



# Ιστολογικές βλάβες οργάνων-στόχων σε ρευματικές παθήσεις

Σιελογόνοι αδένες

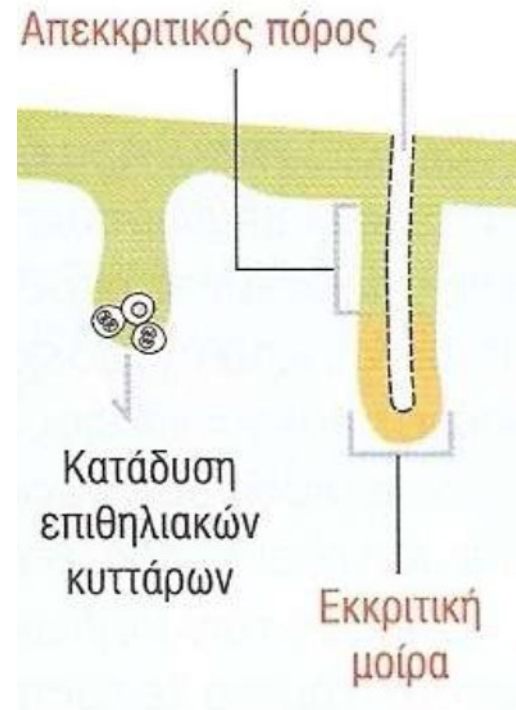
---

**Κλειώ Π. Μαυραγάνη**

Εργαστήριο Φυσιολογίας  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

13.01.2024

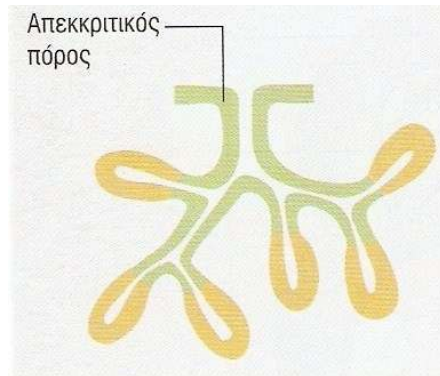
# Σιελογόνοι αδένες: οι εξωκρινείς αδένες της στοματικής κοιλότητας με κύριο ρόλο την παραγωγή σιέλου



Συνδέονται με την επιφάνεια του επιθηλίου μέσω ενός απεκκριτικού πόρου και μεταφέρουν το προϊόν της έκκρισής τους στο εξωτερικό περιβάλλον ή σε κοιλότητα του σώματος ή στον αυλό ενός κοίλου οργάνου

# Εξωκρινείς αδένες-Ταξινόμηση (1)

- Ανάλογα με τη μορφολογία του απεκκριτικού πόρου (απλοί ή διακλαδισμένοι)

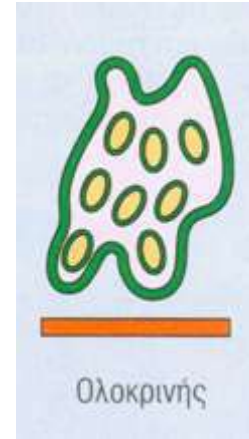


- Ανάλογα με τη μορφολογία της εκκριτικής μοίρας



# Εξωκρινείς αδένες-Ταξινόμηση (2)

- Ανάλογα με τον τύπο έκκρισης (ορώδες ή βλεννώδες υλικό)
- Ανάλογα με το μηχανισμό έκκρισης:

