

ABSTRACT

Hypofunktion af spytkirtlerne (objektivt påvist reduktion af spytksekretionen) og xerostomi (den subjektive fornemmelse af mundtørhed) er almindeligt forekommende tilstande. Patienter med nedsat spytksekretion og ændret sammensætning af spytet har øget risiko for at udvikle caries, orale gærsvampeinfektioner, mundslimhindeforandringer, invaliderende symptomer, synkebesvær og ændret smagsoplevelse. Den hyppigste årsag til xerostomi og nedsat spytksekretion er indtagelse af lægemidler, der påvirker den nervøse regulering af spytksekretionen. Strålebehandling af cancer i hoved- og halsregionen medfører ofte permanent og alvorlig xerostomi og hypofunktion af spytkirtlerne som følge af degeneration af spytkirtelvæv, der ligger inden for strålefeltet. Sjögrens syndrom, en autoimmun sygdom der påvirker eksokrine kirtler, forårsager permanent xerostomi og hyposalivation på grund af immunmedierede forandringer i spytkirtlernes struktur. Aldring kan ligeledes medføre strukturændringer i spytkirtlerne, som kan påvirke spytksekretionen. Denne artikel giver en oversigt over ætiologi, patogenese, kliniske manifestationer, diagnostik og behandling af tilstande med nedsat spytkirtelfunktion, almindelige spytkirtelsygdomme (mucosacyster og spytsten) og spytkirteltumorer.

EMNEORD Xerostomia | hyposalivation | salivary dysfunction | sialolithiasis | mucous cysts | salivary gland tumours



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN
amlp@sund.ku.dk

Sygdomme og tilstande, der påvirker spytkirtlerne og deres funktion

ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN, professor, ph.d., tandlæge, Sektion for Oral Patologi og Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Danmark

KATHRINE SKARSTEIN, professor, ph.d., tandlæge, The Gade Laboratory for Pathology, Department of Clinical Medicine, University of Bergen, and Department of Pathology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

HÜLYA ÇEVİK-ARAS, associate professor, ph.d., tandlæge, Institute of Odontology, Department of Oral Pathology and Medicine, University of Gothenburg, Sweden

ARJA M. KULLAA, professor, ph.d., tandlæge, Institute of Dentistry, School of Medicine, University of Eastern Finland, Kuopio campus, Finland

HANNA LAINE, clinical instructor, ph.d., tandlæge, Department of Oral and Maxillofacial Diseases, University of Helsinki, Helsinki, Finland

JANICKE LIAAEN JENSEN, professor, ph.d., tandlæge, Institute of Clinical Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Norway

► Accepteret til publikation den 3. oktober 2023

Tandlægebladet 2024;128:38-47



EROSTOMI OG HYPOFUNKTION AF SPYTKIRTILER

Xerostomi er en udbredt tilstand i befolkningen, især blandt ældre. Forekomsten af xerostomi og hyposalivation og den deraf følgende svækkelse af den orale sundhed forventes at stige markant i de kommende år, eftersom befolkningsandelen af ældre med naturlige tænder vokser støt, og der sker en stigning i forekomsten af aldersrelaterede systemiske sygdomme, som bliver behandlet med flere lægemidler samtidigt, herunder en del nye stoffer med endnu ukendte bivirkninger. Ideelt set bør alle i sundhedssektoren derfor være opmærksomme på patienter, der klager over mundtørhed.

Spytkirteldysfunktion er betegnelsen for enhver kvantitativ og/eller kvalitativ ændring i spytkproduktionen. Spytkirtelhypofunktion er den mest udbredte type af dysfunktion og er ofte forbundet med ændringer i spytets sammensætning. Betegnelsen hyposalivation anvendes, når der ved objektiv måling af hjælpssekretionen (sialometri) er påvist en ustimuleret se-

kretionshastighed på $\leq 0,1$ ml/min og/eller en tyggestimuleret sekretionshastighed på $\leq 0,7$ ml/min. Xerostomi, den subjektive fornemmelse af mundtørhed, optræder ofte ved nedsat spytksekretion (1), men kan også forekomme hos patienter med normal spytksekretion. Desuden kan der forekomme patienter med markant nedsat spytksekretion, som ikke føler sig tørre i munden, på trods af at de har kliniske tegn på hyposalivation som fx øget cariesaktivitet. De to tilstande kan derfor kræve forskellige behandlingsmæssige indsatser. For patienter med moderat nedsat spytksekretion (ikke hyposalivation) kan stimulation af spytkirtlerne med tyggegummi og sukkerfri pastiller undertiden være tilstrækkeligt til at løse problemet. Mens patienter med hyposalivation og svær xerostomi rådes til at anvende højviskøse spyterstatningsmidler (fx gel) og stimulere den tilbageværende spytkapacitet med tyggegummi.

Eftersom spytet udgør vores første forsvarslinje mod infektioner, er en normal spytksekretion afgørende for opretholdelse af den orale sundhed (1). Spytets muciner og glykoproteiner smører og beskytter mundslimhinden og beskytter mod tandlid, mens buffersystemer og salte i spytet beskytter tænderne mod caries. Spytet indeholder også antimikrobielle komponenter, og væskestrømmen bidrager til at rense munden. Uanset årsagen vil permanent hyposalivation ofte føre til svær mundtørhed, caries, infektioner i slimhinden, især oral candidose,

ubehag og smerter, hvilket kan resultere i vanskeligheder med at spise, tygge og synke. Sidstnævnte kan i værste fald medføre fejlernæring, vægttab og forringet livskvalitet (1-3). Tabel 1 viser mulige konsekvenser af hyposalivation.

