

Svensk Förening för Patologi			
KVAST-dokument för salivkörtelbiopsier vid utredning av Sjögrens syndrom			Dokument nr Ö 3
Framtagen av ÖNH-gruppen/S Lindskog	Utgåva Version 1.0	Fastställt 2008-05-22	Sida 1 (9)

Innehållsförteckning

Inledning, klinik	Sid 1
Provtagningsanvisningar	Sid 2
Anamnesinformation	Sid 3
Utskrifningsanvisningar	Sid 3
Analyser	Sid 3
Information i utlåtandet	Sid 5
Exempel på svarsmall	Sid 7
SNOMED-koder	Sid 8
Kvalitetsindikatorer	Sid 8
Medlemmar i ÖNH-KVAST	Sid 8
Referenser	Sid 8
Bilder	Separat

Inledning¹

Termen Sjögrens syndrom (SS) omfattar en heterogen grupp patienter med en gemensam sjukdomsbild i form av torra ögon och torr mun. För förståelsen av SS är det viktigt att inse att det är ett *syndrom* och inte en enhetlig sjukdom. SS är ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd som drabbar exokrina körtlar, främst tår- och salivkörtlar. Ektopisk bildning av lymfoid vävnad är karakteristiskt och typiskt är förekomst av olika autoantikroppar, i synnerhet SSA- och SSB-antikroppar. Referens 1, 2 och 3 innehåller uppdaterade översikter av etiologi, patogenes, diagnostik och behandling vid SS.

Primärt SS karaktäriseras av siccasymptom, nedsatt funktion av tår- och salivkörtlar, från ögon och mun med lymfocytinfiltrat i de exokrina körtlarna hos patienter som saknar en annan samtidig inflammatorisk systemsjukdom. Dessa patienter har oftare svullna spottkörtlar, oftare extraglandulära symptom och högre frekvens av SSA-antikroppar i serum.

Sekundärt SS är benämningen på subjektivt och objektivt torra ögon och mun hos patienter som redan har en annan inflammatorisk systemsjukdom, vanligen reumatoid artrit (RA), men även systemisk lupus erythematosus (SLE), mixed connective tissue disease och andra kan förekomma. Hos en typisk grupp av patienter med RA föreligger symptom på torrhet i ögon eller mun och nedsatt tårflöde hos ungefär 1/3 av patienterna, ca 20 % har nedsatt salivflöde medan mindre än 10 % uppfyller kriterierna för SS. I en sådan patientgrupp är svullna spottkörtlar, extraglandulära symptom och SSA-antikroppar ovanliga.

Patienter med SS har en ökad risk att utveckla non-Hodgkin lymfom, vilket drabbar kring 5 % av patienterna. Lymfom associerade med SS är nästan uteslutande av B-

cellsursprung och utvecklas vanligen i spottkörtlarna eller mukosa-associerad lymfoid vävnad (MALT-lymfom), men även i lymfknotor eller benmärgen. Lymfomen är vanligen lågmaligna av marginal zone-typ, men kan övergå i storcelliga högmaligna B-cells lymfom. Aktiv sjukdom tycks utgöra en riskfaktor för utveckling av lymfom.

Eftersom ingen enskild sjukdomsyftning, laboratoriefynd eller histopatologisk förändring är specifik för SS, uppstår svårigheter vid diagnostik, klassifikation och avgränsning från andra inflammatoriska systemsjukdomar, främst SLE. Ett stort antal förslag till klassifikationskriterier har publicerats. De patientgrupper som får diagnosen SS varierar sinsemellan kraftigt beroende på vilket kriteriesystem som använts. Den senaste kriterieuppsättningen, vilken vunnit betydligt vidare acceptans än tidigare förslag, är de reviderade europeiska kriterierna från 2002⁴, och är de som rekommenderas till användning i Sverige.

Diagnostiken vid SS måste i avsaknad av specifika fynd baseras på en sammanvägning av symtom, påvisad nedsatt körtelfunktion, påvisade immunologiska fenomen och ibland ta stöd av biopsiresultat. För praktiskt kliniskt bruk tas biopsier av accessoriska spottkörtlar på underläppens insida (Fig. 1-4). Lymfocytinfiltraten i läppsalivkörtlarna graderas enligt olika poängsystem. Ofta använda är de enligt Chisholm och Mason⁷ respektive Greenspan et al^{8,9}. Enligt dessa stöds diagnosen SS vid Chisholm-Mason score III och IV, eller Greenspan score >1 (se tabell under **Analyser**). Enligt de reviderade europeiska kriterierna från 2002⁴ accepteras dessa kriterier som förenliga med SS. Graden av lymfocytinfiltrat är emellertid inte direkt relaterade till den nedsatta funktionen i spottkörteln, och de fokala lymfocytinfiltraten är inte heller patognomona för SS.

