

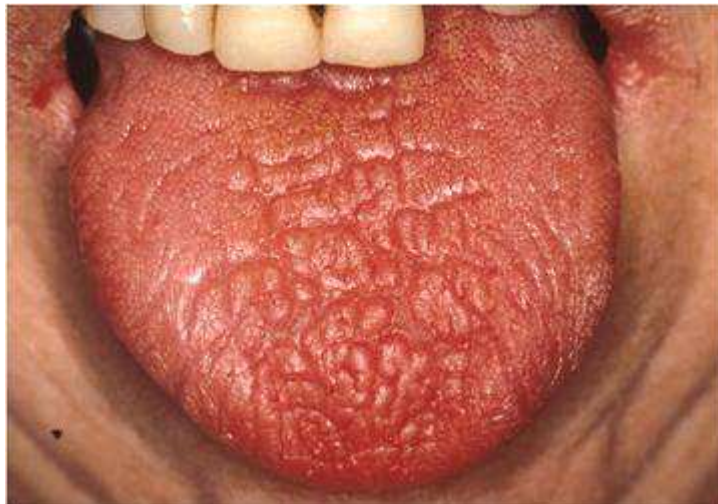
Prosjektoppgave for det integrerte mastergradsstudiet i odontologi

Sjögrens syndrom-
diagnostikk og betydning for oral helse

Litteraturstudie og kasuistikk

Ingrid Holsen Dreyer

Odontologistudent 2009-2014



Veileder:

Kathrine Skarstein, Klinisk institutt 1, Gades laboratorium for patologi

Det medisinsk- odontologiske fakultet

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	s.4
Abstract	s.5
Innledning	s.6
Mål for oppgaven	s.7
Materiale og metode	s.7
Del 1: Litteraturstudie	
Hva er SS?	s.9
Orale manifestasjoner	s.9
Systemiske manifestasjoner	s.10
Klassifisering og diagnostikk	s.11
Nye ACR kriterier 2012	s.14
Behandling	s.16
Behandling av munntørrhet og økt kariesforekomst	s.16
Behandling av øyesymptomer	s.18
Behandling av symptomer knyttet til andre eksokrine kjertler	s.19
Behandling av ekstragrandulære manifestasjoner	s.20
Behandling av malignt lymfom	s.21
Målrettet behandling og forskning	s.21
Studier på hvilesalivas rolle	s.21
Målcelleforskning	s.22

Del 2: Kasuistikk

Presentasjon av kasus	s.24
Orale forhold	s.24
Kariesforekomst	s.25
Periodontale problemer	s.27
Abrasjons skader	s.30
Systemiske manifestasjoner	s.31
Spyttkjertel biopsi av små spyttkjertler i leppen	s.31
Sammenlikning av en pasient med FS=3 og det aktuelle kasuset (FS=0)	s.35
Behandling	s.36
Diskusjon kasus	s.37
Utvikling av pasientens orale symptomer	s.37
Trøtthet	s.38
Spyttkjertelbiopsi	s.38
Behandling	s.39
Konklusjon	s.40
Referanseliste	s.41
Takk til	s.46

Sammendrag

Introduksjon: Sjøgrens syndrom (SS) er en autoimmun sykdom som rammer eksokrine kjertler. Den kjennetegnes av kroniske inflammasjonsreaksjoner i tåre- og spyttkjertler som medfører nedsatt spytt- og tåreproduksjon. Årsaken til SS er ikke klarlagt.

Mål for oppgaven: Oppgaven har til hensikt å belyse det nyeste innen diagnostikk, behandling og forskning på SS samt klargjøre tannleges rolle i møte med pasienter med SS.

Metode: Oppgaven er delt inn i to deler, hvor første del er et litteraturstudie hvor relevant litteratur presenteres mens det i andre del presenteres et kasus med sekundær Sjøgrens syndrom (sSS) hvor journal, kliniske foto, histopatologiske snitt og røntgenbilder studeres og presenteres i oppgaven.

Resultat: Det trengs mer kunnskap om årsaken til SS og behandling av sykdommen. Det forskes mye på SS og blant annet er det i en studie på fettinfiltrasjon i spyttkjertler vist at alle SS pasientene i den aktuelle undersøkelsen som hadde autoantistoff og positiv spyttkjertel biopsi hadde et histologisk bilde hvor fettvev hadde erstattet kjertelvev. Pasienten presentert i oppgaven har uttalte abrasjonsdefekter på tennene. Ustimulert salivasekresjon og bufferkapasitet er direkte assosiert med dentale erosjoner. Det at pasienten er munntørr kan derfor muligens forklare de uttalte abrasjons og erosjons defekter. Det forskes i dag på B celle hyperaktivitet knyttet til SS og det er funn som viser at det er tett relatert til utviklingen av trøtthet. Med videre studier kan man kanskje komme fram til medikamenter som gjenoppretter normal B celleaktivitet og dermed kunne redusere trøtthets symptomene.

Det er viktig at pasienter med SS følges opp nøye av helsepersonell og gis nødvendig informasjon om sykdommen og viktigheten av renhold. Tannhelsepersonell må ha tilstrekkelig kunnskap om sykdommen for å kunne oppdage varselstegn og følge opp pasienter som rammes.

Konklusjon: Med utgangspunkt i litteraturen kan man konkludere med at det trengs mer kunnskap om årsak og behandling av SS. Ved å komme nærmere årsaken kan man komme fram til bedre behandling av selve sykdommen og bedre livskvaliteten til pasientene som rammes. Økt kunnskap blant tannhelsepersonell om SS er viktig for pasienttryggheten og tilrettelagt forebygging og behandling.

Abstract:

Introduction: Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease that attacks exocrine glands. It is characterized by chronic inflammatory reactions in the tear- and saliva glands, leading to lowered liquid production in these glands. The cause of SS is not as yet understood.

Goals for this Master thesis are : To shed light on new developments with regard to diagnostics, treatment and research related to SS, and to clarify the role of the dentist when meeting patients with SS.

Method: The thesis is divided in two parts. The first part is a study of relevant literature, while the second part is a presentation of a case of SS where journal, clinical photos, histopathological sections and X-rays are studied and discussed.

Results: More knowledge is needed about the causes of SS and how to treat the disease. Lots of research on SS is currently being undertaken, like for instance a study of fatty infiltration into salivary glands which shows that all the patients with SS that had autoantibody production and positive salivary gland biopsy were shown to have significant fatty tissue replacing glandular tissue. The patient presented in this thesis has pronounced abrasion effects on her teeth. Non-stimulated secretion of saliva and buffer capacity can be directly linked to dental erosion. The fact that the patient suffers from dryness in the mouth may thus be attributable to the pronounced abrasion- and erosion defects. Currently, research on the relationship between B cell hyperactivity and SS is being performed, and there have been findings suggesting a close relationship to degree of tiredness. Further studies may lead to development of medication that can re-establish normal B cell activity and thereby reduction in the symptoms of tiredness.

It is important that patients with SS are closely monitored by medical personell and that they are given the necessary information regarding the disease and the importance of cleanliness. Dental personell need to have sufficient knowledge about the disease so that warning signs can be detected and proper follow-up of patients can be ensured.

Conclusion: With the literature study as a starting point, one may conclude that more knowledge is needed about the cause and treatment of SS. By gaining more information related to the root cause of SS it is possible to achieve better treatment of the disease and thus to improve the quality of life for those affected. Increase knowledge about SS amongst dental personnel is important for patient safety and for selection of the correct preventive actions and treatment.

Innledning:

Sjögrens syndrom (SS) er en autoimmun sykdom som rammer eksokrine kjertler. Den kjennetegnes av kroniske inflammasjonsreaksjoner i tåre- og spyttkjertler som medfører nedsatt spytt- (hyposalivasjon) og tåreproduksjon (keratoconjunctivitis sicca) samt generelt tørre slimhinner(2). Nedsatt spyttsekresjon (hyposalivasjon) kan medføre økt kariesaktivitet, erosjon - og abrasjonsskader og taleproblemer for pasienten. De fleste som rammes av SS er kvinner og gjennomsnittsalderen for de som rammes er 50 år (1).

Noen pasienter får systemiske manifestasjoner i tillegg til manifestasjoner knyttet til eksokrine kjertler. Disse ekstraglandulære symptomene kan blant annet være diffuse plager som smerter i muskler og ledd, tretthet og likfingre (Raynauds fenomen)(2). Rundt 5 % av pasientene som rammes av SS utvikler malignt lymfom på grunn av den kroniske betennelsen i de eksokrine kjertlene (2).

SS deles inn i primær SS(pSS), som er en selvstendig sykdom og sekundær SS(sSS) som er assosiert med andre bindevevssykdommer som reumatoid artritt og lupus erythematosus(3).

Årsaken til SS er ikke klarlagt. Mulige årsaker til utvikling av autoimmun sykdom kan være genetik (arv), virus, immunapparatet og ukjente miljøfaktorer (1). Det finnes per i dag ingen kurativ behandling for selve sykdommen, men det er mye forskning rettet mot å finne årsaken til sykdommen og dermed en mulig behandling(2).

Oppgaven har til hensikt å belyse det nyeste innen diagnostikk, behandling og forskning på SS. Da særlig i lys av tannlegens rolle mht diagnostikk og oppfølging av pasienter med denne diagnosen. Oppgaven er delt inn i to deler, hvor første del er en litteraturstudie hvor relevant litteratur diskuteres mens det i andre del presenteres et kasus med sSS.


Mål for oppgaven


- A) *Redegjøre for aktuell forskning omkring SS; etiologi, behandling, prognose.*
- B) *Belyse det nyeste innen diagnostikk og behandling*
- C) *Diskutere ulike behandlingsalternativer*
- D) *Klargjøre tannleges rolle i møte med pasienter med SS*


Materiale og metode


Litteraturstudie:


Utgangspunkt i 10-20 artikler hvor jeg blant annet ønsket å finne informasjon om forskning og diagnostiske kriterier samt undersøkt hva som tilbys av produkter ved sykehusapoteket på Haukeland Sykehus.


 Etter en grovsortering valgte jeg ut de artiklene som best belyste min vinkling av oppgaven. Jeg har valgt artikler som omhandler nyere forskning innen SS samt årsaksrettet så vel som symptomatisk behandling. Kliniske manifestasjoner av sykdommen og diagnostikk, var også kriterier for de artiklene som ble valgt.

 Faglitteratur: Informasjon på Pubmed, Den norske tannlegeforeningens tidende og google med søkefraser som "sjögrens syndrom og behandling", "sjögrens syndrom og reumatisme". Info om de nyeste produktene mot munntørrhet samt undersøkt hva som tilbys ved sykehusapoteket på Haukeland Sykehus.

 Det kliniske grunnlaget for oppgaven er en pasient jeg selv behandlet ved odontologisk klinikk. Pasienten ga sitt informerte samtykke til å bidra med informasjon og opplysninger om sitt sykdomsbilde og opplevelse knyttet til dette. Pasienten var villig til å stille opp både med info om sykdomshistorie, foto av eventuelle manifestasjoner, spyttprøve /bakterieprøver og annen nødvendig informasjon. Det var en forutsetning at hun var anonym.

 Kasuspasienten lider av sSS hvor reumatoid artritt er den andre bindevevssykdommen, assosiert med SS diagnosen. Opplysninger om pasienten er hentet fra journaler, opus, erklæring fra Haukeland og flere intervjuer av pasienten.

 Det er presentert kliniske foto, utdrag fra journaler samt røntgenbilder, disse er hentet fra pasientens journal ved Odontologisk klinikk eller tatt i forbindelse med oppgaven.

 Pasientintervju og klinisk undersøkelse av pasienten.

- ✚ Histopatologiske snitt farget med haematoxylin og eosin fra patologisk avdeling ved Haukeland sykehus ble studert under mikroskop. Vevsnitt fra spyttkjertler fra ulike SS pasienter ble analysert og enkelte bilder fra utvalgte snitt ble inkludert i oppgaven.
- ✚ Det ble utført en spyttkjertelbiopsi av små spyttkjertler på vår kaspasient i forbindelse med diagnostiseringen av SS. Disse vevsnittene ble hentet frem fra arkivet på avdeling for patologi og nøye analysert. Bilder av snittene ble tatt og presentert i oppgaven
- ✚ Pasienten som studeres i denne oppgaven har vært brukt i forskning på SS ved Haukeland universitetssykehus og det foreligger derfor resultater for denne pasienten mhp blodprøver(SSA/SSB), biopsisvar og andre relevante klinisk informasjon. Dataene presenteres i oppgaven.

Del 1: Litteraturstudie

Hva er Sjögrens syndrom?

SS er en autoimmun, multifaktoriell sykdom som rammer 0,5% av menn og 5% av kvinner i den generelle populasjonen (4). Sykdommen kjennetegnes av kronisk inflammasjon i de eksokrine kjertlene i kroppen og rammer særlig spytt og tårekjertler(2). Dette medfører nedsatt spytt og tåreproduksjon som gir tørre slimhinner. Pasienter med SS opplever ofte øye- tørrhet, uklart syn, kløe og ubehag så vel som uttalt munntørrhet og dermed større kariesrisiko. Noen pasienter får systemiske manifestasjoner i tillegg til manifestasjoner knyttet til eksokrine kjertler (9). Disse ekstraglandulære symptomene kan blant annet være diffuse plager som smerter i muskler og ledd samt tretthet (9). Rundt 5 % av pasientene som rammes av SS utvikler malignt lymfom på grunn av den kroniske betennelsen i de eksokrine kjertlene (2).

