

Anne Marie Lyng Pedersen og Anne Havemose Poulsen

## Orale manifestationer ved Sjögrens syndrom og reumatoid arthritis

Sjögrens syndrom (SS) og reumatoid arthritis (RA) er de mest almindelige kroniske, systemiske, inflammatoriske autoimmune bindevævssygdomme. De har flere fælles kliniske og patogenetiske karakteristika og kan begge involvere mundhulen. SS er kendetegnet ved en lymfocytær infiltration af de eksokrine kirtler, især tåre- og spytkirtlerne, hvilket resulterer i kirtelhypofunktion og symptomer på øjen- og mundtørhed. Føringet spytksekretion øger risikoen for orale sygdomme som caries og svampeinfektioner. SS kan optræde selvstændigt (primært SS) eller sammen med en anden inflammatorisk bindevævssygdom, typisk RA, og benævnes således sekundært SS. RA er kendetegnet ved inflammation af synovium (synovitis), som resulterer i destruktion af ledbrusken og -knoglen, skrumpning af den lednære muskulatur, osteoporose og leddeformiteter. Flere undersøgelser har vist, at marginal parodontitis optræder hyppigere hos patienter med RA end befolkningen i øvrigt. Baggrunden for sammenhængen mellem MP og RA er endnu uafklaret, men der kan være bakterielle, inflammatoriske og genetiske fællestræk ved de to sygdomme.

**S**jögrens syndrom (SS) og reumatoid arthritis (RA) er kroniske, systemiske, inflammatoriske autoimmune bindevævssygdomme, som deler flere kliniske og patogenetiske karakteristika. SS er karakteriseret ved tilstedeværelse af lymfocytære infiltrater i de eksokrine kirtler, hovedsageligt tåre- og spytkirtler, og en gradvis immunmedieret destruktion af spytkirtelvævet (1). De klassiske manifestationer og symptomer er relateret til den forringede tåre- og spytkirtelfunktion. SS kan optræde som en selvstændig sygdom (primært SS) eller sekundært til andre

### Forfattere

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

Anne Havemose Poulsen, afdelingstandlæge, ph.d., Fagområdet Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

inflammatoriske bindevævssygdomme, hyppigst reumatoid arthritis (sekundært SS) (2). Reumatoid arthritis (RA) er karakteriseret ved inflammation i synovialmembraner og senesker, nedbrydning af brusk og knogle, muskeltrofi omkring de afficerede led, osteoporose i tilstødende knogler med deraf følgende leddeformiteter samt væksthæmning hos børn (3).

### Orale manifestationer ved Sjögrens syndrom

Diagnostik af SS beror i dag på de amerikanske og europæiske klassifikationskriterier, som omfatter spørgsmål vedrørende øjen- og mundtørhed, kliniske test til vurdering af tåre- og spytkirtelfunktionen, læbespytkirtelbiopsi samt serologisk undersøgelse for tilstedeværelse af serum autoantistofferne anti-SSA/-SSB (Tabel 1) (4). Diagnosen SS kræver opfyldelse af mindst fire af de seks kriterier, og heraf

### Hovedpunkter

- Patienter med SS har en væsentlig forøget risiko for at udvikle sygdomme i mundhulen pga. nedsat spytksekretion.
- Sygdomsbilledet kan være meget varierende, og symptomerne kan fluktuere, hvilket kan betyde at diagnosen stilles med flere års forsinkelse.
- Patienter med anti-SSA/-SSB- antistoffer i blodet har oftere end "seronegative" patienter spytkirtelsvulst og involvering af hud og indre organer samt en øget risiko for at udvikle malignt lymfom.
- Reumatoid arthritis (RA) er karakteriseret ved inflammation i synovialmembraner og senesker, nedbrydning af brusk og knogle og muskeltrofi omkring de afficerede led.
- Patienter med RA har et større forekomst af marginal parodontitis. Det er begge inflammatoriske sygdomme og cytokinerne IL-1 og TNF antages at spille en central rolle i den vævsnedbrydning som finder sted.

