

HIV-spytkirtelsygdom

Morten Schiødt

HIV-spytkirtelsygdom er en nylig erkendt sygdom, der som navnet antyder forekommer i forbindelse med HIV-infektion og primært rammer spytkirtlerne. Sygdommen har mange lighedspunkter med Sjögrens syndrom (SS), men også en række forskelle. I lighed med SS er det primære symptom mundtørhed, og histologisk findes et inflammatorisk infiltrat af lymfocytter i spytkirtlerne, der ofte er hævede. Øjentørhed og en række systemiske manifestationer forekommer ofte, men i modsætning til SS er sygdommen hyppigst hos børn, og patienterne mangler de karakteristiske SS-antistoffer, ligesom der er en række immunpatologiske forskelle. Erkendelsen af HIV-spytkirtelsygdom har været med til at kaste lys over HIV-infektionens naturhistorie, da det tidligt viste sig at patienter med HIV-spytkirtelsygdom lever længere end andre med HIV-infektion. I sammenhæng med den moderne antivirale trestofbehandling for HIV-infektion er incidensen af andre orale manifestationer faldet betydeligt, men HIV-spytkirtelsygdom forekommer med stigende hyppighed. HIV-spytkirtelsygdom er således endnu en differentialdiagnose der skal påføres listen over sygdomme med hævelse af de store spytkirtler.

I denne artikel gives en oversigt over HIV-spytkirtelsygdommens epidemiologi, klinik, histopatologi, sialokemi, serologi, naturhistorie, ætiologi og patogenese, samt behandling.

Tidligt i HIV-epidemien konstateredes det at enkelte patienter med HIV-infektion fik Sjögrens syndrom (SS)-lignende symptomer med eller uden hævelse af de store spytkirtler (1,2). Den samlede enhed HIV-spytkirtelsygdom (*HIV-salivary gland disease* (HIV-SGD)) er beskrevet i flere arbejder (3-6). Pga. de systemiske manifestationer kendes tilstanden også under navnet *diffuse interstitial lymphocytosis syndrome* (DILS), der er en systemisk tilstand hvor i HIV-SGD indgår (se nedenfor).

Epidemiologi

HIV-SGD var i starten ualmindelig hos voksne HIV-smittede med en prævalens på ca. 0,5%, mens den forekom hyppigt hos børn med HIV-infektion med en gennemsnitlig prævalens på 19% (variation 0-58%) (4). I senere undersøgelser er hyppigheden af HIV-SGD steget betydeligt med prævalenser op til 30% hos voksne HIV-smittede (7,8). Siden introduktionen af den moderne trestofbehandling »*highly active anti-retroviral treatment*« (HAART) er prævalensen af HIV-SGD steget, hvorimod den er faldet for de fleste andre orale manifestationer af HIV-infektion. Årsagen til denne stigning er ukendt, men det er påfaldende at overlevelsen er øget såvel efter HAART som hos patienter med HIV-SGD (uden HAART) (9).

Klinik

Mundtørhed er det dominerende symptom, men er ikke altid til stede. Objektivt findes hyposalivation med signifikant nedsat spyttsekretion sammenlignet med en kontrolgruppe af andre HIV-positive (2), ligesom øjentørhed ikke er usædvanligt. Uni- eller bilateral hævelse af gl. parotidea er karakteristisk og forekommer hos 98% (Fig. 1), mens hævelse af gl. submandibularis er sjælden (2%). Systemiske manifestationer forekommer somme tider og omfatter bl.a. lungeinvolvement (lymfoid interstitiel pneumoni), gastrit, hepatitis, og nyreinvolvering. Blandt børn er der fundet signifikant sammenhæng mellem gl. parotis-hævelse og lymfoid interstitiel pneumoni (10). CT-scanning af de forstørrede spytkirtler viser ofte forekomst af mikrocyster, der kan konfluere til større cyster.

Differentialdiagnostisk kan gl. parotidea-hævelser ses ved andre HIV-associerede lidelser som Kaposi sarkom og lymfom, der somme tider må udelukkes med finnålsbiopsi eller åben biopsi.

Histopatologi

Biopsi af de accessoriske spytkirtler i læben viser et immuninflammatorisk infiltrat med lymfocytter, der lysmikroskopisk ikke kan skelnes fra dét der ses ved SS. Der findes således en fokal sialoadenit, der kan variere fra små lokaliserede



Fig. 1. Hævelse af gl. parotidea hos mand med HIV-spytkirtelsygdom. Hævelsen er mest synlig skråt bagfra.