Årsaken til sykdommen er som nevnt ukjent, men det gjøres mye forskning på SS i håp om å finne årsak og behandling (1).

Orale manifestasjoner

Pasienten kan uttrykke en følelse av munntørrhet; xerostomi og dette er vanligvis knyttet til reduksjon i den ustimulerte helspyttsekresjonen (3). Det at munnslimhinnen tørker ut kan være svært plagsomt og redusere livskvaliteten til de pasientene som rammes. De opplever ofte problemer med spising, snakking, svelging og tygging (4). Pga munntørrhet har disse pasientene større risiko for å utvikle karies og ofte ses karies på atypiske områder som lingualt i underkjeven samt cervikale lesjoner. Redusert salivamengde kan føre til økt karies forekomst pga redusert oral clearance, det vil si salivas evne til å fortynne og fjerne kariogene produkter. På grunn av redusert spyttmengde er også bufferkapasitet redusert og dermed er det mindre motstand mot kariogene komponenter (5).

Redusert salivasekresjon kan også gi økt risiko og forekomst av erosjon og abrasjonsskader. Pasienter med salivasekresjon under 0.1 ml/min har 5 ganger større risiko for å utvikle erosjonsskader enn pasienter med normal salivasekresjon (6). Ustimulert salivasekresjon og bufferkapasitet er direkte assosiert med dentale erosjoner og når mengden saliva reduseres øker dermed risikoen for erosjons/abrasjons skader. Kritisk PH for emalje er 5.5, for dentin 6.2 og for sement 6.5 og dersom PH er under dette kan det gi demineralisering (5). Når saliva reduseres vil det kunne føre til økt

demineralisering og økt risiko for erosjons skader og kariesforekomst. Personer med god bufferkapasitet har vanligvis mindre erosjonsskader og mindre kariesforekomst (7).

Det er usikkert om pasienter med SS har økt risiko for periodontalt festetap sammenliknet med pasienter som ikke er rammet av SS (4). Det er gjort studier på om reumatisme kan være en årsak til utvikling av periodontale problemer. Dette er spesielt aktuelt å ha i bakhodet når det er snakk om sSS som er assosiert med en autoimmune bindevevssykdommer som reumatisme. Reumatisme og periodontitt viser likhet i patogenese og personer med reumatisme ser ut til å ha mer periodontale problemer enn dem som ikke har bindevevssykdommen (8).

Systemiske symptomer

SS er som nevnt en systemisk sykdom som tidvis ikke bare rammer de eksokrine kjertlene, og pasientene kan derfor også ha systemiske symptomer knyttet til sykdommen. Utenom symptomer i øyne og munn (tørrhet) er det mest vanlige og uttalte symptomet hos SS pasienter tretthet (fatigue) som ikke blir bedre med mye søvn (10). Dette er en konsekvens av sykdommen som kan oppleves hemmende og plagsomt for de det rammer. I tillegg kan sekresjonen i lever (i sjeldne tilfeller kan SS pasienter utvikle leverbetennelse, hepatitt), nyrer, skoldbruskkjertel (immunologisk betennelse i skjoldbruskkjertelen, tyreoditt), bukspyttkjertel og hud rammes (9). Pasienten kan også oppleve avføringsproblemer, tørrhet i hals og svelg og betennelse i mellomøret (otitt). Likfingre; Raynauds sykdom, er noe mange pasienter med SS er plaget med ved særlig ved stress og kulde (1). Fingrene blir da numne og hvite og deretter blålilla. Lignende kan ses på nesetippen, tær og øreflipper (1). I sjeldne tilfeller kan pasienter med SS få betennelse i hjerte (pericarditt) og bukhinnen (peritonitis) (1). Det kan også forekomme symptomer i lungene (astmalignende symptomer) og endringer i lymfekjertler (hovne lymfeknuter) (11). Blodbildet kan forandre seg hos SS pasienter og man ser ofte blødninger i munnhulen hos pasienter med SS. Dette er petekie liknende blødninger som noen ganger ses i munnslimhinne (Figur 1) (11).



Figur 1: Petekie liknende blødninger i kinnslimhinnen hos en SS pasient (11)

Nervesystemet kan også angripes som en systemisk konsekvens av SS og symptomene kan da være hodepine, depresjon og nummenhet i armer og bein (1). Pasientene kan oppleve lavgradient feber som et symptom, samt myalgi (9).

Noen ganger ses forstørrelse av glandulaparotis som symptom på SS, det er oftest en diffus, fast, bilateral og ikke øm hevelse (1). Hevelse i store spyttkjertler forekommer hos 25-66% av pSS (3). Hevelsen skyldes ofte benigne lymfoepiteliale lesjoner som i noen tilfeller kan transformeres til malignt lymfom(3). Sjansen for å utvikle non Hodgkin malignt lymfom øker 20 ganger hos SS pasienter kontra ikke SS pasienter (11). SS er således forbundet med en kompleks intermedisinsk problematikk.

Klassifisering og diagnostikk

Dagens klassifisering og diagnostisering av SS gjøres på grunnlag av øye og munntørrehets symptomer samt objektive målinger av forandringer i spytt/tårekjertler. Tannlegen kan fatte mistanke ved tørre slimhinner og karies på atypiske områder som for eksempel lingualt i underkjeven. Dersom tannlegen har mistanke om munntørrehet er det mulig å måle salivasekresjon vha sialometri hvor patologisk verdi for ustimulert saliva er 0.1 ml/min og stimulert er 0.7 ml/min (5). Måling av stimulert saliva inngår ikke i kriteriene for diagnostisering av SS pga lav spesifisitet og sensitivitet.

Det er laget flere oppsett med kriterier for hvordan man best kan stille en sikker diagnose, men i dag brukes De europeiske–amerikanske klassifikasjons kriteriene som mal for diagnosesetting av SS i Norge (se tabell 1)

Tabell 1 (11) De europeisk – amerikanske klassifikasjons kriteriene (følges i Norge i dag):

1) Øyesymptomer:

Positivt svar for minst 1 av følgende spørsmål

- Er du daglig og stadig plaget av tørre øyne (≥ 3 mnd)?
- Har du følelsen av å ha sand eller grus i øynene?
- Bruker du øyedråper eller tåreerstatning mer enn 3 ganger daglig?

2) Munnhulesymptomer

Positiv svar på minst 1 av følgende spørsmål

- Har du daglig opplevd munntørrehet (≥ 3 mnd)?
- Har du som voksen hatt tilbakevendende vedvarende hevelse av spyttkjertlene?
- Drikker du ofte for å lettere kunne svelge tørr mat?

3) Øyetørrehet

Minst 1 positiv av 2 tester

- Unormal Schirmer-I-test utført uten lokalbedøvelse (≤ 5 mm/5 min). Måler tåreproduksjon og tårefilm stabilitet
- Unormal Van Bijsterveld (Rosa Bengal) score (≥ 4) skala 0-9. Farging av cornea med Rosa Bengal for å oppdage ødeleggelse i epitelet.

4) Histopatologiske funn:

Definisjon: Fokusscore ≥ 1 i biopsi fra små spyttkjertler (fokus definert som en opphopning av minst 50 mononukleære betennelsesceller; focus score er definert som antall foci per 4 mm² kjertelvev).

5) Munntørrehet

Minst 1 positivt svar av følgende tre tester

- Ustimulert flow av saliva (hvilesaliva) $\leq 1,5$ mL/15 min
- Parotis sialografi som viser sialektasier (Sialografi er røntgen av spyttkjertlene. Det injiseres kontrast medium etterfulgt av røntgen projeksjon)
- Kjertel scintigrafi som viser forsinket opptak, minsket konsentrasjon eller forlenget tømningstid. (Scintigrafi er et røntgenbilde som former et 2D bilde av spyttkjertelen)

6) Autoantistoff.

Forekomst av anti-SSA og anti-SSB antistoff ved blodprøvetaking.

For primær SS: 4 av 6 kriterier positiv under forutsetning at histopatologi eller autoantistoffer er positiv.

For sekundær SS: Autoimmun inflammatorisk reumatisk sykdom (reumatisme eller SLE) og øyesymptom eller munnhulesymptom samt to av kriteriene; øyetørrhet, histopatologi eller munntørrhet.

En sentral undersøkelse i diagnostisering av SS, er blodprøve for å detektere evt anti-SSA eller anti-SSB. Dersom det er anti-SSA/SSB (serum autoantistoffer) i blodet til pasienten er det tegn på en autoimmun aktivitet (3). Biopsi av små spyttkjertler i leppe er også et viktig diagnostisk verktøy; lymfocytter vandrer fra blodet til spyttkjertelvev (homing) ved infeksjon eller skade. Ved positiv fokus score ≥ 1 vil det si at det er ≥ 1 fokalt infiltrat per 4mm^2 . Ett fokalt infiltrat består av minst 50 mononukleære betennesceller. Infiltratene består hovedsakelig av T-lymfocytter (80%), mens det bare er 20% B-lymfocytter (3). T-lymfocytene finnes primært i inaktiv form. Forekomsten av fokale infiltrater er ikke ensbetydende med diagnosen SS, det kan også ses ved hepatitt C, primær biliær cirrhose, myastenia gravis og sarkoidose (3). Man kan derfor ikke fastsette diagnosen endelig selv om det er positiv spyttkjertel biopsi og de nevnte sykdomstilstandene er således viktige eksklusjonskriterier for SS.

Det er nå snakk om å gjøre ultrasonografi (ultral lyd av spyttkjertler) til et supplement til de europeisk – amerikanske kriteriene som er nevnt over. Ultralyd kan være spesielt verdifull når det kommer til klassifisering av pSS og kan være et nyttig verktøy for å stille diagnosen tidlig og overvåke sykdomsforløpet og utviklingen (12). Det er mulig at ultralyd i fremtiden kan erstatte biopsi av spyttkjertlene. Imidlertid blir spyttkjertelbiopsien trukket frem som fortsatt den sikreste undersøkelsen av spyttkjertelvevet og gir den mest detaljerte beskrivelse av sykdomstilstanden i kjertelvevet. De europeisk – amerikanske kriteriene er de mest brukte kriteriene for diagnose stilling av SS, men det er foreslått flere modifikasjoner. Blant annet er det foreslått å legge til ultralyd og at dette kan erstatte sialografi og scintigrafi (12).

Kriteriene man bruker i dag har ofte høy spesifisitet (sann negativ, personen er frisk og får negativ prøve), men lavere sensitivitet (rett positiv, oppdager sykdommen). Det vil si at noen personer med SS syndrom ikke får stilt rett diagnose.

Biopsi av spyttkjertler er et tidkrevende inngrep som bør gjøres av erfarne kirurger pga fare for postoperative nerveskader (11). Man tar da ut noen spyttkjertler (5-6) fra leppen som sendes til histologisk analyse ved patologisk avdeling. Ultrasonografi kan kanskje bedre sensitiviteten fordi det er en undersøkelse som er lett å utføre og kan gjentas flere ganger, man kan derfor følge med på spyttkjertlene over tid ved sterk mistanke om SS (12).

Nye ACR kriterier 2012

American college og Rheumatology foreslo i 2012 nye kriterier for diagnostisering av SS på grunnlag av studier gjort ved universitetet (13). De mente at kun objektive tester kunne brukes i diagnostisering av SS og mente de hadde bedre klassifiseringsrate enn eksisterende alternativ for klassifisering.

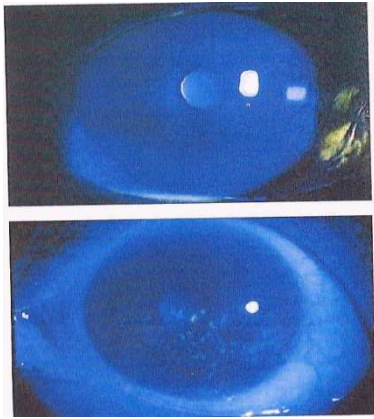
Tabell 2 (13): Objektiv klassifiseringstest hvor 2 av 3 kriterier må oppfylles for at diagnosen SS skal kunne stilles:

- 1) Positiv serum anti-SSA og/eller anti-SSB (eller positiv rheumatoid factor og antinuclear antibody titer $\geq 1:320$)
- 2) Occular staining score ≥ 3
- 3) Tilstedeværelse av fokalt infiltrat av lymforcytter med fokus score ≥ 1 i lobial biopsi av spyttkjertler i lepper.

Studiene gjennomført av ACR viste at assosiasjon mellom Occular staining score (OSS) ≥ 3 og positiv anti-SSA og/eller anti-SSB var sterk, mens det mer sjelden var en assosiasjon mellom fokus score ≥ 1 og positiv anti-SSA/SSB (13). Nyere studier viser derimot sterk assosiasjon mellom fokus score ≥ 1 og positiv serum anti-SSA/SSB, rheumatoid faktor og okulare komponenter ved SS, men ikke assosiasjon med symptomer på munntørrehet (14). Denne studien så både på pasienter med fokal kronisk betennelse i spyttkjertlene og pasienter med ikke-spesifikk eller sklerotisk kronisk betennelse i spyttkjertlene. Studien viste at fokal kronisk betennelse og fokus score ≥ 1 per 4 mm², i motsetning til fokus score < 1 eller ikke-spesifikk betennelse/sklerotisk betennelse i spyttkjertlene, er sterkt assosiert med positiv okular komponent og serum anti-SSA/SSB (47).