## Faktaboks

- Grundet den øgede risiko for samtidig optræden af MP og RA er det vigtigt, at RA-patienter går regelmæssigt til kontrol hos tandlægen.
- Parodontiets tilstand følges nøje ved registrering af plakmængde, blødning ved pochemåling [lommemåling], pochemål og kliniske fæstetab. Tillige tages regelmæssigt røntgenbilleder for at følge evt. ændringer i knogleniveauet, så der i tide kan sættes ind med individuel mundhygiejneinstruktion og nødvendig parodontalbehandling.
- Der kan ligeledes være øget indikation for supplerende antibiotisk behandling som led i parodontalbehandlingen, hvis de parodontale destruktionser er omfattende.
- Endelig er det vigtigt, at tandlægen kender til patientens medicinering, ændringer heri og aktiviteten af RA, så indkaldeintervallet kan tilpasses individuelt.

skal der være forekomst af fokale lymfocytære infiltrater i læbespytkirtlerne og/eller tilstedeværelse af serum autoantistoffer som udtryk for autoimmun aktivitet (4).

### *Inflammatoriske forandringer i spytkirtelvæv*

Spytkirtelvævet er histopatologisk karakteriseret ved tilstedeværelse af fokale lymfocytære infiltrater organiseret omkring udførselsgangene (5, 6). Infiltraterne består hovedsageligt af T-lymfocytter (80 %), mens B-lymfocytterne udgør ca. 20 % (1). T-lymfocytterne findes primært i inaktiveret form, og deres høje koncentration skyldes en abnorm T-celtiltrækning fra blodet (homing). Desuden kan ses varierende grader af degenerative forandringer som acinær atrofi og fibrose (5, 6). Graden af inflammation vurderes semi-quantitativt ved hjælp af et fokusscoressystem, hvor et fokus udgør en ansamling af mere end 50 lymfocytter. En fokusscore fremkommer ved at tælle antal foci pr. 4 mm<sup>2</sup> spytkirtelvæv i præparatet (6). En fokusscore på 1 eller derover anses for et af de væsentligste fund ved diagnostik af SS (4). Der er fundet sammenhæng mellem tilstedeværelse af fokale lymfocytære infiltrater i læbespytkirtelbiopsier og forekomst af keratoconjunctivitis sicca og serumautoantistoffer (7). Forekomst af fokale lymfocytære infiltrater er imidlertid ikke specifikt for SS, men kan også ses ved andre sygdomme fx primær biliær cirrhose, hepatitis C og myastenia gravis (8).

Den underlæggende immunpatologi og patofysiologi, som fører til nedsat spyttsekretion, er endnu uafklaret. Som nævnt antages den fokale lymfocytære infiltration at medføre irreversibel destruktion af spytkirtelparenkymet. Imidlertid harmonerer graden af lymfocytær infiltration i læbespytkirtlerne i flere tilfælde ikke med graden af nedsat spyttsekretion (9), hvilket antyder, at den nedsatte spyttsekretion i højere grad skal betragtes som resultat af en neurogen dysfunktion end af lymfocyt-medierede strukturelle vævsforandringer. Desuden er der i læbespytkirtelbiopsier fundet tilsyneladende morfologisk intakte acini og udførselsgange i periferien af de lymfocytære infiltrater, endskønt disse patienter har betydelig nedsat spyttsekretion (10, 11). Det er også vist, at receptorsystemet på spytkirtelceller isoleret fra patienter med primært SS er funktionelt intakt in

vitro, på trods af at disse patienter in vivo har svært nedsat spyttsekretion (12). Andre undersøgelsesresultater antyder, at spyttsekretionen hos patienter med primært SS er hæmmet pga. cirkulerende autoantistoffers blokering af de muskarinerge M3-receptorer på spyt- og tårekirtelcellernes overflademembraner (13, 14). Betydningen af autoantistoffer i relation til SS understøttes yderligere af, at der er påvist anti-SSA- og -SSB-antistofproducerende celler i læbespytkirtler hos patienter med primært SS med disse cirkulerende antistoffer (15).

