum BJ. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *J Am Dent Assoc* 1987;115:581-4.
7. Navazesh M, Christensen CM. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *J Dent Res* 1982;61:1158-62.
8. Haga HJ, Hultén B, Bolstad AI et al. Reliability and sensitivity of diagnostic tests for primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:604-8.
9. Atkinson JC. The role of salivary measurements in the diagnosis of salivary autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1993;694:238-51.
10. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116-21.
11. Heintze U, Birkhed D, Björn H. Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swed Dent J* 1983;7:227-38.
12. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J* 2000;50:140-61.
13. Sreebny LM. The odd couple: dry mouth and salivary flow. In: Sreebny LM, Vissink A. eds. *Dry mouth. The malevolent symptom: a clinical guide*. London: Wiley-Blackwell Publishing, 2010;33-52.
14. Bardow A, Nyvad B, Nauntofte B. Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, saliva flow rate and composition, and the rate of human tooth demineralization in situ. *Arch Oral Biol* 2001;46:413-23.
15. Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome (pSS): subjective symptoms and salivary findings. *J Oral Pathol Med* 1999;28:303-11.
16. Kalk WW, Vissink A, Stegenga B et al. Sialometry and sialochemistry: a non-invasive approach for diagnosing Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:137-44.
17. Daniels TE, Benn DK. Is sialography effective in diagnosing the salivary component of Sjögren's syndrome? *Adv Dent Res* 1996;10:25-8.
18. Pedersen AML, Nauntofte B. The salivary component of primary Sjögren's syndrome: diagnosis, clinical features and management. In: Columbus F, editor. *Arthritis research, treatment and management*. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2005;105-46.
19. Helman J, Turner RJ, Fox PC et al. 99m Tc-pertechnetate uptake in rat parotid acinar cells by the Na⁺/K⁺/Cl⁻ co-transport system. *J Clin Invest* 1987;79:1310-3.
20. Håkansson U, Jacobsson L, Lilja B et al. Salivary gland scintigraphy in subjects with and without symptoms of dry mouth and/or dry eyes, and in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 326-33.
21. Salaffi F, Argalia G, Carotti M et al. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. *J Rheumatol*. 2000;27:1229-36.
22. Valesini G, Gualdi GF, Priori R et al. Magnetic resonance imaging of the parotid glands and lip biopsy in the evaluation of xerostomia in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1994;23:103-6.
23. El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG et al. Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine* 2004;71:29-38.
24. Walvekar RR, Razfar A, Carrau RL et al. Sialendoscopy and associated complications: a preliminary experience. *Laryngoscope* 2008;118:776-9.
25. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N et al. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;37:217-29.
26. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 1984;27:147-56.
27. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's. *Arthritis Rheum* 1994;37:869-77.
28. Takeda Y, Komori A. Focal lymphocytic infiltration in the human labial salivary glands: a post-mortem study. *J Oral Pathol* 1986;15:83-6.
29. Vered M, Buchner A, Haimovici E et al. Focal lymphocytic infiltration in aging human palatal salivary glands: a comparative study with labial salivary glands. *J Oral Pathol Med* 2001;30:7-11.
30. Syrjänen S. Age-related changes in structure of labial salivary minor glands. *Age Aging* 1984;13:159-65.
31. Radfar L, Kleiner DE, Fox PC et al. Prevalence and clinical significance of lymphocytic foci in minor salivary glands of healthy volunteers. *Arthritis Rheum* 2002;47:520-4.
32. Kurashima C, Hirokawa K. Age-related increase of focal lymphocytic infiltration in the human submandibular glands. *J Oral Pathol* 1986;15:172-8.
33. Pijpe J, Kalk WW, van der Wal JE et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2007;46:335-41.
34. Batsakis JG. Lymphoepithelial lesion and Sjögren's syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:354-5.
35. Ihrler S, Zietz C, Sendelhofert A et al. Lymphoepithelial duct lesions in Sjögren-type sialadenitis. *Virchows Arch* 1999;434:315-23.
36. Smyth J, Ockenfels MC, Porter L et al. Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:353-70.
37. Ng V, Koh D, Mok BY et al. Salivary biomarkers associated with academic assessment stress among dental undergraduates. *J Dent Educ* 2003;67:1091-4.
38. Lu YC, Chatterton RT Jr, Vogelsohn KM et al. Direct radioimmunoassay of progesterone in saliva. *J Immunoassay* 1997;18:149-63.
39. Marchetti P, Benzi L, Masoni A et al. Salivary insulin concentrations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients and obese non-diabetic subjects: relationship to changes in plasma insulin levels after an oral glucose load. *Diabetologia* 1986;29:695-8.
40. Tamashiro H, Constantine NT. Serological diagnosis of HIV infection using oral fluid samples. *Bull World Health Organ* 1994;72:135-43.
41. 6. Emmons W. Accuracy of oral specimen testing for human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1997;102:15-20.
42. Malamud D. Oral diagnostic testing for detecting human immunodeficiency virus-1 antibodies: a technology whose time has come. *Am J Med*. 1997;102:9-14.
43. Ochnio JJ, Scheifele DW, Ho M et al. New, ultrasensitive enzyme immunoassay for detecting vaccine- and disease-induced hepatitis A virus-specific immunoglobulin G in saliva. *J Clin Microbiol*. 1997;35:98-101.
44. Thieme T, Yoshihara P, Piacentini S et al. Clinical evaluation of oral fluid samples for diagnosis of viral hepatitis. *J Clin Microbiol* 1992;30:1076-9.
45. Friedman MG. Radioimmunoassay for the detection of virus-specific IgA antibodies in saliva. *J Immunol Methods* 1982;54:203-11.
46. Perry KR, Brown DW, Parry JV et al. Detection of measles, mumps, and rubella antibodies in saliva using antibody capture radioimmunoassay. *J Med Virol* 1993;40:235-40.
47. Thieme T, Piacentini S, Davidson S et al. Determination of measles, mumps, and rubella immunization status using oral fluid samples. *JAMA* 1994;272:219-21.
48. Pedersen AML, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *BMC Clin Pathol* 2005;5 :4.
49. Müller K, Manthorpe R, Permin H et al. Circulating IgM rheumatoid factors in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988;75:265-8.
50. Gerli R, Muscat C, Giansanti M et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjögren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Br J Rheumatol* 1997;36:969-75.