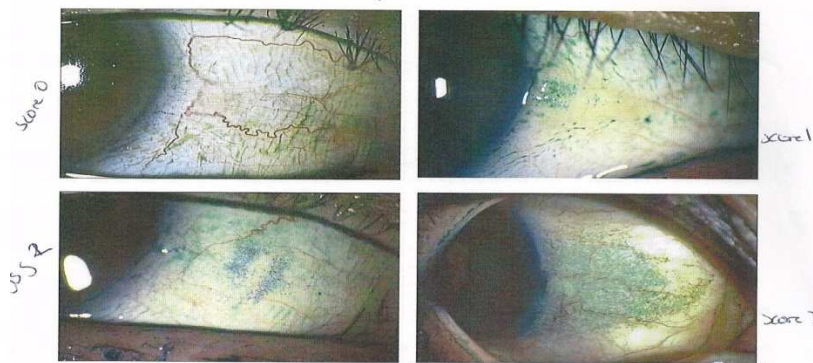
Oftalmologene i studien fra The American College of Rheumatology var enig om at OSS ≥ 3 var den sikreste måten å diagnostisere den okulare delen av SS, mens færre mente av Schirmer`s test var et godt hjelpemiddel (13). Studiet viste at alle de medisinske spesialistene som gjorde biopsi av spyttkjertlene var enig om at dette var den mest effektive måten å dektekere tilstedeværelse av salivakomponenten i SS (13). Det ble også bemerket av biopsi av spyttkjertlene er en vanskelig test for allmenntannlegen å utføre og derfor kan være uegnet i bruk. Samtidig var det enighet om at måling av ustimulet salivastrøm ($\leq 0,1$ ml/min) og stimulert salivastrøm ($\leq 0,7$ ml/min) ikke var et optimalt hjelpemiddel som burde vektlegges i diagnosen av SS (13).

Ocular staining score (OSS) er en ny forenklet metode for å gradere tørre øyne som er utviklet på bakgrunn av tidligere graderingsystem som for eksempel Rosa Bengal farging (15). Det første steget i testen er fluoresens farging av cornea og man kan oppnå en score fra 1-6, ut i fra antall epiteliale slitassjer i cornea, hvor 1 er laveste score og 6 er høyeste score (se Figur 2) (15).



Figur 2: fluoresens farging av cornea (15).

Andre steg i testen er lissamine green farging som graderes fra 0-3 (Figur 3)(15).



Figur 3: Bildet viser Lissamine green farging. Grad 0: 0-9 prikker , 1: 10-32 prikker, 2: 33-100 prikker og 3:>100 prikker (15).

Nasale og temporale deler av øyet graderes separat med en maksimal score på 3. Det totale maksimale scoren er 6 for hver øye. Dersom man legger sammen cornea og lissamine green farging er maksimal score 12 (15).

OSS har høyere sensitivitet en Schirmer test, og dermed kan kanskje objektive symptomer på SS oppdages tidligere vha denne OSS (15). Ulempen med denne testen er at den bare kan utføres av øyeleger i motsetning til Schimers test som er lettere å utføre. I følge studier er OSS mer pålitelig enn Schirmers test, resultatene fra studien viste at OSS fikk samme resultat for begge øyne mens det med Scirmers test gir intraindividuell diskrepans (15). Det er sterk assosiasjon mellom unormal OSS,

klassifiseringskriterier og positiv spyttkjertelbiopsi (15). I følge studien gjort på OSS var konklusjonen at den i fremtiden ville bli innlemmet i klassifiseringskriteriene for SS (15).

SS har et komplekst sykdomsbilde med varierende symptomer og grad av affeksjon og dette gjør det vanskelig å diagnostisere sykdommen. Dette kan føre til at pasientene forblir udiagnostisert eller ikke får diagnosen før flere år etter symptomene startet (9). Det er viktig med tidlig diagnose for å starte behandling og forsøke å bremse symptomene for på denne måten å bedre livskvaliteten til pasientene (9). Pasientene har rett på refusjon og det kreves jevnlig oppfølging hos ulike spesialiteter som reumatologer, tannleger og øyeleger.

Behandling

Per i dag finnes ingen behandling av selve sykdommen SS, derfor går behandlingen primært på å lindre symptomene til pasientene og forsøke å stagnere sykdommens progresjon.

Behandling av munntørrhet og økt kariesforekomst

Pasientene med SS har økt risiko for karies og det er derfor viktig med aktiv profylakse for å hindre økt kariesaktivitet. Pga økt kariesrisiko bør pasientene bruke fluorpreparater som munnskyll (0.2% Flux) eller fluortabletter i tillegg til normal fluortannkrem (16). Det er også mulig å få tannkrem på resept med høyere fluorkonsentrasjon; Duraphat tannkrem er et eksempel på dette og inneholder 5000ppm til forskjell fra normal tannkrem som inneholder fra 1000-1500 ppm fluor (16).

Fluorregimet må selvfølgelig vurderes fra pasient til pasient ut i fra karies forekomst, salivmengde, bufferkapasitet, plakk og renhold.

Det er viktig å undersøke slimhinnene til pasienter med SS nøye, gjerne vha speiltest for å se etter kliniske tegn på munntørrhet. Det er en fordel for pasienter med munntørrhet å bruke tannkrem uten såpeskum (natriumleurylsulfat) som ødelegger det beskyttende laget i mukosa og tørker ut slimhinnen ytterligere (17). Et eksempel på tannkrem uten såpeskum er Zendium. Et alternativ er Bioten tannkrem som er utviklet for munntørre pasienter og heller ikke inneholder SDS, i følge produsenten inneholder tannkremen; "enzymene og proteiner som finnes naturlig i spytt som hjelper med å opprettholde spyttets naturlige forsvar"(17).

Corsodyl kan være et nyttig hjelpemiddel for pasienter med munntørrhet som har mye bakterievekst i munnhulen som følge av dette. Preparatet brukes ofte to uker om gangen for å unngå misfarging og resistensutvikling hos bakteriene (16).

Saliva er et beskyttende medium og viktig for å hindre uttørking og skade på munnslimhinnen. Det er nødvendig med nok væsketilførsel for å unngå uttørking. Pasienter med SS bør unngå medisiner som gir munntørrhet og i samarbeid med lege bør man eventuelt bytte ut medikamenter som gir munntørrhet (9). Det er også lurt å unngå kaffe, alkohol og nikotin fordi dette irriterer mukosa og kan forverre symptomene ved munntørrhet (9). Ved tygging og suging øker spyttsekresjonen og det er derfor flere sugetabletter og tyggis på markedet som skal stimulere til økt spyttsekresjon hos munntørre pasienter. Pasientene kan bruke vanlige pastiller som Dent og kamferdrops, men det finnes også spesifikke drops som inneholder fluor (Salivin, Xerodrops)(17). Disse smaker relativt godt og er mye brukt blant munntørre pasienter. Det er også spesifikke sugetabletter som Xerodent sugetablett som i følge produsenten: "fremmer spyttsekresjonen (eplesyre), hindrer karies (fluor) og hemmer bakterievekst (xylitol)." (17). Vanlig Xerodent sugetabletter inneholder syre, noe som fremproduserer ekstra saliva produksjon, men dette er igjen uheldig med tanke på erosjonsskader. Xerodent kommer i flere ulike smaker som cola, bringebær og lakris (17).

Salivasubstitutt kan lette tørrhetsfølelsen i munnhulen for noen pasienter og er ofte basert på karboximetylcellulose (11). Dette er kunstig spytt som brukes ved behov for eksempel før måltid for å lette spising (11). Dersom pasienten er svært plaget med lite salivaproduksjon og munntørrhet finnes det ulike typer sprayer på markedet som skal fungere som kunstig saliva substitut (16). Disse er dessverre lite brukt pga dårlig smak og mange bruker vann istedenfor for å hindre følelsen av uttørking. På markedet finnes blant annet Bioten munnspray som skal gi lindring og fukt og Orthana som stimulerer spyttsekresjon og inneholder xylitol (17). Et godt alternativ for å hindre uttørking særlig om natten er å smøre slimhinnene med saliva gel. Den mest brukte i Norge er Zendium saliva gel som tilfører munnen fuktighet og stimulerer egen produksjon av spytt (17). Et alternativ er oralbalance (17). Disse produktene kan også brukes som proteselim og er da særlig skånsom mot slimhinnen.

Pasienter med munntørrhet får ofte sopp i munnhulen (candida albicans). Dette behandles med antifungale midler (gel, krem) eller ved alvorlige tilfeller med systemisk antifungale tabletter (Miconazol)(9).

Ved mer alvorlige tilfeller av munntørrhet kan man prøve med systemiske farmakologiske preparater som Pilokarpinpreparater(kolinerg parasymptisk effekt , dvs legemiddel som får nervefibre til å skille ut acetylkolin) (11). Dette er et sekresjons stimulerende middel som øker spyttsekresjonen, men dette er foreløpig ikke tillat brukt i Norge uten spesielt godkjenningfritak. Det er viktig å være forsiktig ved bruk pga systemiske bivirkninger og interaksjonen med for eksempel beta blokker (11). Parasymptisk stimulering av muskarinerge M3 reseptorer er viktig i regulering av spyttsekresjon (9).

Muskarinagonister pilokarpin og cevimeline har vist seg å ha en stimulerende effekt på kjertel sekresjon hos SS pasienter (9). Pilokarpin med dose på 20 mg per dag har en effekt på tåreproduksjon og øke salivaproduksjonen (9). Det er vist i store studier at salivasekresjon øker ved bruk av pilokarpin (18). Cevimeline har høyere affinitet til M3 reseptorer (finnes hovedsakelig i spytt og tåre kjertler) enn pilokarpin(9). En dose på 30-60 mg bedrer symptomer som tørre øyne og salivasekresjonen (9). Hydroksyklorokin ser også ut til å bedre salivasekresjonen hos pasienter med pSSn ved å hemme glandulær kolinesterase(enzym som spaltes en forbindelse som inneholder kolin) (19). Plaquenil (hydroksyklorokin) har en antireumatisk effekt og brukes i behandling av reumatisme, SS og lupus i tillegg til behandling av malaria (20). Effekten av preparatet er multifaktorell og bare delvis kjent (20). Bivirkninger av hydroksyklorokin er blant annet svette, mye urinering og holdepine noe som kan være plagsomt for pasientene (9).

Det er gjort studier på at behandling med interferon- α kan være effektiv i den hensikt å øke saliva og tåre produksjon hos pasienter med pSS (9) . SS pasienter som settes på denne behandlingen bør gis et lav dose regime for å hindre systemiske bivirkninger som håravfall (alopesi), leuopeni (unromalt lavt antall hvite blodceller) og influensa symptomer (9). Lav dose behandling med IFN- α er testet og viser signifikant bedring mhp tørrhet og ubehag i øyne og munn hos SS pasienter (21). Det er i denne sammenheng motstridende at INF α type 1 er vist å være sterkt involvert i den patologiske prosessen til SS (22). Som en konsekvens av dette burde anti-INF α terapi ha positiv effekt på sekresjon hos SS pasienter, men det er ikke gjort tilstrekkelige studier på dette per i dag (9). Anti -TNF α lindrer symptomer knyttet til reumatisme (RA) og det er derfor omstridt hvorvidt preparatet også vil kunne lindre symptomer ved SS. Dette er imidlertid svært kostbar behandling og ingen studier har til nå gitt positive resultater med tanke på økt saliva og tåresekresjon (11).

Behandling av øyesymptomer

Tørre øyne som en konsekvens av redusert tåreproduksjon er en vanlig plage hos pasienter med SS (1). Den vanligste behandlingen er bruk av kunstige tåre substitutt. Hypotoniske løsninger som inneholder hyaluron syre har vist seg i noen studier å være spesielt effektiv(9). Et alternativ er autogen (fra samme individ) serum øyedråper, men preparatene er komplekse og dyre og brukes derfor bare i spesielle tilfeller som for eksempel i tilfeller hvor pasienten er allergisk mot kunstig tårevæske (9). For lindring av øyetørrhet har man blant annet følgende øyedråpe preparater på markedet:

- Artillac: er et mye brukt mot tørre øyne. Indikasjon er nedsatt tåreproduksjon. Den har en smørende effekt og holder tårefilmen intakt (23).
- Ocular: dette er et tåresubstitutt som inneholder salter (23).

- Hylo-comod: inneholder natrium hyaluronat som har vist seg å ha god effekt mot tørre øyne (20). Danner fuktende flim på øyet (23).
- Viscotears(karbomer): Dette preparatet fukter øynene og danner en beskyttende hinne som kan vare opp til 6 timer (23).
- Oftagel: som danner en gjennomiktig smørende film på øyets overflate som midlertidig erstatter tåreproduksjonen (23)

Medisiner som hemmer tåreproduksjon som betablokker, tricyclic antidepressiver og antihistaminer bør helst unngås eller eventuelt gis i mindre doser (9).

Immunoaktive medisiner er testet lokalt i forsøk på å kontrollere den inflammatoriske prosessen over ocularoverflaten i tårekjertlene til pasienter med SS(9). Cyklosporin A i en konsentrasjon på 0.05% har vist seg å ha en positiv effekt både ved subjektive og objektive målinger (24). Noen kortikosteroider har vært effektive i å redusere inflammasjonen som forårsaker korneal ødeleggelse, men forbruket bør begrenses fordi det kan indusere uheldig trykkøkning i øyet (9).