### *Xerostomi og hyposalivation*

Xerostomi (subjektiv fornemmelse af mundtørhed) er et fremtrædende symptom hos patienter med SS og sædvanligvis relateret til en betydelig reduktion af den ustimulerede helspyttsekretionshastighed (16, 17). Sialometri med måling af den ustimulerede helspyttsekretionshastighed indgår i diagnostik af SS, og en ustimuleret helspyttsekretionshastighed på  $\leq 1,5$  ml/15 min. anses for patologisk lav og benævnes hyposalivation (4). Måling af den tygge-stimulerede helspyttsekretionshastighed, som vurderes patologisk lav ved  $\leq 3,5$  ml/5 min., har relativt lav diagnostisk sensitivitet (66 %) og specificitet (56 %) og indgår derfor ikke i klassifikationskriterierne (4, 18). Sidstnævnte er desuagtet velegnet til at vurdere spytkirtlernes funktionelle kapacitet hos den enkelte patient og til at monitorere sygdomsprogressionen. Det er vist, at primært SS-patienter med en ustimuleret helspyttsekretion på mindre end 0,05 ml/min. har mere markante mund- og øjentørhedsgener, højere fokusscore, dvs. flere lymfocytære infiltrater i læbespytkirtlerne, forekomst af serumautoantistoffer, flere systemiske sygdomsmanifestationer samt opfattelse af ringere alment helbred end patienter med helspyttsekretion over 0,05 ml/min. (17).

Xerostomi kan forekomme, uden at spyttsekretionen er nedsat og omvendt. Således er oplevelsen af mundtørhed også relateret til ændringer i spyttets proteinsammensætning, herunder indholdet af de lubrikerende muciner. Endvidere er det væsentligt at fremhæve, at især børn og unge med SS sjældent vil klage over mundtørhed, og sialometri kan vise normal spyttsekretionshastighed. SS hos børn og unge er derimod ofte karakteriseret ved recidiverende hævelser af de store spytkirtler, hyppigst gl. parotidea, og udredning vil sædvanligvis vise forekomst af serumautoantistoffer (19).

Selektiv måling af spyttsekretionen fra gl. parotidea, gl. submandibularis/gl. sublingualis og/eller de små spytkirtler kan bidrage med væsentlige oplysninger om de enkelte spytkirtlers funktion og sammensætning af det spyt, de secernerer, men indgår ikke i diagnostik af SS. Måling af den stimulerede spyttsekretion fra gl. submandibularis/gl. sublingualis antages at være mere anvendelig til tidlig diagnostik af SS end parotis-sialometri, idet funktionen af de mukøse acini synes at blive afficeret på et tidligere tidspunkt end de serøse (20).

Analyser af spyttets sammensætning har vist, at patienter med primært SS har meget høje koncentrationer af natrium og klorid, men lave koncentrationer af fosfat i helspyt, parotisspyt og spyt fra gl. submandibularis/gl. sublingualis på trods af lave sekretionshastigheder (20, 21). De høje saltkoncentrationer er fundet korreleret til forekomst af serumautoantistoffer, høj fokusscore i læbespytkirtel-

**Tabel 1. Klassifikationskriterier. Amerikansk-europæiske klassifikationskriterier for den orale komponent ved Sjögrens syndrom (4).**

- II. **Orale symptomer**, positivt svar på mindst ét af de følgende spørgsmål:
1. Har du oplevet daglig mundtørhed de seneste tre måneder?
  2. Har du som voksen haft vedvarende eller tilbagevendende hævelse af spytkirtlerne?
  3. Drikker du vand til maden for at fremme synkning [svelging] af tørre fødeemner?
- IV. **Histopatologi:**  
Tilstedeværelse af fokale lymfocytære infiltrater med fokusscore  $\geq 1$  i de små læbespytkirtler.
- V. Tegn på forringet spytkirtelfunktion, positivt resultat for én af de to følgende undersøgelser:
1. Sialometri med måling af ustimuleret helspytproduktion ( $\leq 1,5$  ml/15 min.)
  2. Parotissialografi (tilstedeværelse af diffus punktatalektasi)
  3. Spytkirtelscintigrafi (forsinket optagelse, mindsket koncentration og/eller mindsket udskillelse af sporstof)

vævet, lave spytkretionshastigheder og høj carieserfaring (målt på DMFS-niveau) (21). Disse fund antyder, at duktuscellernes evne til at reabsorbere salte er forringet, og dette kan være forårsaget af ændringer i de neurogene signaleringsmekanismer og/eller ændret forekomst af involverede transportproteiner (21). De observerede kvantitative og kvalitative ændringer i spytet antages at være anvendelige som potentielle markører for graden af lymfocyt-medi-eret spytkirteldysfunktion hos patienter med primært SS (22).