Lymfocytinfiltrat i salivkörtlar kan även ses vid lymfom, sarkoidos, graft-versus-host disease, njursjukdom och AIDS, och även vid SLE, mixed connective tissue disease (MCTD) samt myastenia gravis med normalt fungerande körtlar. Biopsi från läppsalivkörtel kan alltså inte användas för att i tveksamma fall differentiera mellan olika inflammatoriska/granulomatösa systemsjukdomar.

Anvisningar för provtagarens hantering av provet

- Biopsi skall tas från kliniskt frisk slemhinna i underläppen (Fig. 1).
- Minst 5 st körtlar skall fridissekteras från bindväven (Fig. 2–4). Den sammanlagda snittytan i mikroskopet får inte understiga 4 mm² för något av graderingssystemen nedan. Understiger snittytan 4 mm² är endast kvalitativ histopatologisk bedömning tillförlitlig.
- De strukturer som dissektionen omfattar skall transporteras i provbehållare med tillräcklig mängd formalin.

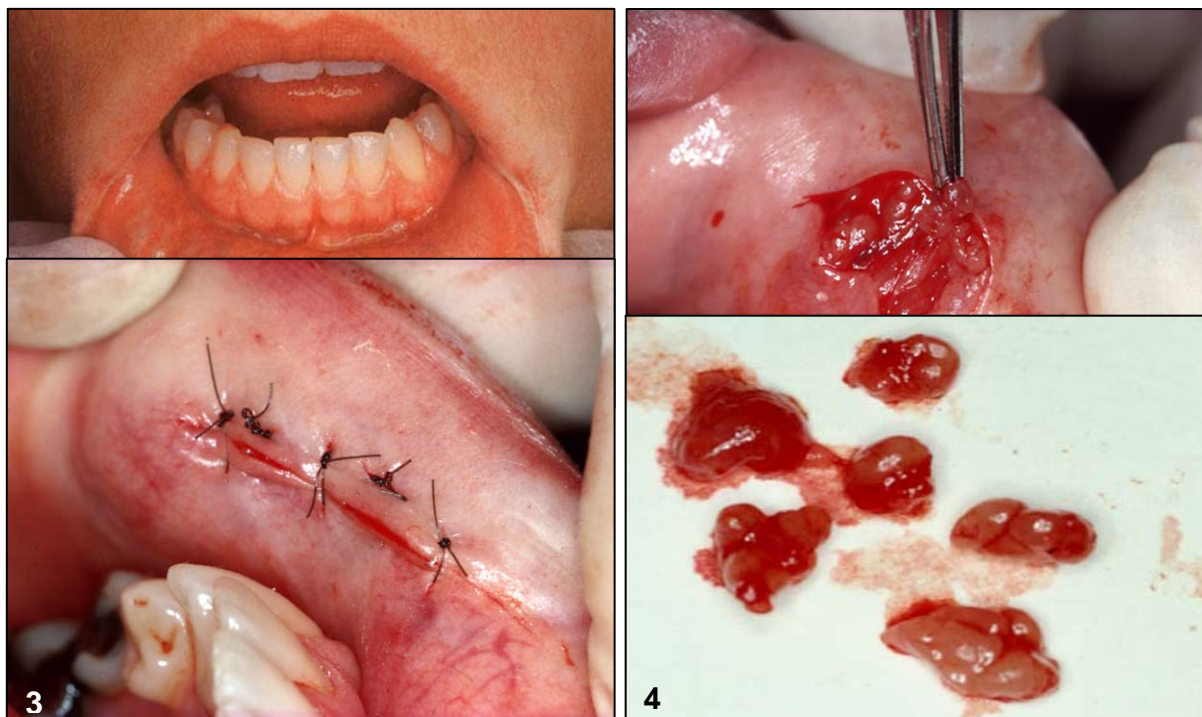


Fig. 1 Biopsier för SS-utredning skall tas från kliniskt frisk slemhinna i underläppen. Fig. 2-4 Ett snitt läggs horisontellt, ca 3 cm långt och minst 5 accessoriska salivkörtlar fridissekeras trubbigt.