NSAIDs kan brukes til å behandle øyetørrhet og ubehag, men må påføres med forsiktighet fordi det kan føre til korneal ødeleggelse(9). Bromhexidin (bisolvon) er også et preparat som muligens kan bedre tåre og spyttsekresjonen hos SS pasienter og kan brukes til lindrende behandling (1).

Behandling av symptomer knyttet til andre eksokrine kjertler

Andre eksokrine kjertler utenom tåre og spyttkjertler kan også affiseres ved pSS, spesielt gjelder dette kjertler i øvre luftveier, gastrointestinal tractus, hud og i underlivet (9). Redusert sekresjon i øvre luftveiers mukosa kan gi tørr nese, sinusitt, sår hals, bronkieproblemer og nese blødning (9). Det trengs antibiotika for å behandle sinusitt og bronkitt ellers er andre hjelpemidler for tørr nese for eksempel romfukter og slimløsende midler som mildner symptomene (9).

Kronisk gastritt med vitamin B12 mangel og anemia kan i noen tilfeller forekomme hos pasienter med pSS(21). Det forekommer også plager med dyspareuni (smerte eller vansker ved samleie) pga tørrhet i skjeden hos mange kvinner med pSS som har passert overgangsalderen (9). Som lindring for disse symptomene kan smøremiddel brukes, men også østrogen preparater brukes i behandling av tørr skjede (9).

Behandling av ekstraglandulære manifestasjoner

Pasienter med SS kan også oppleve ekstraglandulære manifestasjoner. De vanligste ekstraglandulære symptomer er trøtthet, feber og muskulær smerte (9). Det forekommer også periepiteliale og ekstraepiteliale manifestasjoner. Periepiteliale manifestasjoner som tubulær interstitiell nefritt (betennelse i nyrene), bronkitt eller leversykdom karakteriserer ofte en mer stabil, kronisk sykdom som årsak (25,26). Ekstraepiteliale manifestasjoner er tilstander som glomerulonephritis og interstitial lungebetennelse, og disse manifestasjonene trenger mer aggressiv behandling på grunn av mer variable årsaker (9). Pasienter med disse manifestasjonene har trolig større risiko for å utvikle lymfom (27).

Trøtthet rammer 50 % av pasienter med pSS (9). Det kjennetegnes med at pasientene har behov for mer søvn og hvile. Nattlysolje (Efamol) er en mulig behandling, dette preparatet inneholder fettsyrer og kan øke spytt og tåre produksjon, men kan også virke på tretthet og leddsmerter (1). Preparatet har vist seg å ha lite symptomlindrende effekt, men noen pasienter har opplevd lindring (1). Man bør i utredningen av disse symptomene også vurdere om årsaken kan være hypertyreoidisme, fibromyalgi, lymfom eller underliggende depresjon (9). Dersom pasientene rammes av depresjon eller fibromyalgi (en udefinert smerte tilstand) og hvor dette er årsaken eller deler av årsaken til trøtthet hos SS pasienter kreves det ofte behandling med antidepressiva. Tricycliske antidepressiva bør ikke brukes fordi de gir økt munn og øye tørrhet, et alternativ er da selektive serotonin reopptak inhibitorer (9). Det kan også hjelpe med fysisk aktivitet og fysioterapeutisk behandling.

Muskulære manifestasjoner som myalgi, artralgi og ikke erosiv plyoartritt som rammer små ledd er relativt vanlig hos SS pasienter (9). Behandlinger er oftest en kombinasjon av NSAIDs eller andre analgetika, lav dose steroider og hydroksyklorokin (28). Metotrexat som brukes i behandling av RA pasienter har vært brukt mot plyoartritt fordi det er klinisk likhet med Reumatoid Artritt, men data om en eventuell virkning er ikke tilgjengelig per i dag (9).

Nyre sykdom er registrert som følge av SS i ca 10% av pasientene og er enten manifestert som en periepitelial tubulær sykdom eller ekstraepitelial glomerulær sykdom (9). Hypokalemisk hyperkloremisk acidose er den mest alvorlige manifestasjonen av tubulær dysfunksjon og kan behandles med oral kalium eller natriumbikarbonat (21). Glomerulonephritis behandles med middels eller høy dose prednisolon (glukokortikoid)(29).

Likfingrer er en annen ekstraglandulære manifestasjoner som rammer mange pasienter med SS (1). Som behandling for likfingre brukes kalsium kanal blokkere eller angiotensin konserverende enzym hemmere som ser ut til å ha en virkning (9). Noen pasienter får også manifestasjoner i lungene som

følge av SS. Periepiteliale patologiske lesjoner kan involvere mukosa og øvre respiratoriske luftveier, men også middels og små bronki strukturer (9). Kortikosteroider med eller uten immunosupresiver (azathioprine eller cyclophosphamide) er den mest vanlige behandling (9).

Fokale eller diffuse manifestasjoner i sentral nervesystemet kan forekomme hos pasienter med pSS og om lag 1% får akutt myelitt (30,9). Behandling er intravenøs kortikosteroider og cyklofosfamid (31). Endringer i det perifere nervesystemet er ganske vanlig hos pasienter med pSS og forekommer i om lag 10-20% av pasientene (31). Dette behandles oftest med kortikosteroider eller immunosupresiver (9).

Vaskulitt rammer rundt 10-20% av pasienter med pSS (32). Enten som kutane lesjoner lokalisert som palpable blodutredelser i huden eller mer systemisk nekrotiserende vaskulitt som involverer små eller middels store arterier (32). Systemisk vaskulitt er med unntak av lymfom ansett for å være hoved autoimmune årsaken til død blant SS pasienter . Behandlingen er medium eller høydose steroider og eventuelt intravenøs cyklofosfamid (9).

Behandling av malignt lymfom

Rundt 5 % av pasientene som rammes av SS utvikler malignt lymfom på grunn av den kroniske betennelsen i de eksokrine kjertlene (2). De fleste lymfom hos SS pasinter er B celle relatert og lokalisert i mukosa assosiert lymfoid vev (9). Rituximab brukes i behandling av B celle lymfom sammen med ulike kombinasjoner av cyklofosfamid, doxorubicin, vencristine og prednison (33).

Måltrettet behandling og forskning

Studier på hvilesalivas rolle

Studier viser at hvilesaliva og sammensetningen av denne er viktigere for utviklingen av karies enn stimulert saliva (34). Salivaproduksjon innerveres av det autoimmune nervesystems sympatiske og parasympatiske del (11). Normalt motvirker de parasympatiske og sympatiske delene av nervesystemet hverandre. Dette gjelder ikke spyttkjertlene. Ved stimulering øker begge systemenes salivaproduksjon, men kjertlene produserer ulik salivakonsistens utifra om det er sympatiske eller parasympatiske nevronene som innerveres sterkest (11). Når det parasympatiske nervesystemet aktiveres dannes vannaktig saliva. Når det sympatiske nervesystemet aktiveres utløses produksjon av tyktflytende mukøs saliva (11). Hvilesaliva og tyggestimulert saliva innerveres begge to hovedsakelig av det parasympatiske nervesystemet. Tyggestimulert saliva produksjon er knyttet til måltider, mens hvilesaliva produseres resten av tiden når personen forholder seg rolig. Dermed vil en endring i hvilesaliva få størst konsekvens for opplevelsen av munntørrhet. Det produseres minimalt med saliva

om natten og personer kan derfor oppleve at de er særlig munntørr om natten eller tidlig på morgenen (11).

Analyse av spyttet til pasienter med SS har vist at de har mye natrium og klorid og lite fosfat i helspyttet (3). De høye saltkonsentrasjonene er blitt korrelert med forekomst av serumantistoffer (anti-SSA/SSB), høy fokus score i leppe biopsi, lav sekresjonshastighet av spytt og høy kariesforekomst (3), (se tabell 1). Disse funnene kan antyde at cellene i gangstuktorenes evne til å resorbere salter er skadet, og dette kan være forårsaket av neurogene signalmekanismer og/eller endret forekomst av involverte transportproteiner (3). De resterende acinicellene virker derimot å være intakt fordi de er i stand til å produsere normalt primærspytt med normal sammensetning til tross for de strukturelle endringene i spyttkjertelvevet og tilstedeværelsen av lymfocytære infiltrater (3).

Målcelle forskning

Ved merking av celler brukes biologiske agenter og man merker molekyler eller celler som kan spille en rolle i patogenesen til SS (9). Overuttrykking av flere cytokiner er oppdaget i lesjoner hos SS pasienter. TNF- α som skilles ut av T celler er sterkt involvert i den patologiske prosessen til SS (9). På bakgrunn av dette kan anti-TNF α potensielt være effektivt i behandling av SS. Infliximab er et anti-TNF α monoklonalt antistoff som har vist signifikant bedring av symptomer både klinisk og ved funksjonell måling av pasienter med SS (35). En større, randomisert og placebo kontrollgruppe - undersøkelse kunne ikke bekrefte funnet om at infliximab er gunstig i behandling av SS(36).

SS er en autoimmun sykdom hvor det i blant annet aktiveres B- celler, derfor er B- celler en av målcelle/target som brukes for å komme fram til en potensiell behandling (9). B-celle hyperaktivitet er målt i pasienter med pSS ved forhøyede verdi er av β mikroglobulin og autoantistoff (anti-SSA og anti-SSB) og det er foreslått at B celle hyperaktivitet er tett relatert til utvikling av systemiske ekstraglandulære manifestasjoner (37). En enkel blodprøve kan fortelle om det er forhøyede verdier av mikroglobulin og dermed også B celle hyperaktivitet og kanskje kan dette i fremtiden brukes til kartlegging av sykdommens utvikling og β mikroglobulin brukes som target for nye medikamenter i behandling av SS (37). B lymfocytt aktiverings faktor (BAFF) ser ut til å være kritiske for B celle overlevelse og modning, og spiller derfor en vesentlig rolle i patogenesen ved at det regulerer B celle aktivering og autoantistoff aktivering hos SS pasienter (9). Hos mus hvor det er plassert transgen (gen fra en annen art) BAFF fører det til redusert salivaproduksjon, ødeleggelse av submandibulære kjertler og betennelse i spyttkjertlene (38).

Rituximab (monoklonalt antistoff) rettet mot CD20 som er et B celle overflate antigen, er utviklet for å behandle B celle lymfom (33). Studier viste at Rituximab(Mabthera) hadde en effekt på lymfomet, men også systemiske manifestasjoner som artritt, vaskulitt, nyre og lungesykdom(9). Et senere studie viste også at SS som fikk rituximab var mindre plaget med trøtthet etter behandling, men en del av pasientene(10-20%) i denne studien ble allergisk mot preparatet etter noen dager med behandling (9,39).

Undersøkelser har vist at rituximab induisert B celle reduksjon førte til økt serum nivåer av BAFF (40). Delvis skyldes dette at BAFF bindene B celler er borte, men også forsinket regulering av BAFF m- RNA transkripsjon (40) . Økt nivå av BAFF kan igjen favorisere tilkomst av autoreaktive B celler og tilbakefall med tanke på sykdommen (9).

Et alternativ mål for B celle reduksjon er å bruke epratuzumab(antistoff), som er rettet mot et annet B celle spesifikt transmembran protein CD22 (41). Sammenlignet med Rituximab som er et cytotoxisk antistoff er epratuzumab en immunmodulator som gir beskjeden nedgang i B celleantall og dette gir mindre fare for reaksjoner på preparatet (9). Studie viser at epratuzumab er trygt og tolerant og det er observert et klinisk signifikant respons hos omtrent halvparten av pasientene som deltok i studien (42).

Innenfor behandling er det gjort forskning på mus med SS liknende sykdom for å se om blokkering av lymfotoksin beta reseptorenes (LTβR) signalvei har noen effekt på spyttkjertel funksjonen (43). Studiet viste at blokkering vha LTβR immunoglobulin fusjons protein (LTβR-Ig) reduserte graden av inflammasjon i affiserte spyttkjertler og økte spyttsekresjonen hos forsøksmusene, dette kan tyde på at LTβR signalveien spiller en vesentlig rolle i sykdomsbildet til SS liknende sykdommer, men det trengs mer forskning på dette området (43).

Del 2: Kasuistikk

Presentasjon av kasus

Pasienten jeg har behandlet og bruker som eksempel i denne oppgaven er en 60 år gammel kvinne som fikk diagnose sSS i 2009. Det ble da tatt biopsi av små spyttkjertler i underleppen. Denne biopsien viste tydelig atrofi av spyttkjertel endestykker og tegn på kronisk betennelse, men ikke fokale infiltrater av mononukleære betennesceller (fokale infiltrater) i spyttkjertelvevet som er typisk ved SS (44). Hun har imidlertid tatt blodprøve for å påvise serumantistoff produksjon av anti-SSA og SSB. Blodprøven ble tatt på øre-nese-halsavdelingen ved Haukeland og viste positiv anti-SSA. Ved Øre-Nese Hals avdelingen ble også spyttvolumet målt, dette var lavt og ble målt til 1.4 ml/15 min hvilesaliva (44). I juornalen fra Øre- Nese Hals står det at pasienten har symptomer som er forenelig med SS hvor trøtthet er hovedproblemet (44). Diagnosen SS kan i følge legen stilles sikkert på grunnlag av positiv serologi og lavt spyttvolum (44).

I flere år har pasienten hatt diagnosen reumatoid artritt (RA), det er tatt blodprøve med positivt utslag på anti- citrullineret peptid antistoff i serum. Hun går ikke på noen faste medikamenter for reumatisme per dags dato pga plager med bivirkninger, men tar kortison sprøyter ved behov.