LÆGEMIDDELINDUCERET XEROSTOMI OG HYPOFUNKTION

Xerostomi er den tredjest mest almindelige lægemiddelbivirkning (4). I en systematisk oversigt fra World Workshop on Oral Medicine VI fandt man 94 undergrupper af lægemidler i henhold til WHO's Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) klassifikationssystem, som kunne forbindes med spytkirteldysfunktion (5). Det drejer sig om bl.a. psykoleptika, psykoanaleptika, antiepileptika og centralt virkende analgetika (opioider), antiemetika, antihypertensiva, midler mod inkontinens, antihistaminer til systemisk anvendelse, midler til behandling af obstruktive luftvejslidelser samt øjenmidler (Tabel 2). De lægemidler, der oftest angives at forårsage xerostomi og/eller hyposalivation, omfatter antidepressiva, antipsykotika, antikolinergika, antihypertensiva, antihistaminer og sedativa (4). Adskillige lægemidler har xerostomi som bivirkning, men kun et fåtal er blevet testet for objektive ændringer i spytets mængde og/eller sammensætning (4,5). Incidensen af xerostomi og hyposalivation stiger i øvrigt i tilfælde af polyfarmaci (6). ▶

Hyposalivation

Orale subjektive symptomer	Objektive kliniske tegn	Andre manifestationer
Tørhed og ømhed i munden Klæbende fornemmelse (tænderne klæber til mundslimhinden)	Plak og madrester på tænderne Forøget cariesaktivitet (cervikale og incisale læsioner)	Pharyngitis, laryngitis Øsofagitis, øsofageal dysmotilitet
Tørstfornemmelse, hyppigt væskebehov	Tørre og sprukne læber	Syrerefluks, halsbrand og kvalme
Brændende fornemmelse i munden	Atrofisk, tør og rød mundslimhinde	Fejlernæring, obstipation, vægttab
Talebesvær Synkebesvær (dysfagi)	Atrofi af de filiforme papiller Fissurer og lobuleringer på tungeryggen	Kostændringer, fx at undgå tørre og krydrede fødevarer Nedsat livskvalitet
Nedsat tyggefunktion Problemer med at have aftagelige proteser i munden	Ulcerationer i slimhinden Protesestomatitis	Depression
Smagsforstyrrelser (dysgeusi eller hypogeusi)	Oral candidiasis, angulær cheilitis Nedsat smagsevne ved tærskeltest Dentale erosioner Halitose	

Tabel 1. Følgetilstande til persisterende hyposalivation (1).

Table 1. Consequences of persistent hyposalivation (1).

Lægemiddelinduceret spytkirteldysfunktion

Lægemiddelgruppe (ATC-kode)	Virkningsmekanisme
<p><i>Psykoledtika (N05)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diazepam, Lorazepam, Zopiclon, Zolpidem: Benzodiazepin-derivater, som anvendes mod søvnløshed og angst. • Clozapin: Neuroleptikum, som anvendes mod skizofreni. Hæmmer α-adrenerge og kolinerge receptorer samt histaminerge receptorer. Har desuden antiserotonerge egenskaber. 	Fremmer GABA-effekt i centralnervesystemet; reducerer spytksekretion.
<p><i>Psykoanaleptika (N06)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Citalopram, Sertralin, Escitalopram, Fluoxetin: Selektive serotonin (5HT)-genoptagshæmmere, der anvendes som antidepressiva. • Amitriptylin, Nortriptylin: Nonselektive monoamin-genoptagshæmmere, som anvendes til behandling af neuropatisk smerte, kronisk hovedpine og migræne. 	Blokerer genoptag af serotonin, histamin, dopamin og noradrenalin.
<p><i>Antiepileptika (N03)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepin (Tegretol): er kemisk beslægtet med tricykliske antidepressiva, anvendes i behandling af epilepsi. • Gabapentin: Anvendes ved behandling af epilepsi og perifer neuropatisk smerte. 	Virker centralt ved at fremkalde et fald i frigivelsen af neurotransmittere som fx glutamat, noradrenalin, serotonin og dopamin.
<p><i>Analgetika (N02)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tramadol, Tapentadol: Centraltvirkende syntetiske opioidanalgetika, som anvendes mod moderate til stærke smerter. • Fentanyl: Opioidanalgetikum, som anvendes mod kronisk smerte. 	Hæmmer reguleringen af spytksekretionen i centralnervesystemet, bl.a. ved at blokere genoptag af noradrenalin.
<p><i>Antiemetika (A03, A04)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramid (A03): Dopaminreceptor (D2) og serotoninerg 5HT₃ receptor-hæmmer, som anvendes for at opnå centralt virkende antiemetisk virkning. • Skopolamin (A04): Antagonist til muskarine, kolinerge receptorer, som anvendes forebyggende mod kvalme og opkast i forbindelse med transportsyge. 	Blokerer neurotransmitterne dopamin D2 og serotonin (5HT ₂₋₄), hæmmer kolinerge receptorer (muskarine typer M1-5).
<p><i>Antihistaminer (R06)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Loratidin, Ebastin, Fexofenadin: Selektive perifere H₁-receptorhæmmere, som anvendes til symptombehandling ved allergisk rhinitis. • Azelastin: Potent langtidsvirkende antiallergikum. 	Central hæmmende virkning på histamin type 1-receptorer.
<p><i>Kardiovaskulære midler (C02, C03, C07, C08)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Moxonidin (C02): Mindre xerostomi end α2-adrenerge receptorhæmmere, anvendes mod let til moderat essentiel hypertension. • Furosemid (C03): Diuretikum, som anvendes mod hypertension og lungeødem. • Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Timolol (C07): β1-blokkere, som anvendes mod hypertension, kronisk, stabil angina pectoris og hjertesvigt. • Verapamil (C08): Calciumkanalblokker, som anvendes mod hypertension, angina pectoris og forkammerarytmi. 	Hæmmende virkning på sympaticus: adrenerge receptorer.
<p><i>Urologika (G04)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Solifenacin, Tolterodin, Fesoterodin, Darifenacin Oxybutynin: Muskarin receptorantagonist, som anvendes ved symptombehandling for inkontinens. 	Blokerer muskarine, kolingerge receptorer (M2 og M3). Tolterodin og Solifenacin er mindre xerogene end Fesoterodin og Oxybutynin.
<p><i>Midler mod obstruktive luftvejslidelser (R03)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiotropium, ipratropium Glycopyrroniumbromid: Langtidsvirkende muskarin receptorantagonister. 	Blokerer muskarine, kolinerge receptorer.
<p><i>Øjenmidler (S01)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brimonidin: α2-adrenerg agonist, som anvendes mod glaukom. 	Forårsager xerostomi, mekanismen er ukendt.