Fig. 1. Swelling of parotid gland in male with HIV-salivary gland disease. The swelling is easily visible obliquely from behind.

infiltrater (Fig. 2) til total dominans af immuninflammatorisk infiltrat med follikeldannelse og tab af spytkirtelacini (Fig. 3). Dette billede svarer til det lysmikroskopiske billede af små spytkirtler ved SS, men bestemmelse af lymfocytsubtyper afslører betydelige forskelle. Mens SS er domineret af CD4-celler (hjælperceller) er HIV-SGD domineret af CD8-celler (suppressor/cytotoksiske celler) (Fig. 4,5) (4,11).

Således er vævsratio CD4:CD8 mellem 3 og 8 ved SS, mens den kun er 0,5 ved HIV-SGD. På denne baggrund har man i flere tilfælde fundet ikke tidligere erkendte tilfælde af HIV-SGD ved supplerende CD4/CD8-farvninger af læbebiopsier fra patienter man først troede havde SS.

De store spytkirtler (gl. parotidea) udviser et blandet billede. Dels findes fokal sialoadenit som i de små spytkirtler, dels forekommer lymfoepiteliale cyster, som kan være fyldt med kolesterolkrystaller (Fig. 6) og endelig kan forekomme hyperplastiske intraparotidale lymfeknuder (12).

Sialokemi

Undersøgelse af parotidea-saliva fra patienter med HIV-SGD viser øget albumin, let øgning af IgA, protein og lysozym, lige som det ses ved SS, men mindre udtalt (13).

Serologi

De vigtigste serologiske markører der forekommer ved SS, nemlig antinukleære antistoffer (ANA), reumafaktorer, SS-A- og SS-B-antistoffer, er fraværende ved HIV-SGD. Hvorvidt denne mangel på autoantistoffer skyldes den nedsatte immunfunktion hos HIV-patienterne eller mangel på involvering af de korresponderende autoantigener (ANA, SS-A/Ro, SS-B/La) i patogenesen ved HIV-SGD, er ukendt.

Naturhistorie

Spytkirtelhævelserne kan fluktuere, men er i reglen stabile længevarende. Ofte progredierer de. En række longitudinelle studier udført før indførelsen af HAART har dokumenteret at HIV-SGD-patienter har færre opportunistiske infektioner end andre HIV-smittede. Endvidere er HIV-SGD forbundet med lavere mortalitet. Således fandt *Kazi et al.* (6) i en kohorte af HIV-positive børn i Florida fulgt gennem flere år (før trestofbehandlingen) at den mediane tid fra opståen af HIV-SGD til død var 5,4 år (ved en alder på 10 år i gennemsnit), mens HIV-patienter med oral kandidose kun levede i gennemsnit 3,4 år fra optræden af kandidosen til døden indtrådte (ved en alder på 5,8 år i gennemsnit). I samme studie var den relative risiko for død stærkt øget (rr 14,2) for patienter med oral kandidose, mens den var nedsat (rr 0,38) for patienter med HIV-SGD (6). HIV-SGD indtræder således senere i HIV-forløbet og er forbundet med bedre prognose.

Ætiologi og patogenese

Søgen efter en viral ætiologi (ud over HIV) har indtil nu været inkonklusiv. HIV kan demonstreres i enkelte lymfoide celler i det inflammatoriske infiltrat (Fig. 7) (14,15), men kan også findes i cystevæske i de lymfoepiteliale cyster i spytkirtlerne, uden nødvendigvis samtidig påviselig HIV-antigen i serum (*D. Shugars*, personlig meddelelse; 2000). Epstein-Barr virus (EBV) forekommer regelmæssigt i spytkirtelvævet hos disse patienter, som hos andre HIV-positive og hos raske HIV-negative, hvorfor en eventuel patogenetisk betydning af EBV ikke er påvist (16).

Human herpes virus-6 og -7 (HHV-6, HHV-7) kan findes regelmæssigt i spytkirtelvæv hos raske og tillægges ikke betydning for HIV-SGD (17). Cytomegalovirus (CMV) er påvist i enkelte tilfælde, men er oftest fraværende (2,18,19).