Pasienten er med i et forskningsprosjekt på Reumatologisk avdeling på Haukeland om Reumatisk artritt og SS. Studiet er ledet av en svensk forsker med navn Hammerfors. Det er tatt ultralyd av spyttkjertlene for å se på funksjon. Hammerfors ønsket at pasienten skulle begynne på malaria medisin som behandling for symptomer på SS og reumatisme. Dette kan muligens redusere symptomer og bedre livskvaliteten til disse pasientene. Hun ønsket imidlertid ikke å prøve malariamedisin pga mulige bivirkninger.

Orale forhold

Den orale hygien til pasienten er svært god. Hun er nøye med renhold og føler et strengt renholdsregime (se kliniske foto).

Figur 4: Kliniske foto av kasus



Karies forekomst

Redusert salivasekresjon disponerer som nevnt for økt kariesaktivitet (45). Pasienten begynte på kariologi avdelingen i 2011 og hadde da en del fylte tenner og kroner av delvis nyere dato. Behandlingsbehovet var stort, men dette skyldtes hovedsakelig uttalt abrasjonsskader bukkalt på nesten samtlige tenner. Det var også noe sekundærkaries og frakturerte fyllinger, men ikke noe utenom det vanlige sammenliknet med en person uten diagnosen SS (se BW og figur nr 1 under). Planlagt behandling var derfor som følger: 16B, 15B,14B,13B,12B,11IM,21M,23P,24B,36MOD,35MOD,44B,44OD,46B og 46 MOD

SKJEMA 1 viser behandlingsbehov innenfor kariologi

FIGUR 1

Institutt for kariologi/endodonti

STATUSKORT

Date: 12.05.11

Pasienten: [Redacted] Student: [Redacted]

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

KARIE

A G10 G10 K K K K K K K K

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

A KARIE 12R A K KARIE A

Blødning ved sondering (avkryss)/tommedybde (3, 4, 5) (mm)

B B B B B IM M (pasientens) B FLUORTERAPI

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

ABRASJON ABRASJON ABRASJON ABRASJON (fremtala) ABRASJON ABRASJON ABRASJON

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

ABRASJON ABRASJON ABRASJON ABRASJON ABRASJON (FRAKTUR)

Blødningsindeks %

Diagnose: *godt 4/5 - 4 A*

FLUORTERAPI MOD MOD

Combi-Trykk

Det er gjort salivatest ved to anledninger:

2010: Ustimulert saliva: 0 ml/min (normalverdi 0,3 ml/min etter 15 min)

Stimulert saliva: 0,7 ml/min (normalverdi >0,75 ml/min etter 5 min)

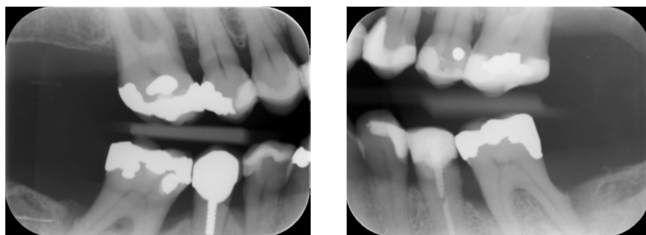
2012: Ustimulert saliva: 0ml/min

Stimulert saliva: 0,4 ml/min

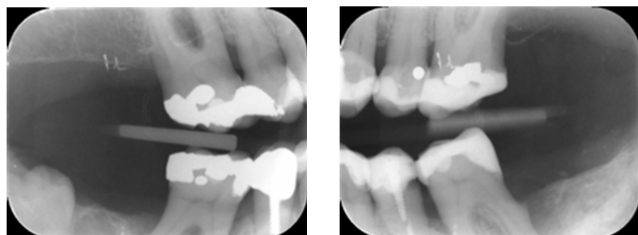
Bufferkapasiteten ble målt i 2012:

Resultatet viste basisk bufferkapasitet. (normalverdi er 5-5,5)

Resultatet viser at pasienten er munntørr og har ustimulert saliva under 0,1ml/min. Resultatet viser også at salivasekresjonen er forverret på de to årene som er gått mellom testene fra 0,7ml/min til 0,4 ml/min for stimulert saliva, ustimulert saliva var null ved begge resultatene. Det er tydelig nedgang i ustimulert saliva nivå også siden første måling fra ØNH avdelingen som viste 1,4 ml per 15 min (44). Dette tyder på at salivasekresjonen er redusert og manifestasjonen av diagnosen SS er forverret. Ved ustimulert salivasekresjon på 0,1ml/min kan det ta nesten 5 ganger lenger tid å fjerne sukkeret fra munnen en for pasienter med normal salivasekresjon på ca 0,5ml/min (34). Dermed har denne pasienten betydelig økt risiko for karies forekomst. Som tidligere nevnt har pasienten et sunt kosthold og spiser lite sukkerholdig kost, dette er spesielt viktig i og med at hun er en risikopasient for kariesutvikling. Pasienten har fått generell informasjon om viktigheten av bruk av fluor og godt renhold med tanke på kariesrisiko, men ikke god nok informasjon om at det er særlig viktig for henne som har diagnosen SS.

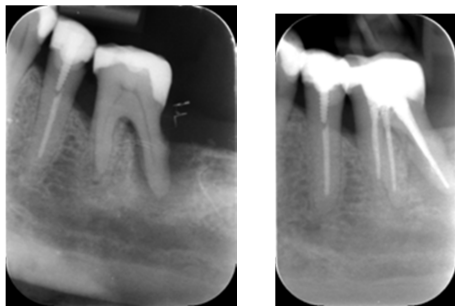


Figur 5: BW 2010



Figur 6: BW2011

Pasienten har gått regelmessig til tannlegen de senere årene og har hatt jevnlig fyllingsterapi pga karies. I 2012 ble tann 36 rotfylt pga en uttalt periodontal lesjon med lomme til apex og oppklaring lokalisert til distale rot. Det var nekrotisk pulpa med mulig opphav i perioproblematikk med lomme til apex. Her måtte man derfor både gjøre perio og endodontisk behandling med rotfylling som første steg. (se pre og postoperativt røntgen bilde under) . I 2013 ble denne tannen trukket pga stort festetap og mobilitet. Pasienten var plaget med puss fra lommene og dårlig smak i munnen pga inflammasjon.



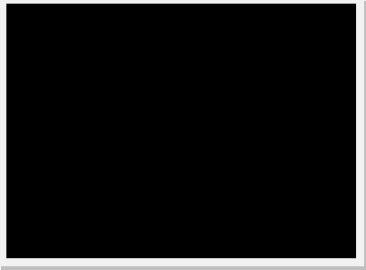
Figur 7: Pre og postoperative bilder av 36

Periodontale problemer

Pasienten har diagnosen kronisk marginal periodontitt. Hun har lommer og furkasjonsinvolveringer på alle 6`ere og betydelig festetap. Hun mener selv at de periodontale problemene kom etter at hun fikk reumatisme diagnosen. Ved journalopptak på perio i 2010 hadde hun flere lommer på 4 til 10 mm i molar og premolar regionene, det var også furkasjonsinvolveringer. Det ble utført kirurgi i form av gingivektomi og lappoperasjon i 2011 i regio 16-15, 13-12, 36-34 og 46-43. Ved kontroll i 2013 var det fortsatt lommer på 8-4mm, men det var noe redusert siden 2010 i de områdene hvor kirurgi var utført. Pasienten er plaget med perio og vanskelig renhold pga eksponerte furkasjoner og furkasjonsinvolveringer grad 3, renhold er vanskelig her og det er vondt lukt og innimellom betente perioder. For sammenlikning se figu 2, 3 og 4. Det er gjort studier på om reumatisme kan være en årsak til utvikling av periodontale problemer (se røntgenbilder under). Reumatisme og periodontitt viser likhet i patogenese og personer med reumatisme ser ut til å ha mer perioproblemer enn de som ikke har reumatisme(8). Det er gjort flere studier på sammenhengen mellom reumatisme og periodontitt og det er ulike resultater. Mercado studie i 2000 viste at pasienter med periodontitt har høyere forekomst av reumatisk artritt, mens De Pablo i 2008 viste at flere reumatisme pasienter hadde periodontitt og tapte tenner (46,47). Hvordan bakterier og bakterieprodukter kan utløse autoimmune sykdommer som for eksempel leddgikt er ikke klarlagt. Ved bruk av DNA og antistoff analyser av munnhulebakterier viste det seg at periodontitt i stor grad avgir bakterieprodukter i blodbanen og at flere av disse kunne påvises i led (48)

SKJEMA 2 Perio journal fra 2010

2010



INE 000



M. b. cordis	<input type="checkbox"/>
Blødningsstendens	<input type="checkbox"/>
Antikoagulantia	<input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>
Hepatitis	<input type="checkbox"/>
Allergi (nikkel)	<input checked="" type="checkbox"/>
Penicillin o. ømf.	<input type="checkbox"/>
Anestesi o. ømf.	<input type="checkbox"/>
Cortison	<input type="checkbox"/>
Antidepressiva	<input type="checkbox"/>
Epilepsi	<input type="checkbox"/>
Cytostatika	<input type="checkbox"/>
Stråleterapi	<input type="checkbox"/>
Sjogrens	<input checked="" type="checkbox"/>
Farerubrikk-sjekk	<input checked="" type="checkbox"/>

Møteavtale:

ANAMNESE

Pasientens primære behandlingssøke: *Kjenner at det er "rot" med tennene, ønsker å finne ut hva dette er - og hva som korrigeres*

Tidligere tannkjøttbehandling (type, tidspunkt): *Hos tnl. ca. 2008/2009*

Symptom:

Blødning Løse tenner Vandringer Smerte Ømme tannhåler

Annet:

Henvist for tannkjøttbehandling fra: Privat tannlege Klinik for pasientmottak Annen klinikk

Egen tannlege:

FIGUR 2

SPESIELL STATUS PRESENS

Dato/år:

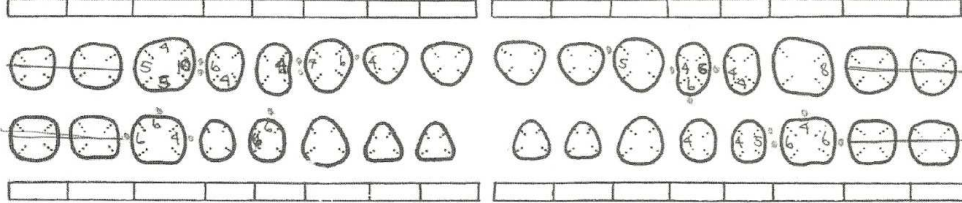
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Mukogingivale problem																
Børsteskader			X	X	X	X					X	X	X	X		
Perkusjonsømhøhet																
Mobilitet ved påbiting																
Overheng																
Gingival karies																
Beinlommer			X			X					X			X		
Periapikale forandringer																
Beinnivå			3	2	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1		
1, 2, 3, 4			2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	3			
mes.			3	2	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1		
dist.			2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	3			

	40	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Mukogingivale problem																
Børsteskader			X	X	X							X	X			
Perkusjonsømhøhet																
Mobilitet ved påbiting																
Overheng																
Gingival karies																
Beinlommer			X	X									X			
Periapikale forandringer																
Beinnivå			2	1	2	1	2	2	1	1	1	1	3			
1, 2, 3, 4			3	3	1	2	2	2	1	4	2	3				
mes.			2	1	2	1	2	2	1	1	1	3				
dist.			3	3	1	2	2	2	1	4	2	3				

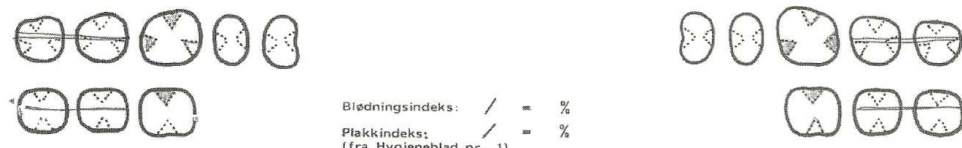
BASISUNDERSØKELSEN

PERIODONTALSTATUS NR. 1

Mobilitet (I, II, III) Lommedybder (3, 4, 5, 6 ...) Blødning ved sondering (rødt)



Furkasjoner (rødt)



Blødningsindeks: / = %
Plakkindeks: / = %
(fra Hygieneblad nr. 1)

SKJEMA 3 Skisserte gingivektomier og lappoperasjon

PERIODONTALSTATUS NR: **STATUSBLAD** KLINIKK FOR PERIODONTI

Dato: Behandlingstrinn: *Kir.*

Pasient: [Redacted] Stude [Redacted]

Mobilitet (I, II, III) Lommedybder (3, 4, 5, 6)

Blødning ved sondering (rødt)

Furkasjoner (rødt)

Blødningsindeks: / = %

BEHANDLINGSPLAN:

Combi-Trykk AS Bruk baksiden om nødvendig

SKJEMA 4 Vedlikeholdskontroll som viser klart bedre periodontale forhold en ved journalopptak i 2010

Figur 5f

PERIODONT [Redacted] **STATUSBLAD** KLINIKK FOR PERIODONTI

Dato: *10.01.13*

Pasient: *Anfinson Grethe Faye* Behandlingstrinn: *vedlikehold*

Student: *Ingrid H. Drøger*

Mobilitet (I, II, III) Lommedybder (3, 4, 5, 6)