De resterende acinuscellers funktion synes imidlertid intakt, idet de er i stand til at danne og udskille et primært spyt med normal sammensætning på trods af den lymfocytære infiltration og de strukturelle forandringer i spytkirtelvævet. Således har sialokemiske analyser ikke vist afvigelser i amylaseaktiviteten, koncentrationen af total calcium, total protein og kalium i hel- og parotisspyt, eller i koncentrationen af prolin-rige proteiner og staterin i stimuleret parotisspyt, sammenholdt med raske kontrolpersoner (20–22). Derimod er der fundet øget proteolytisk aktivitet af matrix-metalloproteinaser rettet mod ekstracellulær matrix i læbespytkirtelvæv fra patienter med primært SS, og dette fund antages at kunne bidrage til at forklare tab af strukturel integritet, som kan medføre kvantitative og kvalitative ændringer i de muciner, som

secernerer fra disse kirtler (23, 24). Ændringer i spytets indhold af muciner kan bidrage til at forklare den fremtrædende forekomst af mundtørhedsgener hos SS-patienter, ikke mindst i de tidlige sygdomsstadier, hvor gl. submandibularis/gl. sublingualis er mere afficerede end de serøse spytkirtler (20).

Adskillige proinflammatoriske cytokiner antages at spille en central rolle ved SS, og væsentligste omfatter interleukin (IL)-6, -10, -12, -18, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  og B-cell activating factor (BAFF) (25). IL-6 er fundet korreleret til både mund- og øjentørhed (26).

#### Lymfom

Hævelser af de store spytkirtler optræder hos 25–66 % af patienterne med primært SS (27). Det er især gl. parotidea, som afficeres, og hævelsen kan enten være unilateral eller bilateral, recidiverende eller kronisk (27). Hævelsen skyldes ofte en benign lymfoepitelial læsion, men den kan undergå malign transformation. Prævalensen af malignt lymfom hos patienter med primært SS er ca. 4 % (relativ risiko  $\times 16$ ) (28). SS-patienter, som udvikler en fast, persisterende, unilateral hævelse af de store spytkirtler, bør udredes for tilstedeværelse af lymfom.

#### Konsekvenser af nedsat spytkretion

De orale symptomer og sygdomstilstande, som ses hos patienter med primært SS, er ofte følger af langvarig spytkirteldysfunktion, dvs. betinget af såvel kvantitative som kvalitative ændringer i spytkretion. Disse omfatter bl.a. xerostomi, tale-, tygge- og synkeproblemer [svelgeproblemer], smagsforstyrrelser, caries, tanderosion og orale infektioner og er ikke specifikke for SS, men kan ses ved hyposalivation af anden ætiologi, om end de ofte er mere markante ved SS (Tabel 2) (29). Tabel 3 viser behandlingsmuligheder ved orale manifestationer af Sjögrens syndrom. DMARDs (disease modifying

**Tabel 2. Observationer ved hyposalivation. Symptomer og kliniske fund ved længerevarende hyposalivation (29).**

- Tørhed i munden (xerostomi) og i svelget
- Tørhed af læber, evt. skorpedannelse eller fissurer
- Fornemmelse af tørst og hyppig væskeindtagelse
- Ubehag ved indtagelse af krydrede og syrlige fødeemner
- Tale-, tygge- og synkeproblemer [svelgeproblemer]
- Smagsforstyrrelser
- Atrofi af de filiforme papiller og fissurering af dorsum linguae
- Ømhed og brændende fornemmelse i mundslimhinden
- Plakakkumulation og gingivitis
- Ændring af den orale mikroflora (mere acidurisk)
- Mundslimhindeinfektioner, især candidose
- Angulær cheilitis
- Øget cariesaktivitet med carieslæsioner typisk langs margo gingivae samt incisalt og på cuspides
- Tanderosioner
- Protese problemer/tryksår blandt andet på grund af forringet retention
- Forstyrret søvn pga. xerostomi og polyuri (hyppig og øget væskeindtagelse)
- Halitosis
- Ømhed og hævelse af gll. parotidea og/eller gll. submandibularis
- Gastrooesophageal reflukssygdom/oesophagitis