Anamnestisk remissinformation

Förutom personuppgifter och anamnestiska uppgifter skall biopsins lokalisation/omfattning och önskad undersökning anges (Sjögrenutredning). Är materialet otillräckligt kan endast kvalitativ histopatologisk bedömning att göras. Relevanta tidigare laboratoriefynd (ex. salivproduktion i vila och efter stimulering, Schirmers test, break up tid, Rose-Bengal, SS-A, SS-B, ANA, RF, Anti-CCP, spottkörtelscintigrafi), tidigare diagnostiserade sjukdomar (RA, etc.), statusfynd och fynd i samband med provtagningen anges i remissen.

Utskärningsanvisningar

Antalet vävnadsstycken räknas och mäts. Allt material bäddas i en kloss.

Analyser

Preparatet snittas och färgas med hematoxylin-eosin, PAS och enligt van Gieson. Glas kan också färgas immunohistokemiskt (ej för immunofluorescens) för påvisande av IgG, IgM och IgA enligt de Wilde et al⁵. Undersökning av flera snittnivåer genom körtlarna rekommenderas eftersom tillförlitligheten ökar (>60%) om multipla nivåer utvärderas⁶.

Kvalitativa patologiska förändringar beskrivs med avseende på atrofi av spottkörtelacini, grad av fibros, förekomst av epimyoepteliala cellöar, förekomst av fettväv som ersatt salivkörtelacini (åldersförändring) och fokal lymfocytär

inflammation. Om materialets omfattning tillåter kvantifieras den fokala lymfocytära inflammationen enligt Greenspan et al^{8,9,11} (se tabell nedan).

Gradering av fokala lymfocytinfiltrat med antal överstigande 50 celler i biopsier från underläpp med accessoriska salivkörtlar.

Chisholm-Mason score	Greenspan score
0 Inga lymfocyter	0 Inga lymfocyter
I Lätt lymfocytinfiltrat	
II Måttligt lymfocytinfiltrat, mindre än ett focus/4 mm ²	
III* Ett focus/4 mm ²	1 Ett focus/4 mm ²
IV* Mer än ett focus/4 mm ²	2* Två foci/4 mm ²
	3* Tre foci/4 mm ²
	4* Fyra foci/4 mm ²
	...
	10* Tio foci/4 mm ²
	12* Konfluerande lymfocytinfiltrat

Focus = en ansamling av 50 eller fler lymfocyter och plasmaceller. Det är viktigt att så många läppspottkörtlar extirperas att en sammanlagd snittyta på minst 4 mm² vävnad erhålls. Minst 5 st anses tillräckligt.

**Förenligt med SS enligt respektive originalartikel.*

Discriminant score (DS) enligt de Wilde et al^{5,10} är inte en validerad metod och ingår inte i de reviderade europeiska kriterierna från 2002⁴. Emellertid uppvisar inte sällan biopsimaterialet endast atrofierade acini med fibros och rester av gångsystemet utan lymfocytära infiltrat. Metoden kan då vara av värde för att fånga upp resttillstånd efter aktiva stadier av sjukdomen. Även tidiga stadier innan lymfocytinfiltrat ansamlas sägs enligt originalreferensen fångas upp med denna metod. Graderingen grundar sig på kvantifiering och bedömning av fördelningen av IgA och IgG/IgM positiva plasmaceller per 4 mm² accessorisk spottkörtelvävnad enligt formeln DS (Discriminant Score) = (0.062 x % IgA) – (0.088 x % IgG) – 4.387. DS < - 2,0 antyder tidigt stadium av fokal lymfocytär sialadenit eller resttillstånd efter aktivt stadium av SS. DS-beräkning kan förenklas till univariat analys där IgA⁺ plasmaceller <70% stödjer diagnosen SS. Interstitiell diffus förekomst av IgG⁺ plasmaceller kan ses vid resttillstånd där acini atrofierat och ersatts av bindväv.

Som standardmetod rekommenderas focusberäkning enligt Greenspan, men vid oklara fall (score 1-2, fibros, atrofi) rekommenderas komplettering med plasmacellstypning och DS-beräkning enligt de Wilde.