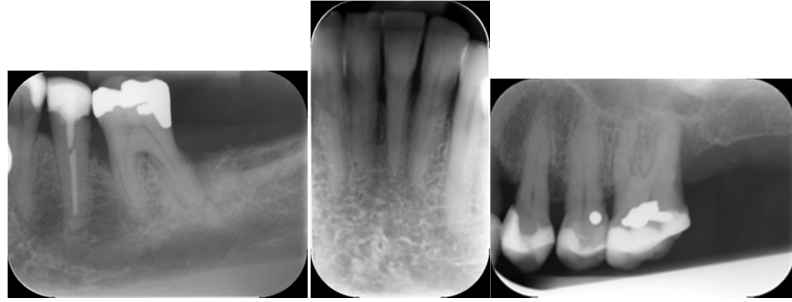
Blødning ved sondering (rødt)

Furkasjoner (rødt)

Blødningsindeks: / = %

BEHANDLINGSPLAN:

Combi-Trykk AS Bruk baksiden om nødvendig

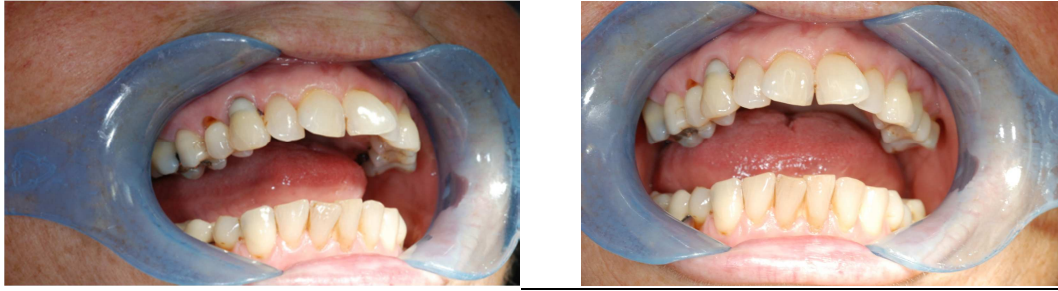


Figur 8: Røntgenbilder som viser periodontalt festetap og furkasjonsinvolvering på tann 36 og 26

Abrasjonsskader

Det påvises børsteskader /abrsjonsskader på mange tenner i sidesegmentet (se klinisk foto). Pasienter med nedsatt ustimulert salivaskresjon under 0,1 ml/min har 5 ganger større risiko for erosjonsskader (6). Det er som nevnt gjort salivatest ved flere anledninger som viser at pasienten er munntørr og har ustimulert saliva under 0,1ml/min. Resultatet viser også at salivasekresjonen er forverret på de to årene som er gått mellom testene fra 0,7ml/min til 0,4 ml/min for stimulert saliva, ustimulert var null ved begge resultatene. Dette kan tyde på at salivasekresjonen er redusert og manifestasjonen av diagnosen SS er forverret. Pasienten mener selv at abrasjonsskader hovedsakelig er kommet etter at hun fikk diagnosen SS.

Ustimulert salivasekresjon og bufferkapasitet er direkte assosiert med dentale erosjoner(49). Her er den ustimulerte salivasekresjonen tydelig redusert pga SS, noe som kan forklare de uttalte abrasjonsskadene. Det er når bufferkapasiteten er sur man ser økt risiko for karies og dentale erosjoner. Dette skyldes at man da er under kritisk ph 5,5 og emaljen ikke kan remineraliseres like effektivt. Denne pasientens bufferkapasitet var basisk og dermed er trolig bufferkapasiteten ikke en faktor som påvirker karies og erosjonsrisikoen for pasienten, men snarere noe som kan forklare at hun ikke har mer uttalt karies aktivitet.



Figur 9: Her ser man abrasjons/ børsteskaeder på 14, 15,23,24 og 44. Det er også abrasjonsskaeder på molarene, men det syns ikke på bildet. Tann 16 og 15 hadde også tydelig abrasjonsskaeder, men her er det på dette tidspunktet lagt fylling.

En mulig etiologisk faktor for SS, reumatisme og andre autoimmune sykdommer er arv og det er trolig snakk om flere sykdomsdisponerende gener (2). Ofte ser man at flere familie medlemmer er rammet av autoimmune sykdommer, men ikke nødvendigvis den samme autoimmune sykdommen. Det er ikke andre medlemmer i familien til pasienten som har autoimmune sykdommer som lupus, reumatisme eller diabetes, men pasienten forteller at moren hadde mange diffuse plager. Hun mener at moren muligens hadde udiagnostisert reumatisme. Pasienten har tidligere røykt, noe som kan være en predisponerende miljøfaktor for reumatisme (2).

Systemiske manifestasjoner

Symptomene som plager pasienten mhp systemiske manifestasjoner er ømme, stive ledd og muskler, nedsatt leddfunksjon og muskel og ledd smerter, tidvis hovne lymfeknuter og tretthet. Det er tretthet og lite krefter som plager pasienten mest.

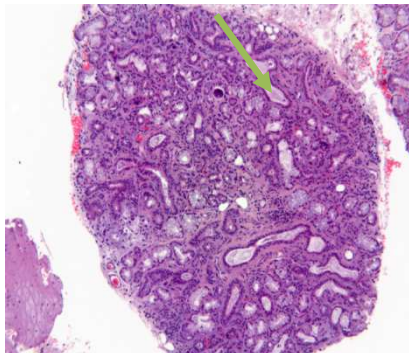
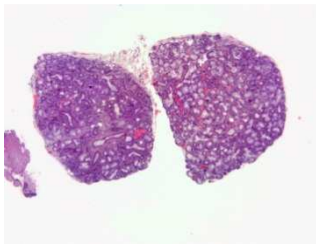
Tidligere var pasienten svært aktiv, men forteller at sykdommen gjør at det tidligere aktivitets nivået ikke kan opprettholdes. Hun blir fort sliten og må innimellom ha hviledager hvor hun ikke gjør noen form for arbeid.

Spyttkjertel biopsi av små spyttkjertler i leppen

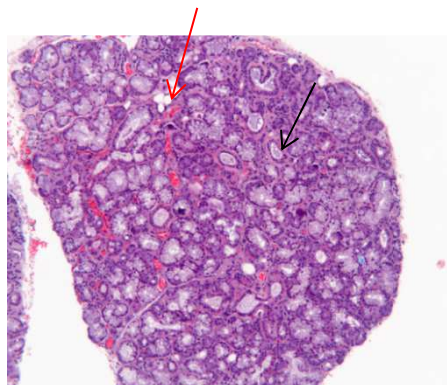
I forbindelse med utredning av diagnosen SS ble det foretatt en biopsi av små spyttkjertler i underleppen i 2009. Biopsivaret kom med følgende diagnose: *Spyttkjertler med områder med atrofi og kronisk betennelse, ikke typisk for Sjögrens syndrom.*

Vevsprøven bestod av 3 små spyttkjertler samt 2 biter som hovedsakelig bestod av fettvev men hadde form og størrelse som små spyttkjertler. Det var ikke fokale infiltrat av mononukleære betennelseceller som kjennetegner SS, dermed er bildet ikke typisk for SS (50). Det ses derimot tegn på diffus spredt kronisk betennelse i spyttkjertelvevet med atrofi av spyttkjertlele endestykker og dilaterte utførselsganger. Det ses også mye fettvev i prøven, hvor fettvev muligens har ersattet opprinnelig kjertelvev. Om dette vevet som er ersattet tidligere inneholdt fokale infiltrat av betennelseceller er ikke mulig å si noe om (51).

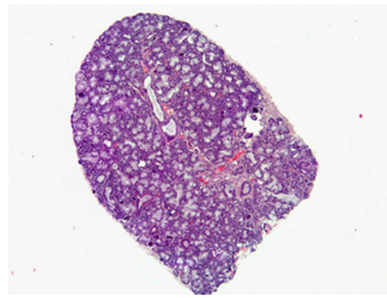
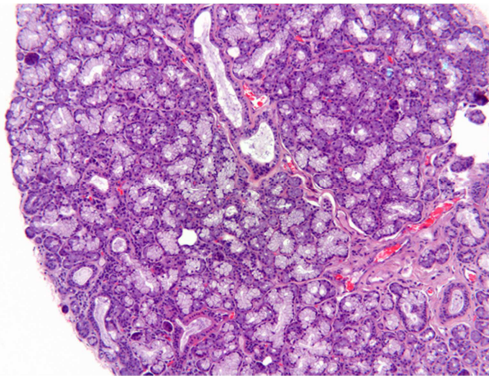
Kjertel 1 og 2



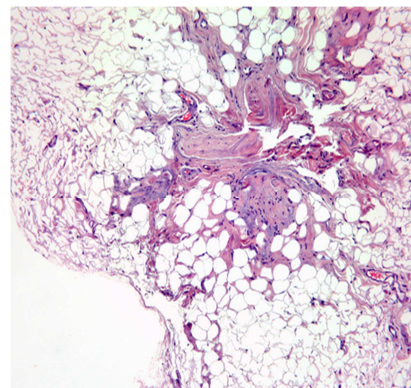
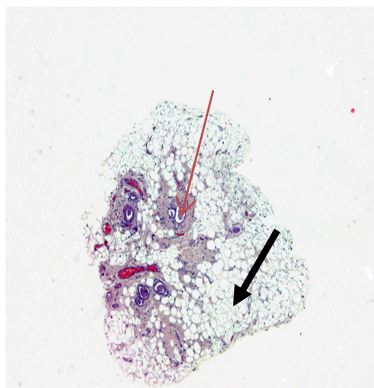
Kjertel 1: Her ses atrofi av kjertel endestykker og diffust spredt kronisk betennelse. Det er enkelte dilaterte utførselsganger (grønn pil), men ellers normalt kjertelvev.



Kjertel 2: Relativt normal morfologi med utførselsganger, blodkar, endestykker og mellomstykker. På snittet ses noen dilaterte utførselsganger og lett atrofi (svart pil) av spyttkjertelendestykker. Litt fett (rød pil).



Kjertel 3 Her ses normal spyttkjertel morfologi med utførselsganger, blodkar, endestykker og mellomstykker.



Svart pil: fettvev

Rød pil: utførselsgang

Fett 1: Det ses rester av utførselsganger, noe som tyder på at det opprinnelig kan ha vært en spyttkjertel.

Det er også blodkar, betennelseceller og bindevev.

Fettvev har her mest sannsynlig ersattet kjertelvev, men om dette vevet som er ersattet inneholdt

fokale infiltrater av mononukleære betennelseceller

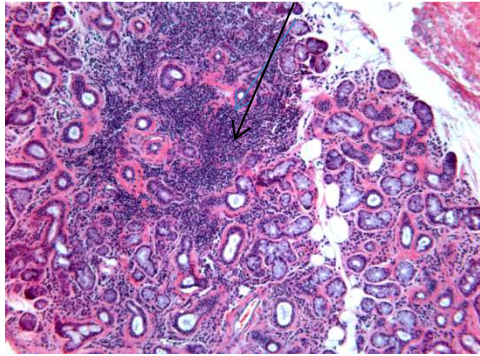
er ikke mulig å si noe om.

Fett 2: Her ses det ikke rester av

spyttkjertelvev, men man kan ikke utelukke at det tidligere har vært en spyttkjertel.

Det ses bindevev med spredte kroniske betennelseceller i senter av fettvevet.

Det er usikkert hvorfor fettvev ses hos pasienter med kronisk betennelse i spyttkjertlene. Det er mulig at fettvevet erstatter inflammet spyttkjertel vev, men dette er usikkert og det trengs mer forskning for å kunne si noe sikkert.



Svart pil: fokalt infiltrat

Kjertel 4:

Eksempel på en pasient med positiv spyttkjertel biopsi med fokale infiltrater. Focus score=3

Sammenlikning av en pasient med Focus Score (FS)=3 og det aktuelle kasuset (FS=0)

Tabell 1 (52 og 53) Sammenlikning mellom kasuset sett på i denne masteroppgaven (pSS-152) med en pasient med positiv spyttkjertelbiopsi med focus score 3

Pasient nummer	ANA (autonukleære antistoff)	Ro52 (µg/ml)	Ro60 (µg/ml)	RF (reumatoid faktor)	Ig G (g/L)	IgA (g/L)	Ro52 ⁺ celler/ 10 mm ² av SG vev	Ro60 ⁺ celler/ 10 mm ² av SG vev	GC +/-
pSS-141	+	5.83	16.0	+	21.4	4.38	46	143	-
pSS-152	+	3.23	00.0	-	7.89	2.21	31	89	-

Pasient nummer	%Ro52 av total Ig G + Memory B celler i PB	%Ro60 av total Ig G + Memory B celler i PB	Fokus score	Re-evaluert Fokus score	Salivasekresjon (ustimulert saliva)	Re-evaluert saliva sekresjon	Schirmer's test
pSS-141	11	0	3	3	1.00	-	+
pSS-152	1	1	0	0	1.40	00.0	+

Ro52 og Ro60 er varianter av serum antistoff anti- SSA, og dersom det er anti-SSA/SSB i blodet til pasienten er det tegn på en autoimmun aktivitet (3, 52). Ut i fra tabellen ses at pasienten med FS=3 hadde høye verdier av Ro52 og Ro60 antistoff produksjon. Vårt kasus derimot var til en viss grad positiv for Ro52 antistoff produksjon, men ikke for Ro60 antistoff produksjon (tabell, 52). Det er også et vanlig funn at pasienter med SS har forhøyede konsentrasjoner av autoantistoffet reumatoid faktor (RF), dette var derimot ikke tilfelle ved kasuset vårt som var negativ for RF (tabell). Som nevnt er B-celle hyperaktivitet målt i pasienter med SS ved forhøyede verdi er av β mikroglobulin og autoantistoff (anti-SSA og anti-SSB) og det er foreslått at B celled (antigen produserende plasmaceller) hyperaktivitet er tett relatert til utvikling av systemiske ekstraglandulære manifestasjoner av sykdommen (37). De vanligste ekstraglandulære symptomer er trøtthet, feber og muskulær

smerte(9). Pasienten vår forteller at hennes hovedplage mhp SS er trøtthet (fatigue). Som man ser ut i fra tabellen var det relativt høye tall for Ro52⁺ og Ro60⁺ celler per 10 mm² SG vev tiltross for fokusscore=0 (se tabell 1). I studien hvor man undersøkte mønsteret til Ro52 og Ro60 spesifikk B celle ble det fastslått at Ro52 og Ro60 cellene var CD19 positive B celler (53). Kanskje kan forekomsten av B celler i spyttkjertlene til pasienten fortelle noe om årsaken til hennes plaget mhp trøtthet. Det ble i denne studien på Ro52 og Ro60 spesifikke B eller observert varierende grad av forhøyede verdier for plasmablaste, plasmaceller og long-lived plasmaceller hos forsøkspersonene med SS (53).