antirheumatic drugs) som glukokortikoider, interferon-alfa, azathioprin, hydroxyklorokin, sulfasalazin, D-penicillamin, cyclosporin-A har ikke vist signifikant bedring af den orale og/eller okulære sygdomskomponent. Rituximab (Mabthera, et B-celledepleterende præparat til infusionsbehandling), testes aktuelt i en række kliniske undersøgelser og har bl.a. vist effekt på træthed og spytksekretionen.

### Orale manifestationer ved reumatoid arthritis

#### *Marginal parodontitis*

Marginal parodontitis (MP) og RA er begge kroniske inflammatoriske sygdomme. MP er karakteriseret ved inflammation i de parodontale væv og nedbrydning af tændernes parodontalligament, bindevæv og knogle. Ved begge sygdomme ses en stimulering af de inflammatoriske processer, der bl.a. indebærer syntetisering af cytokiner som IL-1 og TNF. Disse antages at være hovedansvarlige for nedbrydningen af de omtalte væv. MP og RA deler derfor flere kliniske og patogenetiske karakteristika (3, 30, 31).

Flere studier har vist en øget forekomst af MP hos patienter med RA. Det gælder for stort set alle aldersgrupper, dvs. fra unge til midaldrende (32–38). Undersøgelsesresultaterne kunne ikke forklares ud fra andre kendte risikofaktorer som mundhygiejne (plak), rygning, køn og høj alder (34,38). Et ældre studie (39) fandt dog bedre parodontale forhold hos RA-patienter. Undersøgelsen er fra Sverige, og allerede på daværende tidspunkt blev RA-patienter betragtet som parodontale risikopatienter og tilbudt et profylaktisk tandplejeprogram. RA-patienterne havde således signifikant mindre plak og tandsten end kontrolpersonerne, som kunne forklare den bedre parodontale tilstand (39). En stor populationsbaseret undersøgelse (US National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III; 1988–1994) viste, at RA-patienter havde en trefold øget risiko for at være helt tandløse og en tofold øget risiko for at have MP (40).

Baggrunden for sammenhængen mellem MP og RA er fortsat uafklaret, men der kan være bakterielle, inflammatoriske og genetiske fællestræk ved de to sygdomme. *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), en veldokumenteret parodontal patogen bakterie, besidder et enzym,

der kan omdanne arginin i de parodontale bindevæv til citrullinin (41). Citrullinin fremkalder et immunrespons og øger forekomsten af autoantistoffer mod citrullinin (anti-CCP) (42). Anti-CCP er mere specifik (98 % specificitet) for RA end reumafaktorer (43) og er fundet korreleret med forekomsten af antistoffer mod P.g. hos RA-patienter (44). Anti-CCP er ligeledes fundet hos enkelte patienter med aggressiv parodontitis, som ikke har RA (33). Antistoffer mod P.g., *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica* og *Tannerella forsythia* er også fundet i signifikant højere niveauer i serum fra patienter med RA end hos kontrolpersoner (45).