Table 2. Lægemidler og formodede virkningsmekanismer i forbindelse med spytkirteldysfunktion (4,5).

Table 2. Medications and proposed mechanisms for salivary gland dysfunction (4,5).

Lægemedlernes virkning på spytksekretionen er kompleks. Et lægemiddel kan påvirke mekanismerne for spytdannelsen på flere måder og samtidigt, dvs. både reguleringen af spytksekretionen i centralnervesystemet og perifert ved aktivering af spytkirtlerne. Desuden kan bivirkningerne variere fra person til person afhængigt af dosis, lægemidlets absorptions- og udskilleleshastighed, komorbiditeter, antallet af lægemidler og interaktionerne imellem dem. Vores viden om lægemiddelinduceret hyposalivation stammer hovedsageligt fra dyreeksperimentelle studier (4). Det er udfordrende at kortlægge patogenesen hos mennesker, idet det kan være vanskeligt at skelne specifikke virkninger af et givent lægemiddel fra effekten af den underliggende sygdom. Systemiske sygdomme som endokrine og neurodegenerative lidelser kan medføre patologiske forandringer i spytkirtelvævet og xerostomi med eller uden hyposalivation (4). Tabel 3 opsummerer de vigtigste årsager til spytkirteldysfunktion. Prævalensen af xerostomi er høj blandt ældre og er relateret til indtagelse af et højt antal lægemidler (6). Der er dog også en nyere undersøgelse fra primærsektoren, der tyder på, at lægemiddelforbrug er en signifikant prædiktør for forekomst af xerostomi uanset alder og køn, og at lægemidler har en større effekt på forekomsten af xerostomi end sygdomme per se (7). Da antallet af præparater, som indtages, er en vigtig faktor, er samarbejde mellem tandlæger og den øvrige primærsektor af afgørende betydning for opretholdelse af oral sundhed for patienter med xerostomi og spytkirtelhypofunktion.

Fremtidige studier må fokusere på, hvordan spytkirtlerne påvirkes af de forskellige systemiske sygdomme og lægemiddelkategorier, hvilke mekanismer der står bag lægemiddelinduceret xerostomi eller hyposalivation, hvordan spyttets mængde, sammensætning og funktionelle egenskaber bidrager til oplevelsen af mundtørhed, samt på at finde nye diagnostiske og te-

Klinisk relevans

Xerostomi og spytkirteldysfunktion er komplekse tilstande med stigende udbredelse, især i den ældre del af befolkningen. Det er vigtigt, at tandlæger er opmærksomme på xerostomi og påbegynder udredning af symptomerne med henblik på at påvise årsagen og på den baggrund igangsætte relevante behandlingstiltag. Det er ligeledes vigtigt, at tandlæger har kendskab til andre spytkirteltilstande som fx mucosacyster og spytsten, da disse er relativt hyppigt forekommende.

reapeutiske strategier til behandling af patienter med xerostomi og hyposalivation.

ALDERENS BETYDNING FOR SPYTTETS DANNELSE OG SAMMENSÆTNING

Spytkirtler undergår aldersrelaterede degenerative forandringer, som omfatter tab af acinusceller, stromale ændringer (øget fibrose) og relativt øget forekomst af udførselsgange. En række faktorer såsom nedsat blodcirkulation, dehydrering, faldende aktivitet af neurotransmittere, kroniske sygdomme, medicinforbrug og svækket immunforsvar (immunologisk aldring), kan bidrage til såvel strukturelle som funktionelle forandringer i spytkirtlerne (8). På trods af det aldersrelaterede tab af sekretorisk væv, der generelt ses i alle spytkirtler, er der stor individuel variation i den funktionelle kirtelsvækkelse, der følger med aldringen (1,8). Glandula (gl.) parotidea, der bidrager mest til dannelsen af tyggestimuleret helsepyt, ser ud til at opretholde ▶

Årsager til spytkirteldysfunktion

Orale subjektive symptomer
Iatrogene årsager: Indtagelse af visse lægemidler, polyfarmaci, stråleterapi mod hoved- og halscancer, graft versus host-sygdom, kirurgiske traumer
Kroniske inflammatoriske bindevævssygdomme, fx Sjögrens syndrom, reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus, skleroderma, blandet bindevævssygdom (MCTD)
Kroniske inflammatoriske mave-tarm-sygdomme, fx Crohns sygdom, ulcerativ colitis, cøliaki, autoimmune leversygdomme
Endokrine sygdomme, fx diabetes (type 1 og 2, især dårligt regulerede), hyperthyroidisme og hypothyroidisme
Neurologiske sygdomme, fx CNS-traumer, cerebral parese, Parkinsons sygdom, Alzheimers sygdom, autonome dysfunktioner
Infektionssygdomme, fx parotitis, HIV/AIDS, hepatitis C, Epstein-Barr virus
Genetiske lidelser, fx cystisk fibrose, ektodermal dysplasi, Prader-Willi syndrom
Metaboliske forstyrrelser, fx dehydrering, natriumretention, fejlernæring
Spiseforstyrrelser, fx bulimia nervosa, anorexia nervosa
Andre, fx burning mouth syndrome, mundånding

Tabel 3. Hovedårsager til spytkirteldysfunktion (1).

Table 3. Principal causes of salivary gland dysfunction (1).

et stabilt funktionsniveau under aldring hos i øvrigt raske personer (1,9). Den ustimulerede produktion af helsepyt er mere tilbøjelig til at falde med alderen, og dette skyldes formentlig lavere sekretion fra glandula submandibularis og glandula sublingualis (9). Dette kan også forklare den stigende prævalens af xerostomi med stigende alder (10,11).