Ved det diffuse interstitielle lymfocytose-syndrom (DILS) forekommer der forhøjet antal CD8-celler i blodet (CD8-lymfocytose). Disse celler kan infiltrere ethvert organ og giver anledning til lungeforandringer, nyre-, lever- og maveslimhindepåvirkninger (3). CD8-lymfocytosen tillægges patogenetisk betydning, idet det er påvist at CD8-celler producerer en antiviral faktor som kan hæmme replikationen af

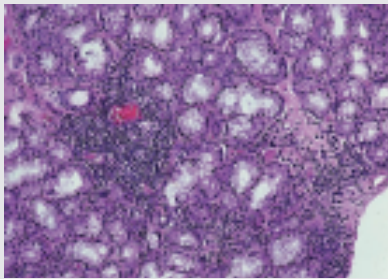


Fig. 2. Fokalt lymfocytinfiltrat i læbespytkirtel hos mand med HIV-spytkirtelsygdom. H&E farvning, x 10. Her er stadig bevarede normale spytkirtelacini.

Fig. 2. Focal lymphocytic infiltrate in labial salivary gland in a man with HIV-salivary gland disease. H&E staining, x 10. Some normal salivary acini are still present.

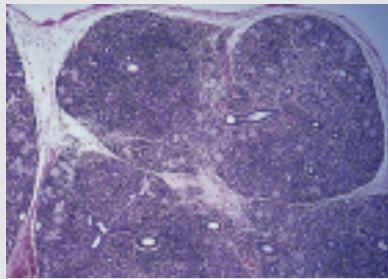


Fig. 3. Svært immuninflammatorisk infiltrat med follikeldannelse i læbespytkirtel hos mand med HIV-spytkirtelsygdom. Bemærk fuldstændigt tab af spytkirtelacini. H&E farvning, x 4.

Fig. 3. Severe immune inflammatory infiltrate with formation of follicles in labial salivary gland in male with HIV-salivary gland disease. H&E staining, x 4.

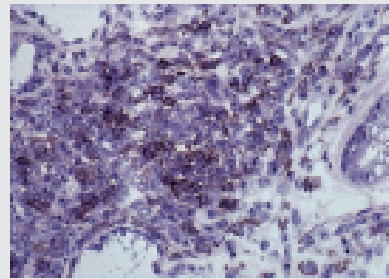


Fig. 4. Få CD4-celler (hjelperciller) i inflammatorisk infiltrat i læbespytkirtel ved HIV-spytkirtelsygdom. Immunperoxidasefarvning, x 25.

Fig. 4. Few CD4-cells (helper cells) in inflammatory infiltrate in labial salivary gland in HIV-salivary gland disease. Immune peroxidase staining, x 25.

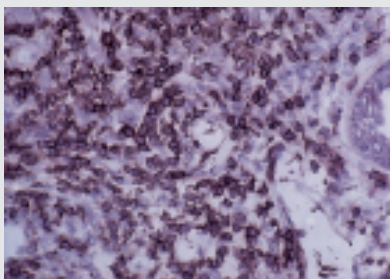


Fig. 5. Dominans af CD8-celler (suppressor/cytotoksiske celler) i inflammatorisk infiltrat i læbespytkirtel ved HIV-spytkirtelsygdom. Immunperoxidasefarvning, x 25.

Fig. 5. Dominance of CD8-cells (suppressor/cytotoxic cells) in inflammatory infiltrate in labial salivary gland in HIV-salivary gland disease. Immune peroxidase staining, x 25.



Fig. 6. Lymfoepitelial cyste i gl. parotidea hos 25-årig mand med HIV-spytkirtelsygdom. Spytkirtelacini er fuldstændigt erstattet af inflammatorisk infiltrat. Cysten er beklædt med flerlaget pladeepitel og fyldt med kolesterolkrystaller. H&E farvning, x 10.

Fig. 6. Lympho-epithelial cyst in parotid gland in a 25-year-old man with HIV-salivary gland disease. Salivary acini are completely replaced by inflammatory infiltrate. The cyst is lined with a squamous epithelium and filled with cholesterol crystals. H&E staining, x 10.

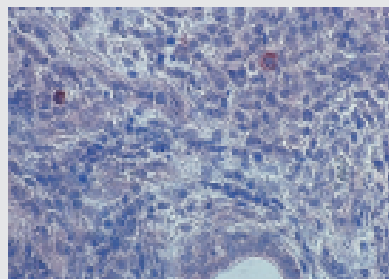


Fig. 7. Immunhistokemisk påvisning af HIV i enkelte lymfoide celler i det inflammatoriske infiltrat i læbespytkirtel ved HIV-spytkirtelsygdom. Immunperoxidasefarvning for gp120, x 160.

Fig. 7. Immunohistochemical detection of HIV in single scattered lymphoid cells in the inflammatory infiltrate in salivary gland in HIV-salivary gland disease. Immune peroxidase staining for gp 120, x 160.