Da MP og RA er kroniske inflammatoriske sygdomme, er det indlysende, at cytokiner og andre inflammationsmediatorer spiller en central rolle i patogenesen (46–52). Det er dog fortsat uklart, hvor store lighederne er i de immunologiske parametre målt på proteinniveau, dvs. den mængde, der cirkulerer i blodbanen (53–56), og på genniveau, dvs. ændringer i genkompositionen og aktiviteten af de gener, der koder for inflammationsmediatorerne (57–59). Med tanke på den vellykkede biologiske behandling af RA kunne man forestille sig en lignende behandling af aggressiv MP, fx med udgangspunkt i en hæmning af de katabolske dele af inflammationsprocesserne. Det er således vist, at RA-patienter i behandling med biologiske præparater, der hæmmer proinflammatoriske cytokiner som TNF og IL-1, responderer med lindring i symptomer, nedsat knogledestruktion og normaliserede niveauer af flere inflammationsmediatorer, men også at der er en øget risiko for bakterielle infektioner og tuberkulose (60). RA-patienter i anti-TNF- $\alpha$ -behandling har således mere gingival blødning, men den øgede gingivale inflammation er ikke fundet associeret med tilsvarende mere klinisk fæstetab eller øgede poche-mål (61). Andre har dog vist, at gingival blødning, klinisk fæstetab og gingivalvæskens niveau af TNF- $\alpha$  var lavere hos RA-patienter i anti-TNF- $\alpha$ -behandling end hos RA-patienter, som ikke var i anti-TNF- $\alpha$ -behandling, og raske kontrolpersoner (62). Disse undersøgelser peger i retning af, at en hæmning af proinflammatoriske cytokiner kan vise sig at have en gunstig effekt på parodontiet, men antallet af undersøgelser er endnu for få til at bekræfte eller afkræfte, om

Tabel 3. Behandlingstiltag ved den orale komponent af Sjögrens syndrom (29).

- Patientinformation om diagnosen Sjögrens syndrom
- Regelmæssig kontrol hos tandlæge (ca. hver 3. måned)
- Instruktion i opretholdelse af grundig mundhygiejne
- Caries- og evt. parodontalbehandling
- Kostvejledning (undgå overdreven indtagelse af sukker- og syreholdige fødeemner/drikke)
- Fluorbehandling (tandpasta, gel eller tyggegummi)
- Instruktion i protesehygiejne samt protesekontrol og -korrektion
- Mastikatorisk og gustatorisk stimulation af spytksekretionen: sukkerfrit tyggegummi og/eller sukkerfri pastiller
- Farmakologisk stimulation af spytksekretionen: tablet Salagen (pilocarpin, et parasympatiko-mimetikum); dosis 5 mg x 3. I Danmark kan individuel eller generel udleveringstilladelse for Salagen ansøges i Lægemiddelstyrelsen.
- Tablet Bromhexin/Bisolvon (24 mg x 3): primært effekt på øjentørhed, mens effekt på den orale komponent usikker
- Lindring af mundtørhedssymptomer: spyterstatningsmidler (spray, gel eller mundskyl)
- Hyppig væskeindtagelse
- Ved oral candidose: behandling med lokal antimykotikum, evt. systemisk behandling
- Ved spytkirtelhævelser: antibiotika ved mistanke om infektion; ved persisterende, fast og unilateral hævelse henvisning til øre-næsehals-læge eller reumatolog

MP er blandt de uønskede bakterielle infektioner. Mundhygiejneinstruktion efterfulgt af depuration og rodafglatning reducerer kliniske tegn og symptomer på aktiv RA (63) samt alle kliniske parodontale parametre i forhold til RA-patienter, som ikke modtog parodontalbehandling (63,64).

#### *Xerostomi og hyposalivation*

Forekomsten af sekundært SS ved RA er ca. 30 % (65). En undersøgelse af 636 patienter med RA (heraf mindst 7 % med sekundært SS) viste, at 50 % havde mundtørhedssymptomer, og ca. 17 % havde nedsat ustimuleret helspytsekretion (66). Histologisk er der fundet inflammatoriske forandringer i form af lymfocytinfiltrationer i de læbespytkirtler hos patienter med RA i lighed med dem, der ses ved SS (67). Det er også vist, at patienter med RA har signifikant lavere stimuleret spytsekretion fra gl. submandibularis i forhold til raske kontrolpersoner, hvorimod sekretionen fra gl. parotidea var normal (68). Koncentrationen af prolinrige proteiner og staterin i spyt fra gl. submandibularis er vist at være lavere hos RA-patienter med symptomer på mundtørhed end hos RA-patienter uden disse symptomer og raske kontrolpersoner (68).

#### English summary

*Pedersen AML, Poulsen A.*

#### **Oral manifestations at Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis**

Nor Tannlegeforen Tid. 2012; 122: 122–8.