Reducerede mucinniveauer er fundet associeret med svækelse af mundslimhindens forsvars-/barrierefunktion hos ældre (12). Spyt muciner er store, rigt glykosylerede proteiner, som især produceres af de mukøse acinusceller i gl. submandibularis, gl. sublingualis og de små spytkirtler. Disse muciner, fx MUC5B, MUC7 og MUC1, udgør hovedbestanddelen af den beskyttende pellikel, der dækker mundslimhinden (13,14). Reducerede mucinniveauer og nedsat smørevev kan bidrage til at forklare den forhøjede risiko for mundslimhindelidelser, xerostomi og spiseproblemer, der ses blandt ældre mennesker (1,3,6,8).

XEROSTOMI OG SPYTKIRTELDYSFUNKTION SOM FØLGE AF CANCERBEHANDLING

Strålebehandling af tumorer i hoved- og halsregionen kan ramme de store og små spytkirtler, der ofte ligger i strålefeltet. Svarhedsgraden af den xerostomi og spytkirtelhypofunktion, der forårsages af strålebehandlingen, afhænger af den kumulative stråledosis og mængden af spytkirtelvæv inden for det bestrålede område. Celledelingshastigheden for spytkirtelceller er forholdsvis langsom (ca. 60 dage), men på trods heraf er acinuscellerne strålefølsomme, og der opstår spytkirteldysfunktion allerede i løbet af den første uge af behandlingen, og spytsekretionen fortsætter med at falde 1-3 måneder efter behandlingens afslutning (15). Den terapeutiske standardstråledosis for et planocellulært karcinom i hoved- og halsregionen løber op i en totaldosis på 60-70 Gy. Doser over 60 Gy medfører almindeligvis irreversibel hyposalivation og xerostomi, mens spytkirteldysfunktionen ved doser på 30-50 Gy kan være reversibel. Strålingen forårsager direkte skade på acinusceller, især de serøse acinusceller, men også på nerver og blodkar. Ved hjælp af intensitetsmoduleret stråleterapi (IMRT) er det muligt at reducere bestrålingen på de store spytkirtler og dermed mindske graden af spytkirtelhypofunktion, hvorved de orale funktioner og livskvaliteten også bliver mindre påvirket. Det er vanskeligere at skåne de små spytkirtler, som især bidrager til sekretionen af smørende muciner, og det kan forklare, at xerostomi forbliver et hyppigt forekommende symptom (16,17). Strålebehandling, der involverer spytkirtelvæv, kan også ændre spyttets indhold af antimikrobielle komponenter, herunder sekretorisk IgA, IgG, lactoferrin, lysozym og peroxidase (16). Spytet bliver typisk mere klæbrigt og tyktflydende.

Prævalensen af xerostomi blandt patienter, der får cancerkemoterapi, er omkring 50 %, og spytkirtelfunktionen er som regel genoprettet 6-12 måneder efter afsluttet behandling. Det er ikke afklaret, hvordan samtidig strålebehandling og kemoterapi påvirker risikoen for at udvikle spytkirteldysfunktion (17). Nye undersøgelser har vist lovende resultater ved stamcellebehandling med henblik på genoprettelse af spytkirtelfunktionen efter strålebehandling (18).

SJÖGRENS SYNDROM

Sjögrens syndrom (SS) er en reumatisk autoimmun sygdom, som er karakteriseret ved immunmediert destruktion af eksokrine kirtler, især tåre- og spytkirtler, der medfører symptomer på tørhed i mund og øjne som følge af hhv. hyposalivation og keratoconjunctivitis sicca. Mere end 80 % af patienterne lider af mundtørhed, tørre øjne, træthed og ledsmerter, og disse symptomer påvirker livskvaliteten kraftigt i negativ retning. Primært SS (pSS) kan også afficere andre organer end kirtler, fx lunger, nyrer, lever og kar. Betegnelsen sekundært SS anvendes, når sygdommen optræder samtidig med en anden autoimmun bindevævssygdom, fx reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus, sklerodermi eller dermatomyositis (19,20).

Prævalensen af pSS anslås til 0,3-3 pr. 1.000 i den generelle befolkning (21,22). Kønsratioen kvinde/mand er 9:1, og incidensen toppe i aldersintervallet 40-50 år, men sygdomsdebut i 60- og 70-årsalderen er ikke ualmindelig. Mænd med SS har ofte et mere alvorligt sygdomsbillede med højere koncentrationer af autoantistoffer og hyppigere involvering af andre organer end kirtlerne (23). Hævelse af gl. parotidea er det mest almindelige symptom på SS hos børn (24).

Den kroniske inflammatoriske proces ved SS inddrager både det adaptive og det innate immunsystem. Autoreaktive B- og T-celler og cirkulerende autoantistoffer (anti-SSA/Ro og anti-SSB/La) forekommer hos de fleste patienter, og dannelse af ektopiske lymfoide strukturer og hypergammaglobulinæmi ses relativt hyppigt. Selvom mange potentielle genetiske, miljømæssige og hormonelle årsager er blevet udforsket, har man indtil videre ikke fundet nogen kausal sammenhæng, der kan forklare det afvigende immunrespons, som rammer en lang række epitelliale strukturer ved SS (19,20,25).

Patienter med pSS har op imod 16 gange forøget risiko for udvikling af malignt B-cellelymfom. Påvisning af kimcenterlignende strukturer i spytkirtelvævet er foreslået som mulig prædikator for udvikling af lymfom (26). Denne erkendelse kan danne grundlag for identifikation af højrisikopatienter gennem screening.

De nyeste klassifikationskriterier for SS, som er udgivet af American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR-EULAR), repræsenterer en forenklet udgave af de tidligere kriterier og baserer sig på objektive tests som spytkirtelbiopsi fra læben, test for forekomst af anti-SSA i serum og funktionsmålinger af tåre- og spytkirtler (27) (Tabel 4). I klinikken stilles diagnosen på baggrund af disse kriterier, men udredningen inddrager som regel en række andre sygdomstegn.