HIV (20). Denne faktor synes at være unik, idet den ikke kan identificeres som nogen af de kendte lymfokiner eller andre kendte signalstoffer, og denne faktor er formentlig ansvarlig for den relativt gode prognose for patienter med HIV-SGD.

Antigenerne der måtte være involveret i opståen af det immuninflammatoriske infiltrat, er indtil videre ukendte. Man har påvist overrepræsentation af visse segmenter af T-celler-

nes receptorer ved HIV-SGD og antaget klonselektion ved at disse segmenter skulle kontakte peptidantigener (21). Man antager at T-celle-receptorligandinteraktioner er involveret i rekrutteringen af lymfocytterne i infiltratet (3). En hypotese om at de lymfoepiteliale cyster i gl. parotis skulle opstå fra intraparotidale lymfeknuder, har ikke kunnet støttes (22). Det antages derimod at det langvarige inflammatoriske infil-

trat i spytkirtlerne, kombineret med obstruktion af udførselsgangene af inflammatoriske celler, kan stimulere myoepiteliale celler i de store spytkirtler til cystedannelsen (lymfoepiteliale cyster (Fig. 7)), som ses i de avancerede tilfælde (23).

Der er fundet en vis genetisk disposition til HIV-SGD. Således er vævstypantigenerne HLA-DR5 og HLA-DR11 overrepræsenteret hos patienter med HIV-SGD (3,24). De vigtigste forskelle mellem HIV-SGD og SS er anført i Tabel 1.

Behandling

Der kendes endnu ingen kausal behandling af HIV-SGD. Ved monstrøse gl. parotis-hævelser er der foretaget superficiel parotidektomi med efterfølgende kontrol af hævelserne. Symptomatisk behandling for xerostomien/hyposalivationen anvendes efter samme principper som hos andre patienter med xerostomi. Hyppig kontrol af mundhygiejne, fluorbehandling og lokal spytstimulerende behandling anbefales. Systemisk behandling af hyposalivation med fx pilocarpin er endnu ikke afprøvet.

English summary

HIV-salivary gland disease

HIV-salivary gland disease (HIV-SGD) is a newly recognized condition which occurs in association with HIV infection and primarily affects the salivary glands. The disease has many similarities to Sjogren's syndrome (SS) but also a number of differences. Similar to SS is xerostomia a dominating symptom, and the salivary glands are often swollen and exhibit an inflammatory infiltrate dominated by lymphocytes. Dry eyes and a number of systemic manifestations often occur. In contrast to SS the disease is more common

among children than adults. The characteristic SS-antibodies present in SS are missing in HIV-SGD, and some immunologic differences exist. The recognition of HIV-SGD has contributed to the understanding of the natural history of HIV infection, and patients with HIV-SGD have a better prognosis for survival than other patients with HIV infection. Concurrently with the introduction of the modern antiviral treatment for HIV infection the incidence of other oral manifestations has fallen, but HIV-SGD shows an increasing incidence. HIV-SGD is thus another condition to be added to the list of differential diagnoses of conditions associated with swelling of the major salivary glands.

In this article a review of HIV-SGD is given, including the epidemiology, clinical findings, histopathology, sialochemistry, serology, natural history, etology and pathogenesis, and treatment.

Litteratur

- Ulirsch RC, Jaffe ES. Sjogren's syndrome-like illness associated with the acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Hum Pathol* 1987; 18: 1063-8.
- Schiødt M, Greenspan D, Daniels TE, Nelson J, Leggott PJ, Wara D, et al. Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialadenitis in HIV-infected patients. *J Autoimmun* 1989; 2: 415-25.
- Itescu S. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome in children and adults infected with HIV-1: A model of rheumatic illness caused by acquired viral infection. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 247-250.
- Schiødt M. HIV-associated salivary gland disease: A review. *Oral Surg Oral med Oral Pathol* 1992; 73: 164-7.
- Schiødt M, Dodd CL, Greenspan D, Daniels TE, Chernoff D, Hollander H, et al. Natural history of HIV-associated salivary gland disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 323-31.
- Kazi S, Cohen PR, Williams F, Schempp R, Reveille D. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: clinical and immunogenetic features in 35 patients. *AIDS* 1996; 10: 385-91.
- Williams FM, Cohen PR, Reveille JD. Prevalence of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome among human immunodeficiency virus type-1 positive outpatients. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 863-8.
- Matee MI, Scheutz F, Masby J. Occurrence of oral lesions in relation to clinical and immunological status among HIV-infected adult Tanzanians. *Oral Dis* 2000; 6: 106-11.
- Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, Gregersen BK, Rizk CC, Croxon S, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990; 112: 3-10.
- Rubinstein A, Morecki B, Silverman M, Charyton M, Krieger BZ, Andiman W, et al. Pulmonary disease in children with acquired immune deficiency syndrome and AIDS-related complex. *J Pediatr* 1986; 108: 498-503.