Sjögren's syndrome (SS) and rheumatoid arthritis (RA) are the most common chronic, systemic, inflammatory autoimmune connective tissue disorders. They share several clinical and pathogenetic characteristics and both affect the oral cavity. SS is characterised by lymphocytic infiltration of the exocrine glands, in particular the lacrimal and salivary glands, leading to glandular hypofunction and symptoms of oral and ocular dryness. Impaired saliva secretion increases the risk of oral diseases like caries and candidal infections. SS may occur on its own (primary SS) or in association with another inflammatory connective tissue disease, most frequently RA (termed secondary SS). RA is characterised by inflammation of the synovium (synovitis), leading to destruction of articular cartilage and bone, atrophy of muscles, osteoporosis and joint deformities. Several studies have shown that periodontal disease is more prevalent in patients with RA than in the general population. The mechanisms behind the association between RA and periodontitis are not yet clarified, but may be related to mutual bacterial, inflammatory and genetic factors.

#### Referencer

1. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005; 366: 321–31.
2. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU et al. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1986; 61: 19–21.
3. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G et al. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998; 27 (Suppl 1): S18–24.
4. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed

by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 554–8.

5. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N et al. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974; 37: 217–29.
6. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment and a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum*. 1984; 27: 147–56.
7. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 869–77.
8. Pedersen AM, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: oral aspects on pathogenesis, diagnostic criteria, clinical features and approaches for therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1415–36.
9. Jonsson R, Kroneld U, Bäckman K et al. Progression of sialadenitis in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 578–81.
10. Andoh Y, Shimura S, Sawai T et al. Morphometric analysis of airways in Sjögren's syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148: 1358–62.
11. Humphreys-Beher MG, Brayer J, Yamachika S et al. An alternative perspective to the immune response in autoimmune exocrinopathy: induction of functional quiescence rather than destructive autoaggression. *Scand J Immunol*. 1999; 49: 7–10.
12. Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J et al. Innervation pattern and Ca<sup>2+</sup> signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). *J Oral Pathol Med*. 2000; 29:97–109.
13. Bacman S, Sterin-Borda L, Camusso JJ et al. Circulating antibodies against rat parotid gland M3 muscarinic receptors in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 1996; 104: 454–9.
14. Robinson CP, Brayer J, Yamachika S et al. Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic Ig $\mu$  null mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 7538–43.
15. Tengnér P, Halse AK, Haga HJ et al. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 2238–48.
16. Speight PM, Kaul A, Melsom RD. Measurement of whole unstimulated salivary flow in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51: 499–502.
17. Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome (pSS): subjective symptoms and salivary findings. *J Oral Pathol Med*. 1999; 28:303–11.
18. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55: 116–21.
19. Singer NG, Tomanova-Soltys I, Lowe R. Sjögren's syndrome in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2008; 10: 147–55.
20. Kalk WW, Vissink A, Stegenga B et al. Sialometry and sialochemistry: a non-invasive approach for diagnosing Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 137–44.
21. Pedersen AM, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *BMC Clin Pathol*. 2005; 1: 4.
22. Pedersen AM, Reibel J, Nordgarden H et al. Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. *Oral Dis*. 1999; 5:128–38.
23. Goicovich E, Molina C, Pérez P et al. Enhanced degradation of proteins of the basal lamina and stroma by matrix metalloproteinases from the salivary glands of Sjögren's syndrome patients: correlation with reduced structural integrity of acini and ducts. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2573–84.