Spytkirtelbiopsi fra læben er aktuelt den bedste metode til diagnostik af spytkirteldelen ved SS, da metoden har høj specificitet og er minimalt invasiv. De typiske histopatologiske forandringer er veldefinerede foci af overvejende lymfocytter, som omgiver udførselsgangene og undertiden også de små blodkar. En positiv læbebiopsi defineres som et fokalt mononukleært infiltrat med en focusscore på ≥ 1 pr. 4 mm² kirtelvæv. Det fokale infiltrat bør indeholde mindst 50 celler, hovedsagelig lymfocytter, og ligge omkring en udførselsgang, typisk i tæt relation til normalt udseende acini (Fig. 1A). Det er nødvendigt at foretage histopatologisk undersøgelse af ca. 4-6 små

Diagnostik af Sjögrens syndrom

2017 ACR/EULAR-kriterie		
	Undersøgelse	Score
1.	Læbespytkirtelbiopsi med fokus score ≤ 1 (positiv biopsi)	3 point
2.	Forekomst af autoantistoffer anti-SSA/Ro i serum	3 point
3.	Positiv øjenfarvetest (eller van Bijsterveld score ≥ 4) i mindst ét øje	1 point
4.	Schirmers øjentest ≤ 5 mm/5 min i mindst ét øje	1 point
5.	Ustimuleret helspyttsekretionshastighed $\leq 1,5$ ml/15 min	1 point

Table 4. Klassifikationskriterier for primært Sjögrens syndrom ifølge 2017 ACR-EULAR. Kriterier svarende til mindst 4 point skal være opfyldt, for at diagnosen kan stilles (27).

Table 4. 2017 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome. Criteria corresponding to 4 points or more must be fulfilled for the diagnosis (27).

spytktler. Fokal inflammation ledsages ofte af acinusatrofi, fibrose og fedtinfiltration (28) (Fig. 1B).

Aktuelt er der ikke nogen kurativ behandling for SS. Behandlingen er derfor primært symptomlindrende. Der er dog internationale bestræbelser i gang med henblik på at finde et grundlag for personlig medicinsk behandling af pSS. Forøget viden om patogenesen vil muliggøre nye tilgange til sygdommen, som kan forbedre diagnostik og behandling.

NON-NEOPLASTISKE REAKTIVE SPYTKIRTELSYGDOMME Mucoceler og sialocyste

Mucoceler (eller mucosacyster) er almindeligt forekommende forandringer i mundslimhinden. Klinisk fremtræder et mucocel som en eksofytisk, rund, solitær, blålig, violet eller translucent og fluktuierende hævelse (29). Ranula er et mucocel i mundbunden, som typisk opstår efter traume på gl. sublingualis (30). Nomenklaturen omkring mucoceler har varieret, og

et mucocel kan omfatte fænomener som udsivning af mucus eller retentionscyste (sialocyste eller udførselsgangscyste). I denne artikel er mucocel et synonym for udsivning af mucus, og sialocyste er synonym for retentionscyster (29). Tabel 5 viser de typiske karakteristika for mucoceler og sialocyster (29-31).

Sialolithiasis (spytsten)

Sialolithiasis er en sygdom, som rammer de store spytktler (gl. submandibularis (80-92 %), gl. parotidea (6-19 %) og gl. sublingualis (2 %)). Kliniske karakteristika er episodisk smerte og palpabel hævelse af kirtlen, især i forbindelse med måltider (32). Der kan dog også i sjældne tilfælde påvises små solitære, submukøse noduli, som diagnosticeres som spytsten i de små spytktler (< 1 %), som regel i læbe- eller kindslimhinden (33).

Spytsten kan påvises radiologisk som radioopake forandringer. Mænd og kvinder rammes lige hyppigt, og tilstanden er mest udbredt blandt midaldrende. Ætiologi og patogenese ▶

Histologi

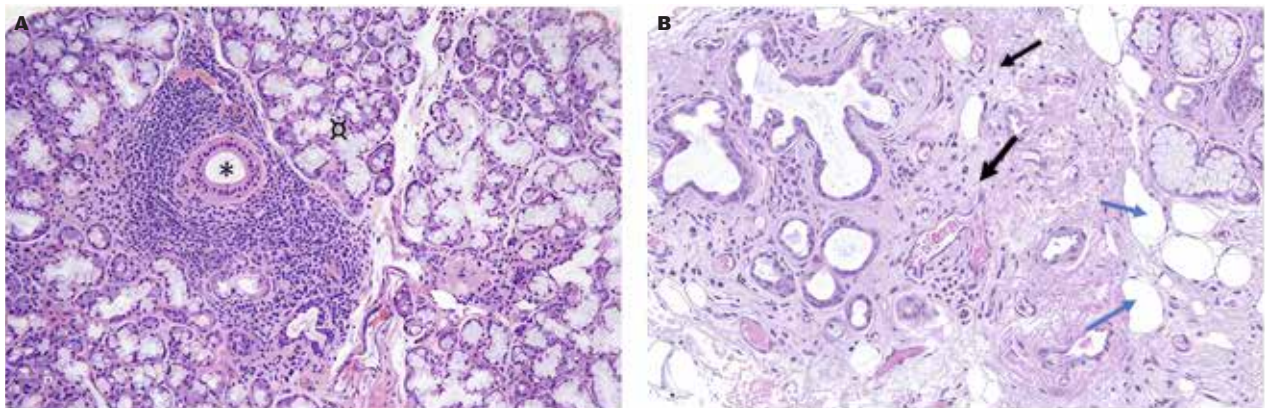


Fig. 1. A. Læbespytkirtelbiopsi fra en patient med primært Sjögrens syndrom. Tætte fokale infiltrater af mononukleære celler omgiver de større udførselsgange (*). Tilstødende acini fremtræder normale (◻). **B.** Læbespytkirtelbiopsi fra en patient med sicca-symptomer. Negativ biopsi uden fokale infiltrater. Atrofi af acini og tydelig interstitiel fibrose (sorte pile). Spredte lymfocytter og plasmaceller i de atrofiske områder. Let fedtcelleinfiltration (blå pile).