Tabel 1. Ligheder og forskelle mellem HIV-spytkirtelsygdom (HIV-SGD) og Sjögrens syndrom (SS).

	HIV-spytkirtelsygdom	Sjögrens syndrom
Mundtørhed	+	+
Øjentørhed	+	+
Spytkirtelhævelse	+	(+, ca. 15%)
Fokal sialoadenitis	+	+
Lymfoepiteliale cyster (gl. parotidea)	+	– (+, meget sjældent)
Vævsratio CD4:CD8 celler	0,5	3-8
SS-A, SS-B antistoffer	–	+

11. Itescu S, Brancato LJ, Winchester R. A sicca syndrome in HIV infection: association with HLA-DR5 and CD8 lymphocytosis. *Lancet* 1989; 2: 466-8.
12. Shugar JMA, Som PM, Jacobson AL, Ryan JR, Bernard P, Dickman SH. Multicentric parotid cysts and cervical adenopathy in AIDS patients: a newly recognized entity - CT and MR manifestations. *Laryngoscope* 1988; 98: 772-5.
13. Schiødt M, Atkinson JC, Greenspan D, Fox PC, Dodd CD, Daniels TE, et al. Sialochemistry in human immunodeficiency virus associated salivary gland disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 26-9.
14. Schiødt M, Greenspan D, Levy JA, Nelson JA, Chernoff D, Hollander H, et al. Does HIV cause salivary gland disease? *AIDS* 1989; 3: 819-22.
15. Labouryie E, Merlio JP, Beylot-Barry M, Delord B, Vergier B, Brossard G, et al. Human immunodeficiency virus type 1 replication within cystic lymphoepithelial lesion of the salivary gland. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 41-6.
16. Chetty R, Vaithilingum M, Thejpal R. Epstein-Barr virus status and the histopathological changes of parotid gland lymphoid infiltrates in HIV-positive children. *Pathology* 1999; 31: 413-7.
17. Di Luca D, Mirandola P, Ravaioli T, Dolcetti R, Frigatti A, Bovenzi P, et al. Human herpesviruses 6 and 7 in salivary glands and shedding in saliva of healthy and human immunodeficiency virus positive individuals. *J Med Virol* 1995; 45: 462-8.
18. Wagner RP, Tian H, McPherson MJ, Latham PS, Orenstein JM. AIDS-associated infections in salivary glands: autopsy survey of 60 cases. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 369-71.
19. Smith NA, Leen EJ, Derias NW, Nicholson F, Bingham JS. Massive salivary gland swelling due to primary cytomegalovirus infection in an AIDS patient. *Int J STD AIDS* 1997; 8: 528-9.
20. Levy JA. HIV pathogenesis and long-term survival. *AIDS* 1993; 7: 1401-10.
21. Dwyer E, Itescu S, Winchester R. Characterization of the primary structure of T cell receptor beta chains in cells infiltrating the salivary gland in the sicca syndrome of HIV-infection. Evidence of antigen-driven clonal selection suggested by restricted combinations of V beta J beta gene segment usage and shared somatically encoded amino acid residues. *J Clin Invest* 1993; 92: 495-502.
22. Ihrler S, Steger W, Zeitz C, Vogl I, Lohrs U. HIV-associated cysts of the parotid glands. A histomorphologic and magnetic resonance tomography study of formal pathogenesis. *Laryngorhinotologie* 1996; 75: 671-6.
23. Maiorano E, Favia G, Viale G. Lymphoepithelial cysts of salivary glands: an immunohistochemical study of HIV-related and HIV-unrelated lesions. *Hum Pathol* 1998; 29: 260-5.
24. Schuval SJ, O'Reilly ME, Bonagura VR. Increased frequency of HLA-DR11 in pediatric human immunodeficiency virus-associated parotid enlargement. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 258-60.

Forfatter

Morten Schiødt, overtdandlæge, dr.odont.

Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Københavns Amts Universitetssygehus Glostrup, og privat kirurgisk praksis, Købmagergade 52, 1017 København K