Information i remissens svarsdel

Makroskopisk beskrivning

Biopsins omfattning (antal körtlar och lobar av accessorisk spottkörtelvävnad) samt om den sammanlagda snittarean över- eller understigar 4 mm². Övrigt (t.ex. väsentliga bifynd, söndertrasningar och annat som begränsar möjligheterna till adekvat undersökning).

Mikroskopiutlåtande

- Grad av fokal kronisk lymfocytär inflammation som enligt Greenspan^{7,8} (se tabell ovan).
- Grad av atrofi av spottkörtelacini som bedöms på skalan ingen, lätt (upp till hälften av acini har atrofierat), måttlig (mer än hälften av acini har atrofierat) och total (endast utförsgångar kvarstår). Förekomst av myoepiteliala cellöar anges.
- Grad av fibros i samband med atrofi av spottkörtelacini som bedöms på skalan ingen, lätt (upp till hälften av acini har ersatts med fibrös bindväv), måttlig (mer än hälften av acini har ersatts med fibrös bindväv) och total (endast utförsgångar kvarstår i en fibrös bindväv).
- Förekomst av fettväv som ersatt salivkörtelacini är åldersförändring och inte ett tecken som stödjer diagnosen Sjögrens syndrom.
- Kom ihåg att patienter med Sjögrens syndrom löper en förhöjd risk att utveckla MALT-lymfom och B-cellslymfom. Dessa kan ibland dyka upp i accessoriska spottkörtlar.

Rekommendationer för utformning av utlåtandet och diagnostexten

Biopsins omfattar X accessoriska salivkörtlar med en sammanlagd snittyta över/understigande 4 mm². Antalet och/eller snittytan över/understiger gränsen för det som krävs för att göra kvantitativ analys. Hela materialet har bäddats, snittats och färgats med htx-e, PAS och för påvisande av IgG, IgM och IgA. (På grund av materialets begränsade omfattning är en kvantitativ analys inte tillförlitlig.)

Körtelparenkymet uppvisar generellt ingen/lätt/måttlig/total atrofi med åtföljande ingen/lätt/måttlig/total fibros. Epimyoepiteliala cellöar ses i ingen/ringa/riklig omfattning. Ingen/lätt/måttlig/total fettinlagring förenlig med patientens ålder ses. Förekomst av fettväv som ersatt salivkörtelacini är åldersförändring och inte ett tecken som stödjer diagnosen Sjögrens syndrom. PAS-färgning antyder normal/nedsatt funktionalitet.

Gradering av fokal kronisk inflammation enligt Greenspan et al/Segeberg-Konttinen et al ger focus score på 1 – 12 (antal foci av lymfocyter överstigande 50 celler per 4 mm²). Antalet IgG/IgM-positiva plasmaceller är normalt/påtagligt förhöjt medan antalet IgA-positiva plasmaceller är normalt/minskat. Beräkning av discriminant score enligt de Wilde et al ger kvot över/understigande -1,19. I normal accessorisk salivkörtelvävnad saknas i det närmaste IgG-positiva plasmaceller. Däremot är normalt förekomsten av IgA-positiva plasmaceller oftast påtaglig. En relativ ökning av antalet IgG-positiva plasmaceller med ett discriminant score understigande -1,19 kan

vara ett tecken på tidig sialadenit förenlig med Sjögrens syndrom. Interstitiell diffus förekomst av IgG ses i ingen/lätt/måttlig/total omfattning.

Inga hållpunkter för neoplasia eller notera eventuella tecken på MALT-lymfom eller B-cellslymfom.

PAD: Fokal lymfocytär sialadenit
Fibros
Åldersförändring

Exempel på svarsmall

PAD nr

Antal accessoriska salivkörtlar	
Snittyta >4 mm ² (0,1)*	
Grad av atrofi av spottkörtelacini som bedöms på skalan ingen (0), lätt (upp till hälften av acini har atrofierat = 1), måttlig (mer än hälften av acini har atrofierat = 2) och total (endast utförsgångar kvarstår = 3)	
Grad av fibros i samband med atrofi av spottkörtelacini som bedöms på skalan ingen (0), lätt (upp till hälften av acini har ersatts med fibrös bindväv = 1), måttlig (mer än hälften av acini har ersatts med fibrös bindväv = 2) och total (endast utförsgångar kvarstår i en fibrös bindväv = 3)	
Förekomst av fettväv som ersatt salivkörtelacini (åldersförändring) (0,1)*	
Nedsatt funktionalitet enligt PAS (0,1)*	
Chisholm-Mason score (0 – 4)	
Greenspan score (0 – 12)	
DeWilde "discriminant score" IgA ⁺ plasmaceller <70% (0,1)*	
Topokod	T 55400
SNOMED kod	
Diagnos Fokal lymfocytär sialadenit <input type="checkbox"/> , fibros <input type="checkbox"/> , normal <input type="checkbox"/>	