Fig. 1. A. Labial salivary gland biopsy from a patient with pSS. Dense mononuclear focal infiltrates surround the larger ducts (*). Adjacent acini appear normal (◻). **B.** Labial salivary gland biopsy from a patient with sicca symptoms. Negative biopsy without focal infiltrates. Atrophy of acini and prominent interstitial fibrosis (black arrows). Scattered lymphocytes and plasma cells are located in the atrophic areas. Some fat cell infiltration (blue arrows).

Cyster

	Mucocele	Sialocyste
Alder	< 30 år	50-60 år
Kønsfordeling	Ligelig	Flest kvinder
Prævalens	2,5/1.000	Sjældnere
Lokalisation	Underlæbe	Glandula parotidea, underlæbe, kindslimhinde
Ætiologi	Traume (læbebidning, blokering af udførsels-gang)	Obstruktion af udførselsgang
Histologi	Ophobet mucin indkapslet af granulationsvæv. Ingen cystisk epitelbeklædning. Tilstødende små spytkirtler kan udvise degenerative forandringer	En cystisk udvidelse beklædt med cylinderepitel, kubisk epitel eller pladecelleepitel fra en spytkirteludførselsgang
Behandling	Konventionel kirurgisk excision (cystektomi) med fjernelse af tilstødende små spytkirtler. Marsupialisation udføres ved store mucoceleer for at undgå beskadigelse af nærliggende strukturer som nerver og blodkar	Konventionel kirurgisk excision (cystektomi) med fjernelse af tilstødende små spytkirtler
Recidiv	Hvis beskadiget spytkirtelvæv ikke fjernes	Hvis beskadiget spytkirtelvæv ikke fjernes

Tabel 5. Sammenligning mellem mucocele (29,30) og sialocyste (31).

Table 5. Comparison of mucocele (29,30) and sialocyst (31).

er stadig uafklaret, men inflammation og obstruktion i en udførselsgang kan spille en rolle (33).

Sialendoskopi er en minimalt invasiv teknik til behandling af spytsten i de store spytkirtler. Den muliggør diagnostik og fjernelse af spytsten. Den gængse behandling af sialolithiasis i de små spytkirtler er kirurgisk excision (32).

SPYTKIRTELUMORER

Spytkirteltumorer er sjældne, og de ses hyppigst i gl. parotidea. De første kliniske tegn er som regel en lokaliseret vævsfortykkelse, smerte og paræstesi, afhængigt af den anatomiske lokalisering. Den mest almindelige spytkirteltumor er benign pleomorft adenom, som har en incidens på 4,2-4,9/100.000 personår og typisk optræder i aldersgruppen 20-50 år med en prædilektion for kvinder. Recidiverende pleomorfe adenomer har 3 % risiko for malign transformation. Basalcelleadenom og Warthins tumor indebærer ligeledes en lille risiko for malign transformation (34). Maligne spytkirteltumorer udgør kun 3-5 % af hoved- og halscancer (34). De hyppigste er mucoepidermoidt karcinom og adenocystisk karcinom (34), som har årlige incidensrater på hhv. 0,2-0,4/100.000 og 1-2/100.000 med en vis geografisk variation (33). Forekomsten toppe mellem 50 og 60 år, og kvinder rammes typisk hyppigere end mænd (34).

Billeddiagnostiske metoder (CT- og MRI-scanning) anvendes til bestemmelse af tumorens præcise lokalisering og størrelse. Patologisk diagnostik baseres på immunohistokemi og nye molekylære teknikker, der kan bidrage til erkendelse af tumorspecifikke fusionsgener (34). Behandlingen af spytkirteltumorer er kirurgisk fjernelse, som i forbindelse med maligne tilstande eventuelt suppleres med postoperativ stråleterapi

(35). Prognosen er dårlig, hvis tumoren histologisk fremtræder aggressivt, og hvis det kliniske stadie er fremskredet, mens tumorer med begrænset udbredelse ("low grade") har gode overlevelsesrater (34).

DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF PATIENTER MED MUNDTØRHED

I takt med at verdens befolkning bliver ældre, vil xerostomi og nedsat spytkirtelproduktion udgøre et stigende sundhedsproblem i fremtiden. Det er af afgørende betydning, at man i tandplejesektoren har forståelse for, at disse tilstande ikke er ligegyldige. De kræver grundig udredning med henblik på identifikation af den underliggende årsag og iværksættelse af relevant behandling. Fig. 2 illustrerer den systematiske vurdering af en patient, der klager over mundtørhed (1,36,37). Det er veldokumenteret, at xerostomi og spytkirtelhypofunktion kan have konsekvenser for det almene helbred, og at det er nødvendigt at anerkende oral sundhed som et vigtigt og integreret led i den almene sundhedstilstand. Det er i den forbindelse bemærkelsesværdigt, at WHO's generalforsamling i 2022 vedtog en global strategi for oral sundhed med en vision om universel oral sundhedsdækning for alle personer og samfund i 2030. En detaljeret handlingsplan (2023-30) er under udarbejdelse med henblik på at hjælpe de enkelte lande med at omsætte den globale strategi til praksis, herunder styrkelse af den orale sundheds integration i den primære sundhedstjeneste (38).