24. Asatsuma M, Ito S, Watanabe M et al. Increase in the ratio of matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in saliva from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Chim Acta*. 2004; 345:99–104.
25. Roescher N, Tak PP, Illei GG. Cytokines in Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2009; 15: 519–26.
26. Boras VV, Cikes N, Lukac J et al. The significance of salivary and serum interleukin 6 and basic fibroblast growth factor levels in patients with Sjögren's syndrome. *Coll Antropol*. 2004; 28 (Suppl 2): S305–9.
27. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 1999; 32: 843–60.
28. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 796–803.
29. Pedersen AML, Nauntofte B. The salivary component of primary Sjögren's syndrome: diagnosis, clinical features and management. In: Columbus F (ed.): *Arthritis Research*. Nova Science Publishers, Inc., New York; 2005; p10 5–46.
30. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 761–72.
31. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine*. 2010; 77: 537–41.
32. Miranda LA, Fischer RG, Sztajn bok FR et al. Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Periodontol*. 2003; 30:969–74.
33. Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and reumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2006; 77: 280–8.
34. Kässer UR, Gleissner C, Dehne F et al. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:2248–51.
35. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC et al. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol*. 2000; 27: 267–72.
36. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC et al. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2001; 72: 779–87.
37. Pischon N, Pischon T, Kröger J et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*. 2008; 79: 979–86.
38. Dissick A, Redman RS, Jones M et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol*. 2010; 81: 223–30.
39. Sjöström L, Laurell L, Hugoson A et al. Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1989; 17:234–36.
40. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol*. 2008; 35: 70–6.
41. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ et al. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004; 28: 311–8.
42. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1998; 101: 273–81.
43. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 155–63.
44. Miklos TR, Payne JB, Reinhardt RA et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol*. 2009; 9: 38–42.
45. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F et al. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *Med Gen Med*. 2005; 7: 2.
46. Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtzen K. Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. *J Periodontol*. 1993; 64: 1013–22.
47. Havemose-Poulsen A, Holmstrup P. Factors affecting IL-1-mediated collagen metabolism by fibroblasts and the pathogenesis of periodontal disease: a review of the literature. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997; 8: 217–36.
48. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2003; 74: 391–401.
49. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*. 1996; 14: 397–440.
50. Bingham CO 3rd. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *J Rheumatol Suppl*. 2002; 65: 3–9.
51. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003; 423:3 56–61.
52. Dayer JM. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to treating rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18: 31–45.
53. Havemose-Poulsen A, Sørensen LK, Stoltze K et al. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2005; 76: 2276–85.
54. Sørensen LK, Havemose-Poulsen A, Bendtzen K et al. Aggressive periodontitis and chronic arthritis: blood mononuclear cell gene expression and plasma protein levels of cytokines and cytokine inhibitors. *J Periodontol*. 2009; 80: 282–9.
55. Nilsson M, Kopp S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2008; 79: 1689–96.
56. Kobayashi T, Murasawa A, Komatsu Y et al. Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J Periodontol*. 2010; 81: 650–7.
57. Havemose-Poulsen A, Sørensen LK, Bendtzen K et al. Polymorphisms within the IL-1 gene cluster: effect on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2007; 78: 475–92.
58. Sørensen LK, Havemose-Poulsen A, Sønder SU et al. Blood cell gene expression profiling in subjects with aggressive periodontitis and chronic arthritis. *J Periodontol*. 2008; 79: 477–85.
59. Kobayashi T, Murasawa A, Ito S et al. Cytokine gene polymorphisms associated with rheumatoid arthritis and periodontitis in Japanese adults. *J Periodontol*. 2009; 80: 792–9.
60. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 976–86.
61. Pers J-O, Saraux A, Pierre R et al. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2008; 79:1 645–51.
62. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2009; 80: 1414–20.
63. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol*. 2009; 80: 535–40.
64. Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB Jr. et al. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J*. 2009; 20: 355–64.

65. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN et al. Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1987; 14: 1098–103.
66. Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL et al. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58: 415–22.
67. Markkanen SO, Syrjänen SM, Lappalainen R et al. Assessment of labial salivary gland changes in patients with rheumatoid arthritis by subjective and quantitative methods. *Appl Pathol.* 1989; 7: 233–40.
68. Jensen JL, Uhlig T, Kvien TK et al. Characteristics of rheumatoid arthritis patients with self-reported sicca symptoms: evaluation of medical, salivary and oral parameters. *Oral Dis.* 1997; 3: 254–61.

*Adresse: Anne Marie Lyng Pedersen, Fagområdet Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi Et Anatomi, Odontologisk Institut, Nørre Allé 20, 2200 København N. E-post: amlp@sund.ku.dk*

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.

Pedersen AML, Poulsen AH. Orale manifestasjoner ved Sjögrens syndrom og reumatoid artritt. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2012; 122: 122-8.