* 0 = nej, 1= ja

Chisholm-Mason score	Greenspan score
0 Inga lymfocyter	0 Inga lymfocyter
I Lätt lymfocytinfiltrat	
II Måttligt lymfocytinfiltrat, mindre än ett focus/4 mm ²	
III* Ett focus/4 mm ²	1 Ett focus/4 mm ²
IV* Mer än ett focus/4 mm ²	2* Två foci/4 mm ²
	3* Tre foci/4 mm ²
	4* Fyra foci/4 mm ²
	...
	10* Tio foci/4 mm ²
	12* Konfluerande lymfocytinfiltrat

Focus = en ansamling av 50 eller fler lymfocyter. Det är viktigt att så många läppspottkörtlar extirperas att en sammanlagd snittyta på minst 4 mm² vävnad erhålls. Minst 5 st anses tillräckligt för kvantitativ analys.

** Förenligt med fokal lymfocytär sialoadenit.*

* 0 = nej, 1= ja

Administrativt

Topokod: T55400

SNOMED kod: M43000, M49000, M50000 och eventuellt D3830

Kvalitetsindikatorer föreslagna av SFP:

Antal spottkörtelbiopsier med SS-frågeställning

Andel biopsier som stödjer SS-diagnos

Andel biopsier med oklar diagnos

Andel biopsier som inte stödjer SS-diagnos

KVAST-grupp ÖNH

Robert Cameron

Avd. för patologi, Universitetssjukhuset, Lund

Robert.Cameron@skane.se

Henrik Edvardsson (sammankallande och kontaktperson)

Värmlands laboratorium för klinisk patologi och cytologi, Centralsjukhuset, Karlstad

054 61 54 76

Henrik.Edvardsson@liv.se

Göran Elmberger

Avd. för patologi & cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Goran.Elmberger@karolinska.se

Mats G. Karlsson

Avd för patologi, Universitetssjukhuset, Örebro

Mats.G.Karlsson@orebroll.se

Sven Lindskog

Avd. för patologi & cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Sven.Lindskog@ki.se

Referenser

- 1 Lindahl G, Wahren Herlenius M Sjögrens syndrom. Ur: Klareskog, Saxne, Enman (eds): Reumatologi. Studentlitteratur 2005
- 2 Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P Current issues in Sjögren's syndrome. Oral diseases 2003; 8: 130-40.
- 3 Delaeu N, Jonsson R, Koller MM Sjögren's syndrome. Eur J Oral Sci 2005; 113: 101-13.
- 4 Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61(6): 554-8.
- 5 de Wilde PCM, Kater L, Baak JPA, van Houwelingen JC, Hené RJ, Slootweg PJ A new and highly sensitive immunohistologic diagnostic criterion for Sjögren's syndrome. Arthritis Rheumatism 1989; 32: 1214-20.
- 6 Al-Hashimi I, Wright JM, Cooley CA, Nunn ME Reproducibility of biopsy grade in Sjögren's

-
- syndrome J Oral Pathol Med 2001; 30: 408-12.
- 7 Chisholm DM, Mason DK Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. J Clin Pathol 1968; 21:656-660.
 - 8 Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. Oral Surg 1974; 37: 217-29.
 - 9 Segerberg-Konttinen M, Konttinen YT, Bergroth V Focus score in the diagnosis of Sjögren's syndrome. Scan J Rheumatology Supp 1986; 61: 47-51.
 - 10 Bodeutsch C, de Wilde PCM, Kater L, van Houwelingen JC, van den Hoogen FHJ, Kruize AA, Hené RJ, van de Putte LBA, Vooijs GP Quantitative immunohistologic criteria are superior to the lymphocytic focus score criterion for the diagnosis of Sjögren's syndrome. Arthritis and Rheumatism 1992; 35: 1075-1087.
 - 11 Daniels TE Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Arthritis and Rheumatism 1984; 27: 147-156.