I de nordiske lande henvises patienter, der klager over xerostomi, almindeligvis til specialister i oral medicin og/eller kæbekirurgi på universitetsklinikker eller hospitalsafdelinger for mere kompleks udredning. Der er meget få tværfaglig-

Systematik

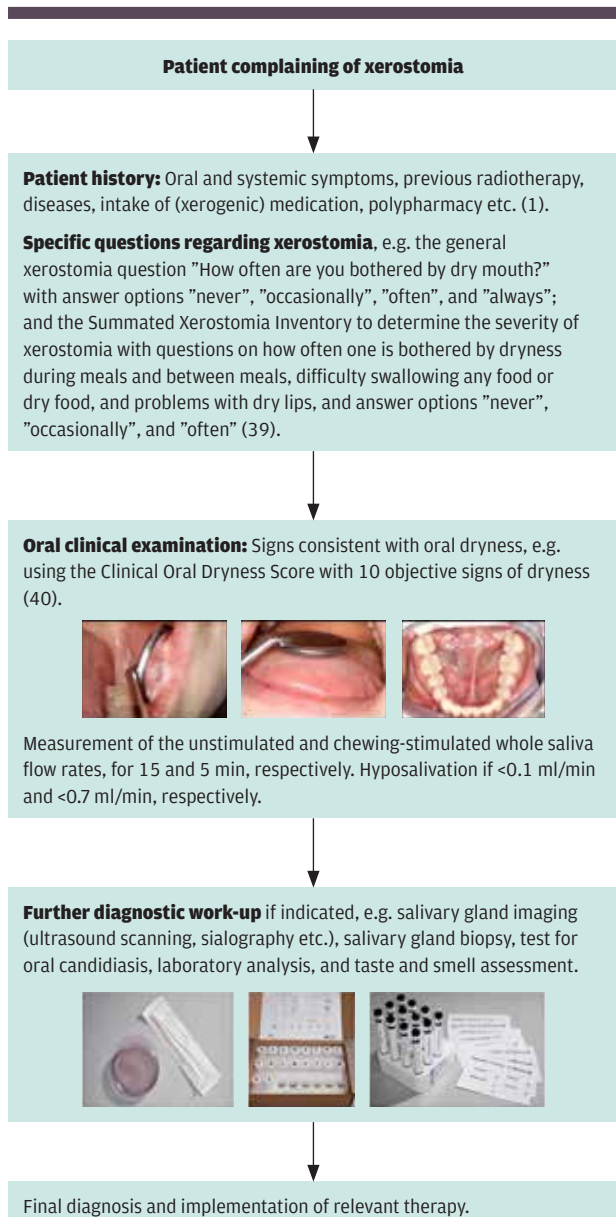


Fig. 2. Systematisk vurdering af patienter med xerostomi.

Fig. 2. Systematic evaluation of patients with xerostomia.

ge klinikker, der udelukkende beskæftiger sig med patienter, som har xerostomi og spytkteldysfunktion. Et eksempel er den mundtørhedsklinik, som i 2015 blev oprettet på det odontologiske fakultet ved universitetet i Oslo som et samarbejde mellem afdelingerne for oral kirurgi, oral medicin, cariologi og gerodonti. Det overordnede formål er at tilbyde patienter med mundtørhed øget opmærksomhed, forbedret diagnostik og forbedret behandling og opfølgning og derigennem at forbedre deres orale sundhed og livskvalitet. Rationalet bag at

Behandling

Orale subjektive symptomer

Generelt

Multidisciplinært samarbejde med andre sundhedspersoner om behandling af underliggende systemiske tilstande. Kontakt patientens læge vedrørende det samlede forbrug af receptpligtig medicin og mulig substitution af xerogene lægemidler med mindre xerogene alternativer.

Rådgivning til patienten

God mundhygiejne og regelmæssige tandlægebesøg
Kostvejledning: Undgå eller begræns indtagelse af tørre, hårde, klæbrige, sure og cariogene fødeemner
Undgå eller begræns indtagelse af koffein og alkohol, som kan forværre fornemmelsen af mundtørhed
Drik (små mundfulde) vand hyppigt og regelmæssigt (ved måltider og imellem disse)

Stimulation af spytsekretion (forudsætter, at der stadig er fungerende spytkteltvæv)

Fysiologisk: sukkerfrit tyggegummi, sukkerfri bolsjer og pastiller
Farmakologisk: fx ordination af parasymptomimetika med muskarin virkning (fx pilokarpin og cevemelin). Vær opmærksom på interaktioner og kontraindikationer
Intraoralt elektrostimulationsapparat
Akupunktur

Lindring af symptomer på mundtørhed

Brug af spysterstatningsmidler og smøremidler (geler, skyllevæsker, sprays), fx med indhold af carboxymethylcellulose, muciner eller colostrum

Løbende forebyggelse og behandling

Regelmæssige odontologiske undersøgelser og individuel mundhygiejneinstruktion hver 4.-6. måned
Plakkontrol, fx mundskylning med klorhexidin
Regelmæssig lokalbehandling med fluorid (tandpasta, gel, skyllevæske, lak)
Diagnostik og behandling af oral Candida-infektion (fortrinsvis med lokalt antimykotikum)
Protesehygiejne, -kontrol og -korrektion
Tandpasta med CPP-ACP (caseinfosfopeptid-amorft calciumfosfat)
Caries - restaurering, lokal fluoridbehandling

Table 6. Behandling af patienter med xerostomi og nedsat spytsekretion.

Table 6. Management of patients with xerostomia and salivary gland hypofunction.

samle patienter med pSS, non-SS sicca-patienter og patienter, der er blevet strålebehandlet i hoved-hals-regionen, er at opnå et overblik over de forskellige årsager til mundtørhed og finde valide sygdomsmarkører, som på længere sigt kan erstatte mere invasive målemetoder. Disse patienter har udtalte symptomer på mundtørhed, meget lav spytsekretion, hyppige Candida-infektioner, reduceret smags- og lugteevne og nedsat livskvalitet (39,40). Non-SS sicca-patienter lider under de samme problemer som patienter med pSS, selvom de har færre objektive ▶

symptomer end patienter med pSS (41). Der er allerede publiceret omfattende kliniske data og biokemiske analyser af spyt fra disse patientgrupper (42).