Den økte B celle differensieringen i SS pasienter fører til redusert presentasjon av sirkulerende B huskeceller (memory B celler) og økte nivåer av løselig CD27 som korrelerer med serum Ig G konsentrasjon (52). Ut i fra tabellen kan man se at det ikke var høye verdier for IgG memory B celler som er spesifikk for Ro52 og Ro60 hos noen av pasienten med henholdsvis 11% og 1% (se tabell, 53). Det er likevel påfallende at pasient med FS=3 hadde de høyeste verdiene for memory B celler en pasienten med FS=0.

Ut i fra tabellen kan man også se at begge pasientene testet positivt for både øyetørrhet og patologiske verdier for munntørrhet(52). Man har på senere tidspunkt gjort nye målinger av ustimulert saliva for kasuset som er presentert i denne masteroppgaven med 0 ml/min som resultat. Resultatet viser at pasienten er munntørr og har ustimulert saliva under 0,1ml/min og at tilstanden har forverret seg siden målingen i 2002 ved ØNH avdelingen på Haukeland. Det ble ikke funnet germinale sentre ved noen av de histopatologiske analysene av pasientene fra tabellen (52 og 53).

Behandling

Ved tidligere anledning har hun gått på medikamenter, men sluttet med det pga kraftige bivirkninger som trøtthet og kvalme. For sin øyetørrhet har hun tidligere brukt øyedråper og spyttsubstitutt medikamenter, men sluttet med dette pga dårlig effekt og mye bivirkninger. Svært nylig har pasienten i tillegg fått påvist den autoimmune sykdommen psoriasis.

Hun pusser tennene to ganger for dagen, bruker fluorskyll, solobørste og interdentalbørster/tannstikker. Det var relativt lite plakk ved forrige kontroll ved perioavdelingen (22,9%), pasienten forteller selv at hun tidvis har noe problemer med tannpuss og spesielt bruk av tannstikker/interdentalbørster fordi det verker i muskler og ledd i fingre og armer. Hun klarer ikke bruke tanntråd pga vonde ledd knyttet til leddgikten. Pasienten forteller at hun er plaget med munntørrhet og må drikke jevnlig i løpet av dagen for å døyve tørrhetsfølelsen.

I dag lever hun så godt det går med symptomene fra reumatisme og SS uten noen form for symptom lindrende behandling. Tidligere har hun prøvd nattlysolje mot tretthet, men dette hadde ikke ønsket effekt. Hun får riktignok kortisonsprøyter ved behov i dårlige perioder og ved smerter i leddene.

Ellers tar hun smertestillende ved behov og prøver å holde symptomene i sjakk med jevnlig trening

Dette at pasienten stadig føler seg sliten går utover livskvaliteten og er det som plager henne mest.

Hun er likevel aktiv, blant annet går hun mye på tur, dette er et forsøk på å holde symptomene i sjakk. Både fastlegen og NAV har ytret mulighet for uføretrygd pga reumatisme, men pasienten ønsker å forbli i arbeid så lenge det lar seg gjøre. Hun jobber i dag deltid og synes det er kjekt og meningsfylt å ha en jobb å gå til.

Det er gjort en del forskning på om kost kan forverre symptomene ved reumatisme. Denne pasienten går ikke på noen spesiell diett, hun spiser stort sett sunt, men synes det blir for mye å tenke på å skulle følge en streng fastlagt diett. Hun holder seg unna en del matvarer som har vist seg å gi forverrede symptomer. Spesielt gjelder dette løk av alle former og hun unngår derfor ferdigsauser og andre halvfabrikat som kan inneholde spor av løk. Andre matvarer er melk og noen typer frukt og grønnsaker som for eksempel avokado.

Diskusjon Kasus

Utvikling av pasientens orale symptomer

Utifra orale manifestasjoner har pasientens symptomer blitt verre de årene pasienten har hatt diagnosen SS. Utifra journalen i kariologi kan en se at hun har en del nye lesjoner ved de ulike registreringene. Dette er særlig bukkale lesjoner i form av abrasjonsskader. Ustimulert salivasekresjon og bufferkapasitet er vist å være direkte assosiert med dentale erosjoner(49). Det at pasienten er munntørr kan derfor muligens forklare de uttalte abrasjons og erosjons defekter. Det er ikke gjort mye forskning på SS og abrasjonsskader og det gis per i dag ikke refusjon til defekter som er forårsaket av abrasjons/erosjons skader. Her trengs det mer forskning for å si noe mer og årsaken til disse defektene og om det kan ha noe med munntørrhet og dermed SS å gjøre. Dersom det er tilfelle bør kanskje lovverket endres slik at også disse defektene inkluderes i refusjonssystemet.

Pasientens periodontale status er blitt betydelig verre den senere tid og progresjon av periodontal sykdom har gått relativt raskt. Dette til tross for at hun har vært pasient ved avdeling for periodonti. . Sammenhengen mellom reumatisme og perio er ikke nødvendigvis kausal, men det er mulig at begge sykdommene er et resultat av en underliggende dysregulering av vertens inflammasjonsrespons (8).

Både Reumatisme og marginal periodontitt er inflammatoriske sykdommer hvor cytokinene IL-1 og TNF antas å spille en sentral rolle i vevsnedbrytingen som finner sted (3). Hypoteser det jobbes med er blant annet at *P.gingivalis* og citrullinering er sentral i utviklingen av begge disse sykdommene. Ved citrullinering omdannes aminosyren arginin til citrullin og dette forekommer hovedsakelig i inflammet vev. Hos pasienter med reumatisme dannes det antistoff mot de citullerte proteinene (ACPA). Hypotesen er at citrullinering muligens er med å bryte ned immunologisk toleranse ved reumatisme og at det citullinert peptidet er autoantigenet som initierer den autoimmune sykdommen (54) Det trengs mer forskning på dette området, men det er mulig at reumatisme spiller inn i sykdomsbildet for dette kasuset sitt periodontale problem.

Trøtthet

Pasienten i oppgaven forteller at hennes hovedplage er trøtthet (fatigue). Som man ser ut i fra tabell 1 var det relativt høye tall for Ro52⁺ og Ro60⁺ celler per 10 mm² SG vev til tross for fokusscore=0 (se tabell 1, 52, 53). Kanskje kan forekomsten av B celler i spyttkjertlene til pasienten fortelle noe om årsaken til hennes trøtthet? Trøtthet er en vanlig manifestasjon hos pasienter med SS og kan gå ut over livskvaliteten til pasientene som rammes. Ny forskning indikerer at det kan være en inflammatorisk komponent i trøtthet hos pasienter med pSS og andre autoimmune sykdommer(55). Av personene som var med i studien opplevde 35% at symptomene på trøtthet forverret seg i løpet av undersøkelsesperioden (53). Det ble i dette studiet funnet en svak assosiasjon mellom fatigue og høye verdier for serum anti-SSA. I tillegg observerte de at pasienter som opplevde forverring av trøtthets symptomer hadde lave hvilesaliva verdier (55). Det var også korrelasjon mellom øyetørrhet (sicca symptomer) og trøtthet med økende trøtthet over tid (55). Alle disse kriteriene er oppfylt hos vårt kasus; hun har positiv Schirmer-I-test (sicca symptomer), positiv serum anti-SSA og svært lave verdier for hvilesaliva på 0 ml/min. Det må også nevnes at denne studien var basert på pasienter med pSS, mens vårt kasus har fått diagnose sSS og man kan derfor ikke si noe om disse funnene er tilfeldig eller ikke. Det er nylig skrevet om at genetiske variasjoner kan influere om pasienter med SS vil plages av trøtthet eller ikke (56).

Spyttkjertelbiopsi

En studie på fettvevsinfiltrasjon i spyttkjertler viste at alle pasientene i den aktuelle undersøkelsen med pSS som hadde autoantistoff og positiv spyttkjertel biopsi hadde et histologisk bilde hvor fettvev hadde erstattet kjertelvev, mens 36% av pasientene med positiv autoantistoff, men negativ

spyttkjertelbiopsi hadde tilsvarende fettinfiltrasjon (51). Vårt kasus hadde som nevnt positiv serum autoantistoff, men ikke positiv spyttkjertel biopsi og er derfor innenfor gruppe nr to der det hos 36% av tilfellene ble observert fettersatning av kjertelvev. Hos dette kasuset var det påfallende mye fettvev og interessant å vite om kjertelvevet som eventuelt er blitt ersattet var hadde fokale infiltrater eller ikke. Særlig med tanke på at hun hadde negativ spyttkjertelbiopsi og dette utfallet kanskje hadde vært annerledes dersom det opprinnelige biopsien var tatt tidligere i symptomprosessen. I studiet på fettinfiltrasjon i spyttkjertelvev ble det utført immunhistokjemisk (IHC) IL-6 farging av snittene og dette viste at fettcellene var tett lokalisert til IL-6 rike områder. IL-6 er et interleukin som er nødvendig for plasmacelle (B celle) overlevelse (51). Det er derfor et interessant funn mhp at det trolig kan ha vært mye B celler(kroniske betennelseceller) og dermed inflammasjon i områdene som er ersattet med fettvev (51). CXCL12 som produseres av celler er kritisk i migrasjon og overlevelse av plasmaceller (57). Det er observert at plasmaceller er lokalisert i tett relasjon til celler som produserer CXCL12 (57). Det er gjort forsøk med dobbelfarging av CD138+ plasmaceller og CXCL12, det ble observert at plasmaceller var i tett kontakt med CXCL12 produserende fettceller i pasienter med SS med høy fokusscore (57). Studiet viste økende mengde CD138+ plasmaceller i relasjon til CXCL12 med økende fokusscore $FS \geq 2$ sammenliknet med pasienter med fokusscore lik 1 (52). Det var også interessant at fettcellene kunne produsere CXCL12, noe som viser at disse cellene kan aktivt bidra i inflammasjonsprosessen (57).

Behandling

Pasienten er som tidligere nevnt flink med renhold, dette tiltross for at hun ikke har fått spesiell informasjon om viktigheten av renhold når vedtørrhet. Hun bruker sporadisk fluorholdig munnskyll så her er det forbedringspotensiale. Det anbefales 0,2% Flux til pasienter med høy kaires risiko. Pasienten burde tidligere fått bedre opplysning om den økte karies faren pga munntørrhet.

Pasienten følger ikke noen spesielt diettregime, men mhp uttørking av slimhinnene og velvære kunne pasienten evt vurdert å redusere kaffe, nikotin og alkoholforbruk. Hun røyker ikke mye og drikker ikke store mengder kaffe, men dette kunne hun i alle fall vært informert om. Det er også et alternativ å benytte sugetabletter som Xerodent for å øke salivmengden. Pasienten er som nevnt plaget med munntørrhet og burde derfor vært opplyst om disse alternativene.

Som nevnt går pasienten ikke på noen spesielle medikamenter for verken SS eller reumatisme, med unntak av Kortison sprøyter etter behov ved smerter. Et alternativ kunne være å bruke Pilokarpinpreparater som som nevnt kan bedre spyttproduksjonen hos SS pasienter, men dette er foreløpig ikke tillat brukt i Norge uten spesielt godkjenningfritak.

Anti-TNF- α terapi kan som nevnt gi positiv effekt i behandling av reumatisme og kanskje bedre sekresjonsproblem knyttet til SS (11). Dette kunne vært svært aktuell behandling for denne pasienten, men hun har selv bestemt at hun foreløpig ikke ønsker noe form for behandling. Dette er svært dyr behandling og det er foreløpig usikkert om det har effekt på symptomer knyttet til SS, men i og med at pasienten også har reumatisme kunne det vært aktuelt å prøve for henne.

Pasientens hovedplage er trøtthet og hun har prøvd nattlysolje (Efamol) som er en mulig behandling. Dette preparatet inneholder fettsyrer og kan øke spytt og tåre produksjon, men kan også virke på tretthet og leddsmerter (1). Denne behandlingen hadde ikke noe effekt for pasienten. Det forskes i dag på B celle hyperaktivitet knyttet til SS og det er som nevnt funnet at det er tett relatert til utviklingen av trøtthet (37). Men videre studier kunne man kanskje kommet fram til medikamenter som gjenoppretter normal B celleaktivitet og dermed kunne bedre trøtthets symptomene.