Det første delmål ved behandling af patienter med mundtørhed er at finde og håndtere den underliggende årsag til tilstanden. Patienter med mundtørhed kan være vanskelige at be-

handle. Da der ofte ikke er en kurativ behandling for xerostomi og nedsat spytsekretion, er behandlingen rettet mod lindring af symptomerne og iværksættelse af tiltag, der kan forebygge følgetilstande til nedsat spytsekretion. Tabel 6 giver en oversigt over behandlingsmulighederne ved xerostomi og spytkirtelhypofunktion. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

CONDITIONS AND DISEASES AFFECTING THE SALIVARY GLANDS AND THEIR FUNCTION

Salivary gland hypofunction (objective evidence of diminished salivary output) and xerostomia (the subjective sensation of dry mouth) are common conditions. Patients with salivary gland hypofunction and altered saliva composition are at increased risk for developing caries, oral fungal infections, oral mucosal changes and debilitating symptoms, swallowing problems, and diminished or altered taste. The most prominent cause of xerostomia and salivary gland hypofunction is the intake of medications interfering with the nervous regulation of salivary secretion. Radiotherapy for cancer in the head and neck region often leads to permanent

and severe xerostomia and salivary gland hypofunction due to degeneration of the salivary gland tissue involved in the radiation field. Sjögren's syndrome, an autoimmune disease affecting exocrine glands, causes permanent xerostomia and hyposalivation due to immune-mediated structural changes in the salivary glands. Ageing may also be associated with structural changes in the salivary glands that can influence the functions of saliva. This article reviews the aetiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management of conditions with salivary gland hypofunction, common salivary gland diseases (mucous cysts and sialoliths) and salivary gland tumours.

LITTERATUR

- Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB et al. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral Dis* 2018;24:1399-1416.
- Rusthen S, Young A, Herlofson BB et al. Oral disorders, saliva secretion, and oral health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2017;125:265-71.
- Muñoz-González C, Vandenberghe-Descamps M, Feron G et al. Association between salivary hypofunction and food consumption in the elderly. A systematic literature review. *J Nutr Health Aging* 2018;22:407-19.
- Villa A, Wolff A, Narayana N et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Dis* 2016;22:365-82.
- Wolff A, Joshi RK, Ekström J et al. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: A systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs RD* 2017;17:1-28.
- Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B et al. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011;39:276-88.
- Adolfsson A, Lenér F, Marklund B et al. Prevalence of dry mouth in adult patients in primary health care. *Acta Odontol Scand* 2022;80:605-10.
- Toan NK, Ahn SG. Aging-related metabolic dysfunction in the salivary gland: A review of the literature. *Int J Mol Sci* 2021;22:5835.
- Affoo RH, Foley N, Garrick R et al. Meta-analysis of salivary flow rates in young and older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2142-51.
- Nederfors T, Isaksson R, Mörnstad H et al. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population-relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997;25:211-6.
- Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:535-43.
- Chang WI, Chang JY, Kim YY et al. MUC1 expression in the oral mucosal epithelial cells of the elderly. *Arch Oral Biol* 2011;56:885-90.
- Hannig C, Hannig M, Kensche A et al. The mucosal pellicle – An underestimated factor in oral physiology. *Arch Oral Biol* 2017;80:144-52.
- Kullaa AM, Asikainen P, Herrala M et al. Microstructure of oral epithelial cells as an underlying basis for salivary mucosal pellicle. *Ultrastruct Pathol* 2014;38:382-6.
- Berthrong M. Pathologic changes secondary to radiation. *World J Surg* 1986;10:155-70.
- Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J et al. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 2003;11:207-25.
- Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18:1039-60.
- Grønhoj C, Jensen DH, Vester-Glowinski P et al. Safety and efficacy of mesenchymal stem cells for radiation-induced xerostomia: a randomized, placebo-controlled phase 1/2 trial (MES-RIX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:581-92.
- Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:931-9.
- Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV et al. Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci* 2018;126 (Supp 1):37-48.
- Maldini C, Seror R, Fain O et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:454-63.

22. Qin B, Wang J, Yang Z et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1983-9.
23. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Brauner S et al. Difference in clinical presentation between women and men in incident primary Sjögren's syndrome. *Biol Sex Differ* 2017;8:16.
24. Basiaga ML, Stern SM, Mehta JJ et al. Childhood Sjögren syndrome: features of an international cohort and application of the 2016 ACR/EULAR classification criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:3144-55.
25. Thorlacius GE, Björk A, Wahren-Herlenius M. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19:288-306.
26. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1363-8.
27. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9-16.
28. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1161-8.
29. Chi AC, Lambert PR, Richardson MS et al. Oral mucocoeles: A clinicopathologic review of 1824 cases, including unusual variants. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:1086-93.
30. Bowers EMR, Schaitkin B. Management of mucoceles, sialoceles, and ranulas. *Otolaryngol Clin North Am* 2021;54:543-51.
31. Stojanov IJ, Malik UA, Woo SB. Intraoral salivary duct cyst: Clinical and histopathological features of 177 cases. *Head Neck Pathol* 2017;11:469-76.
32. Atienza G, López-Cedrún JL. Management of obstructive salivary disorders by sialendoscopy: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53:507-19.
33. Lagha NB, Alantar A, Samson J et al. Lithiasis of minor salivary glands: current data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:345-8.
34. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR et al. WHO classification of head and neck tumours, 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2017. To be updated 5th ed. 2023
35. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B et al. Management of salivary gland malignancy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021;39:1909-41.
36. Thomson WM, van der Putten GJ, de Baat C et al. Shortening the xerostomia inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:322-7.
37. Osailan SM, Pramanik R, Shirlaw P et al. Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:597-603.
38. WHO. WHO discussion paper. Draft global oral health action plan (2023-2030). (Set 2023 april). Tilgjengelig fra: URL: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/mnd/eb152-draft-global-oral-health-action-plan.pdf>
39. Tashbayev B, Rusthen S, Young A et al. Interdisciplinary, comprehensive oral and ocular evaluation of patients with primary Sjögren's syndrome. *Sci Rep* 2017;7:10761.
40. Westgaard KL, Hynne H, Amdal CD et al. Oral and ocular late effects in head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Sci Rep* 2021;11:4026.
41. Tashbayev B, Garen T, Palm Ø et al. Patients with non-Sjögren's sicca report poorer general and oral health-related quality of life than patients with Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2020;10:2063.
42. Aqrabi LA, Galtung HK, Vestad B et al. Identification of potential saliva and tear biomarkers in primary Sjögren's syndrome, utilising the extraction of extracellular vesicles and proteomics analysis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:14.