Konklusjon

Utgangspunktet for oppgaven var å skrive en litteraturoppgave og følge et kasus som hadde diagnosen SS. For på denne måten å innhente mer kunnskap om sykdommen, behandling, ny forskning og oppfølging av pasienter som rammes.

Ut i fra kasusstudiet får man et inntrykk av hvordan det kan være å leve med diagnosen SS og om det er god nok oppfølging av pasienter med denne diagnosen. Pasienten som ble presentert i oppgaven kunne muligens fått bedre oppfølging fra tannhelsepersonell med hensyn på renhold og viktigheten i bruk av fluor når man er munntørr og dermed er mer utsatt for karies. Tannlegen skal ha tilstrekkelig kunnskap om sykdommen og kunne oppdage eventuelle varselstegn som for eksempel uttalt munntørrhet og/eller hovne spyttkertler for på denne måten å kunne oppdage sykdommen så tidlig som mulig og hindre at pasienter går udiagnostisert. Det er viktig at disse pasientene følges opp nøye og gir nødvendig informasjon om sykdommen og viktigheten av renhold.

Fra litteraturen kan man konkludere med at det trengs mer kunnskap om årsak til og behandling av SS. Ved å finne årsaken kan man muligens også komme fram til behandling av selve sykdommen og bedre livskvaliteten til pasientene som rammes. Økt kunnskap blant tannhelsepersonell om SS er viktig for pasienttryggheten og tilrettelagt forebygging og behandling.

Referanseliste:

1. Professor Hans Jacob Hage, Roland Jonsson, Tore Rygh og Tor Rise. Sjögrens syndrom. Informasjon til pasienter om årsak, symptomer og behandling. Oslo, Apthekernes Laboratuim As. 6s
2. Karsten Heller Asmussen. Reumatoid arthritis og Sjögrens syndrom. Nor Tannlegeforenings Tidende. 2012;122:116-20.
3. Anne Marie Lynge Pedersen og Anne Havemose Poulsen. Orale manifestasjoner ved Sjögrens syndrom og reumatoid arthritis. Nor Tannlegeforen Tid. 2012;122: 122-128.
4. A.J. Carr, W.F Ng, F. Figueiredo, R.I Macleod, M.Greenwood og K. Staines. Sjögrens syndrome- an update for dental practitioners. British Dental Journal. 2012; 213: 353-357
5. M. Marthinussen. Kariesetiologi og saliva.(forelesningsnotat). Bergen: Universitetet i Bergen (Odontologen); 2011 s. 5
6. V.K Järvinen, I.I. Rytomaa og O.P Heinonen. Risk Factors in Dental Erosion. J Dent Res. 1991 Juni;70(6): 942-947.
7. Yngve Ericsson. Clinical Investigations of the Salivary Buffering Action. 1959; 17(2):131-165.
8. Anne Isine Bolstad. Periodontitt-modifiserende faktorer for systemiske sykdommer? (forelesning). Bergen: Insititutt for klinisk odontologi-Periodonti(UiB); 2012
9. Claudio Vitali, Gianluigi Palombi and Pierluigi Cataleta. Treating Sjögrens syndrome:insights for the clinician. Ther Adv Musculoskel Dis. 2010; 2(3): 155-166
10. Wan-Fai Ng and S. Bowman. Primary Sjögren`s syndrome:too dry and too tired. Rheumatology. 2010;49:844-853
11. Tony Axéll. Munntorrhet. Munnslemhinnan- vid hälsa och sjukdom. Stockholm: Gothia forlag; 2009. S101-108 og 169
12. H. Bootsma, F.K.L Spijkerv1et, F.G.M Kroese and A. Vissink. Toward New Classification Criteria for Sjögren`s Syndrom? Arthritis and Rheumatism. 2013 Jan; 65(1): 21-23
13. S.C. Shiboski, C.H. Shiboski, L. A. Criswell, A. N. Baer, S. Challacombe, H. Lanfranchi, M. Schiødt et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren`s syndrome: A Data-Driven, Exspert consensus Approcach in the Sjögren`s International Collaborative Clinical Alliance Cohort. Arthritis Care and Research. 2012; 64(4): 475-487

14. T. Daniels, D. Cox, C. Shiboski, M. Schiødt, A. Wu, H. Lanfranchi et al. Association Between Saliva Gland Histopathologic Diagnoses and Phenotypic Features of Sjögren's Syndrome Among 1,726 Registry Participants. *Arthritis and Rheumatism*. 2011 July; 63(7): 2021-2030.
15. John P. Whitcher, Caroline H. Shiboski, S. Shiboski, A. Heidenreich, K. Kitagawa, S. Zhang et al. A simplified Quantitative Method for Assessing Keratoconjunctivitis Sicca From the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am. J Ophthalmol*. 2010; 149: 405-415.
16. M. Marthinussen. Munntørrhet (forelesning). Bergen: Universitetet i Bergen (Odontologen); 2012
17. Apotek 1: munntørrhet (internett). *Lørenskog: Apotek 1; 2012 (hentet 2012-10-17)*
Tilgjengelig fra:
http://www.apotek1.no/wcs/SearchDisplay?catalogId=10051&langId=200&storeId=10151&beginIndex=0&sType=SimpleSearch&resultCatEntryType=2&showResultsPage=true&pageView=&errorViewName=SearchDisplayView&searchTerm=munnt%C3%B8rrhet&as_values_search-box=
18. vivino FB, Al-Hashimi I, Kahn Z al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and eyes symptoms in patients with Sjögren's syndrome, a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. *Arch Intern Med*. 1999, 159: 174-81.
19. L. Dawson, V. Caulfield, J. Stanbury, A. Field, A.E. Christmas and P.M Smith. Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjögren's syndrome may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase. *Rheumatology*. 2004 Desember;44: 449-455
20. Statenslegemiddelverk (internett). Oslo: Felleskatalogen As;2013 (hentet 2013-11-15) Tilgjengelig fra: <http://www.felleskatalogen.no/ir/medisin/pasienter/pil-plaquenil-sanofi-aventis-562871>
21. N.M. Moutsopoulos .,H.M. Moutsopoulos Therapy of Sjögren's syndrome. *Springer Semin Immunopatho*.2001;l 23: 131-145
22. G. Nordmark , G. Alm, ,I.Rønneblom. Mechanisms of Disease: primary Sjögren's syndrome and the type I interferon system. *Nature Reviews Rheumatology* 2006 May; 2:262-269.
23. Apotek 1: tørre øyne (internett). *Lørenskog: Apotek 1; 2012 (hentet 2012-10-17)*
Tilgjengelig fra:
<http://www.apotek1.no/wcs/SearchDisplay?catalogId=10051&langId=200&storeId=10151&beginIndex=0&sType=SimpleSearch&resultCatEntryType=2&showResultsPage=true&pageView=&errorViewName=Search>




24. Stonecipher K, Perry HD, Gross RH, Kerney DL, Curr. The impact of topical cyclosporine A emulsion 0.05% on the outcomes of patients with keratoconjunctivitis sicca. *Med Res Opin.* 2005 Jul; 21(7):1057-63.
25. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. *Ann Rheum Dis.* Review Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. 2005 Mar; 64(3):347-54
26. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, Pallares L, Cervera R, Ingelmo M. Review Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore).* 2002 Jul; 81(4):281-92.
27. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr; 50(4):1262-9.
28. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Review Antimalarials in Sjögren's syndrome—the Greek experience. *Lupus.* 1996 Jun; 5 Suppl 1:28-30.
29. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2000 Jul; 79(4):241-9.
30. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004 Sep; 83(5):280-91
31. Rogers SJ, Williams CS, Román GC. Review Myelopathy in Sjögren's syndrome: role of nonsteroidal immunosuppressants. *Drugs.* 2004; 64(2):123-32.
32. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004 Mar; 83(2):96-10
33. Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjögren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Aug; 43(8):1050-3
34. A. Bardow, E. Hofer, B. Nyvad, J.M. Cate, S. Kirkeby, D. Moe and B. Nauntofte. Effect of saliva composition on experimental root caries. *Caries Res.* 2005 Jan-Feb; 39(1):71-7.
35. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001 Oct; 44(10):2371-5.

36. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B, Puéchal X, Pennec Y, Sauvezie B, Perdriger A, Hayem G, Janin A, Sibilia J. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004 Apr; 50(4):1270-6.
37. Gottenberg JE, Busson M, Cohen-Solal J, Lavie F, Abbed K, Kimberly RP, Sibilia J, Mariette X. Correlation of serum B lymphocyte stimulator and beta2 microglobulin with autoantibody secretion and systemic involvement in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jul; 64(7):1050-5.
38. Joanna Groom, Susan L. Kalled, Anne H. Cutler, Carl Olson, Stephen A. Woodcock, Pascal Schneider, Jurg Tschopp, Teresa G. Cachero, Marcel Batten, Julie Wheway, Davide Mauri, Dana Cavill, Tom P. Gordon, Charles R. Mackay and Fabienne Mackay. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest.* 2002 januar;109(1):59-68.
39. J. Pijpe, G. W. van Imhoff, F. K. L. Spijkervet, J. L. N. Roodenburg, G. J. Wolbink, K. Mansour, A. Vissink, C. G. M. Kallenberg, H. Boots. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: An open-label phase II study. *Arthritis & Rheumatism* 2005 septemper; 52 (9): 2740-2750.
40. Lavie F., Miceli-Richard C, Ittah M., Sellam J., Gottenberg J.E., Mariette X. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann RheumDis.* 2007; 66: 700-703
41. Lajaunias F, Ida A, Kikuchi S, Fossati-Jimack L, Martinez-Soria E, Moll T, Law CL, Izui S. Differential control of CD22 ligand expression on B and T lymphocytes, and enhanced expression in murine systemic lupus. *Arthritis Rheum.* 2003 Jun; 48(6):1612-21.
42. Steinfeld S.D., Tant L., Burmester G.R., Teoh N.K., Wegener W. A., Goldenberg D. M., et al. (2006) Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Research & Therapy.* 2006; 8:R129.
43. Gatumu MK, Bolstad AI, Fava R, Skarstein K. Treating Established Experimental Sjögren's Syndrome by Blocking the Lymphotoxin Beta Receptor Pathway Improves Salivary Gland Function. 2008. Signaling to nuclear factor kappa B in the lymphoid microenvironment in Sjögren's syndrome and NOD mice (PhD). Universitetet I Bergen. 2009; PAPER 3; 2-16

44. H. Jacobsen. Kopi av journalnotat. Bergen: Haukeland universitetssykehus ØNH avdelingen; 2009-09-04.
45. C. Dawes. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *The Journal of the American Dental Association* 2008 May; 139 (2): 185-245
46. F. Mercado, R.I Marshall, A.C. Klestov and P. M. Bartold. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology*. 2000 April; 27 (4): 267-272
47. P. de Pablo, T. Dietrich and T. McAlindon. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *The Journal of Rheumatology*. 2008; 35 (1): 70-76.
48. K. Moen, J.G. Brun, E. Eribe, I. Olsen and R. Jonsson. Oral bacterial DNAs in synovial fluids of arthritis patients. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2005; 17:2-8.
49. W.G. Young and F. Khan. Sites of dental erosion are saliva-dependent. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2002 January; 29 (1):35-43.
50. A.C Johannessen. Biopsi av små spyttkjertler. Bergen: Haukeland sykehus, Gades Institutt avdeling for Patologi; 2009-09-03.
51. K. Skarstein and J. Liaaen Jensen. Fatty infiltration in lobular salivary glands associates with other diagnostic features in patients evaluated for Sjögren's Syndrome.
52. Lara A Aqrabi, Karl A. Brokstad, Kjerstin Jakobsen, Roland Jonsson & Kathrine Skarstein. Low number of memory B cells in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity*, 2012;45(7):547-555
53. L.A Aqrabi, K. Skarstein, G Øijordsbakken og K.A. Brokstad. Ro52- and Ro60-specific B cell pattern in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*. 2012; 172:228-237
54. Revmatoid artritt - antistoffer mot citrullinerte proteiner (ACPA) (internett), . Bergen: Diakonhjemmet Sykehus, Silje Watterdal Syversen, lege, PhD. (hentet 2013.11.05)
Tilgjengelig fra: http://bestprac.no/tid_udgivelser.html?id=142
55. Karstein Haldorsen, Ingvar Bjelland, Anne Isine Bolstad, Roald Jonsson and Johan Gorgas Brun. (2011) A five-year prospective study of fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Research & Therapy*. 2011; 13: R167
56. K.B Norheim, S. Le Helland, G. Nordmark, E. Harboe, J. Brun, M. Wahren-Herlenius et al A possible genetic association with chronic fatigue in primary Sjögren's syndrome: a candidate gene study. *Rheumatol Int*. 2013;

57. E. A Szyszko, K. A Brokstad, G Øijordsbakken, M.V Jonsson, R. Jonsson and K. Skarstein. Salivary glands of primary Sjögren`s syndrome patients express factors vital for plasma cell survival. Arthritis Research & Therapy. 2011; 13: R2

Takk til:

-  Min veileder: Kathrine Skarstein
-  Odontologisk Universitetsklinikk for bilder og kasus
-  Avdeling for patologi, Haukeland Universitetssykehus for histologiske snitt og bilder