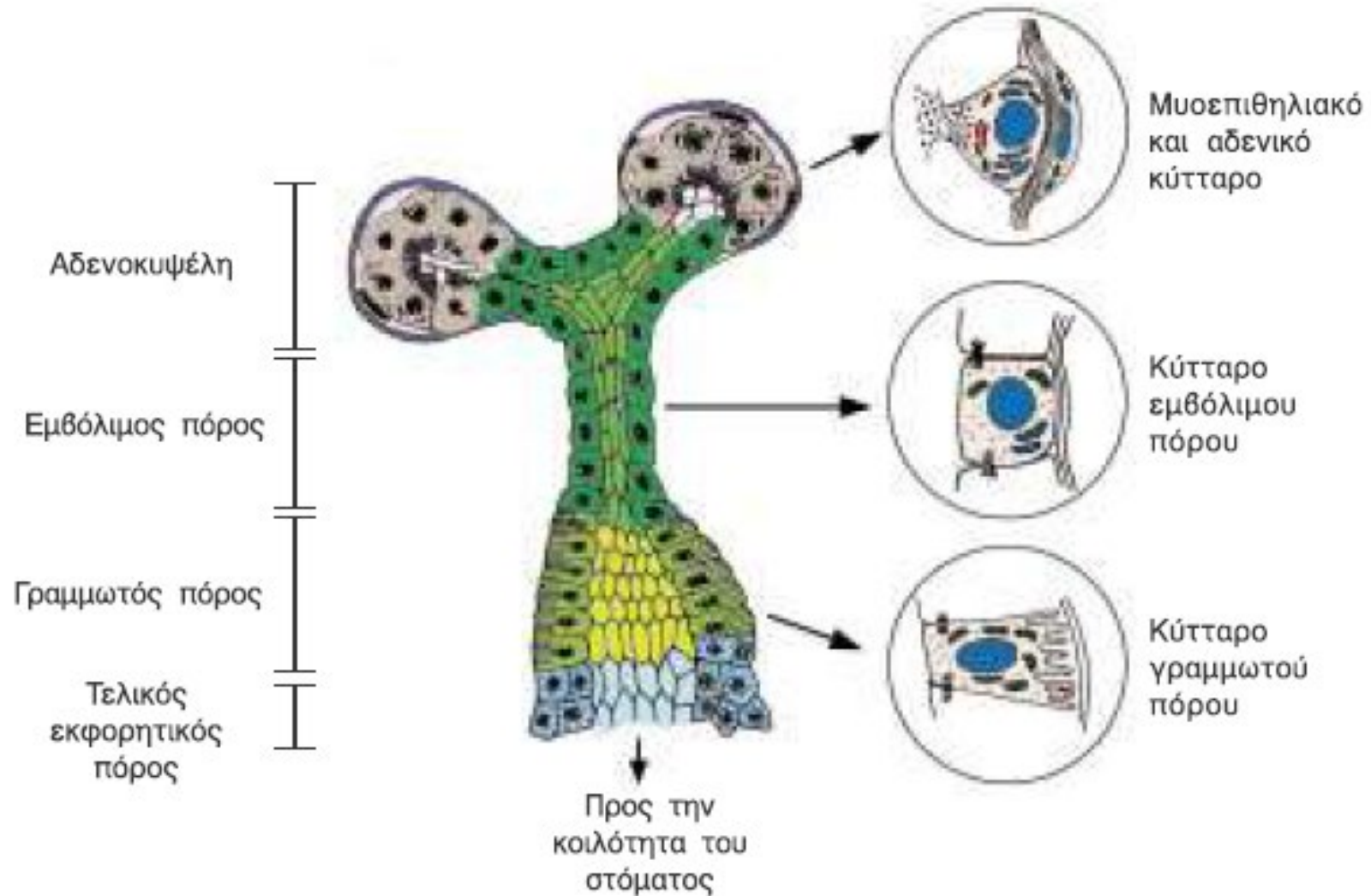


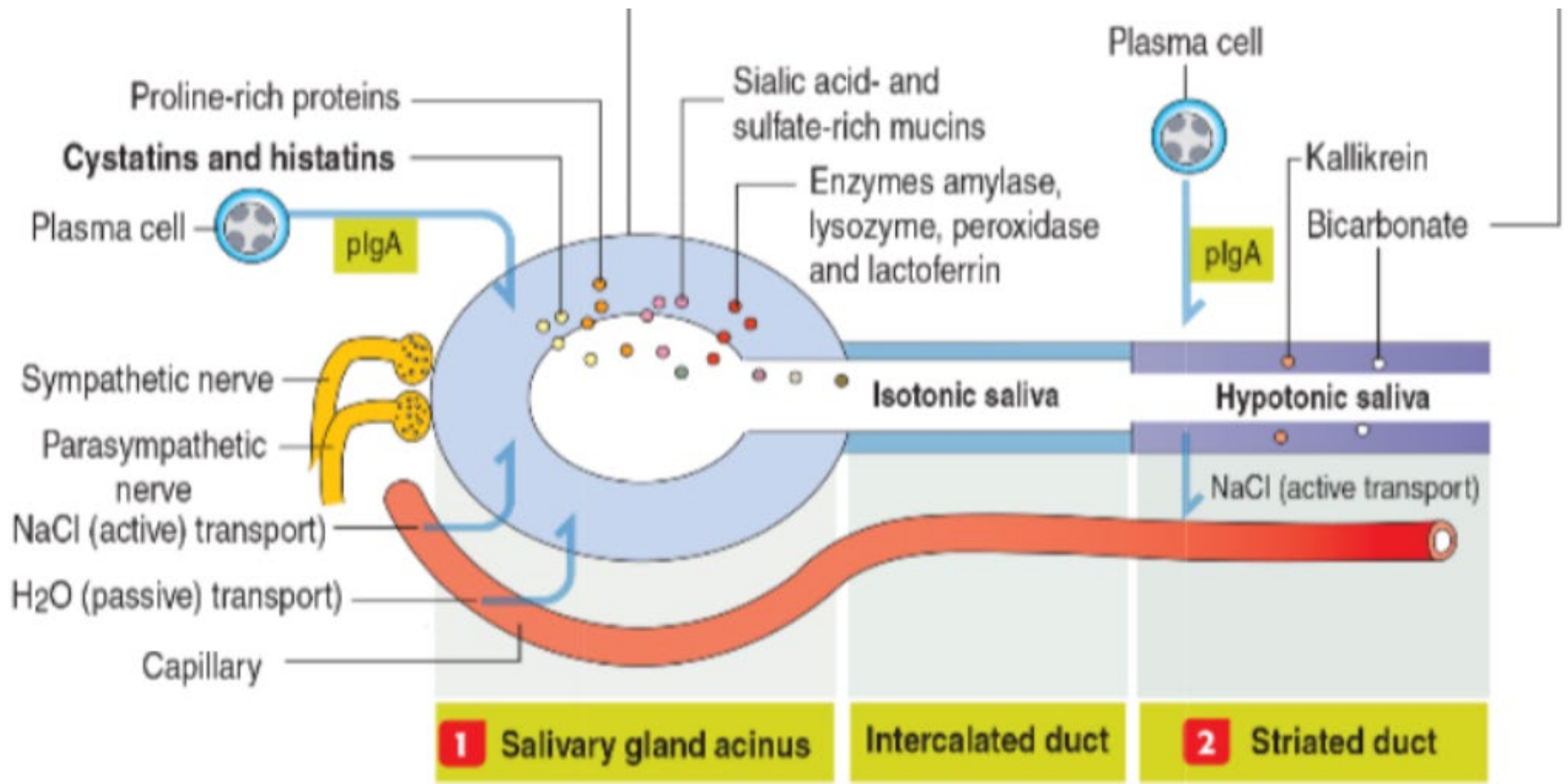
# Σιελογόνοι αδένες-Ταξινόμηση

---

- Διακλαδισμένοι σωληνοκυψελοειδείς
- Μείζονες (παρωτίδα, υπογλώσσιοι, υπογνάθιοι) και ελάσσονες (διάσπαρτοι στη στοματική κοιλότητα)

# Σιελογόνοι αδένες-Βασική δομή





# Ελάσσονες σιελογόνοι αδένες

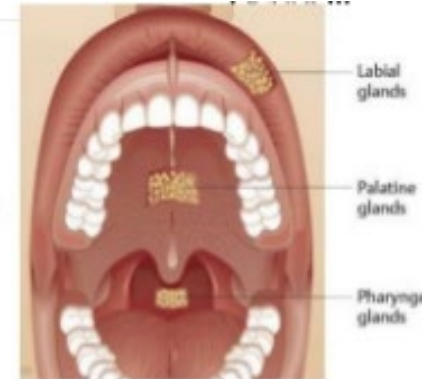
## Minor Salivary Glands

**Site:** Beneath the epith, in almost all parts of the oral cavity

**Structure:** Several small groups of secretory units opening via short ducts directly into the mouth

**Characters:** 1. Lack the distinct capsule  
2. Focal accumulation of lymphocytes around ductal walls

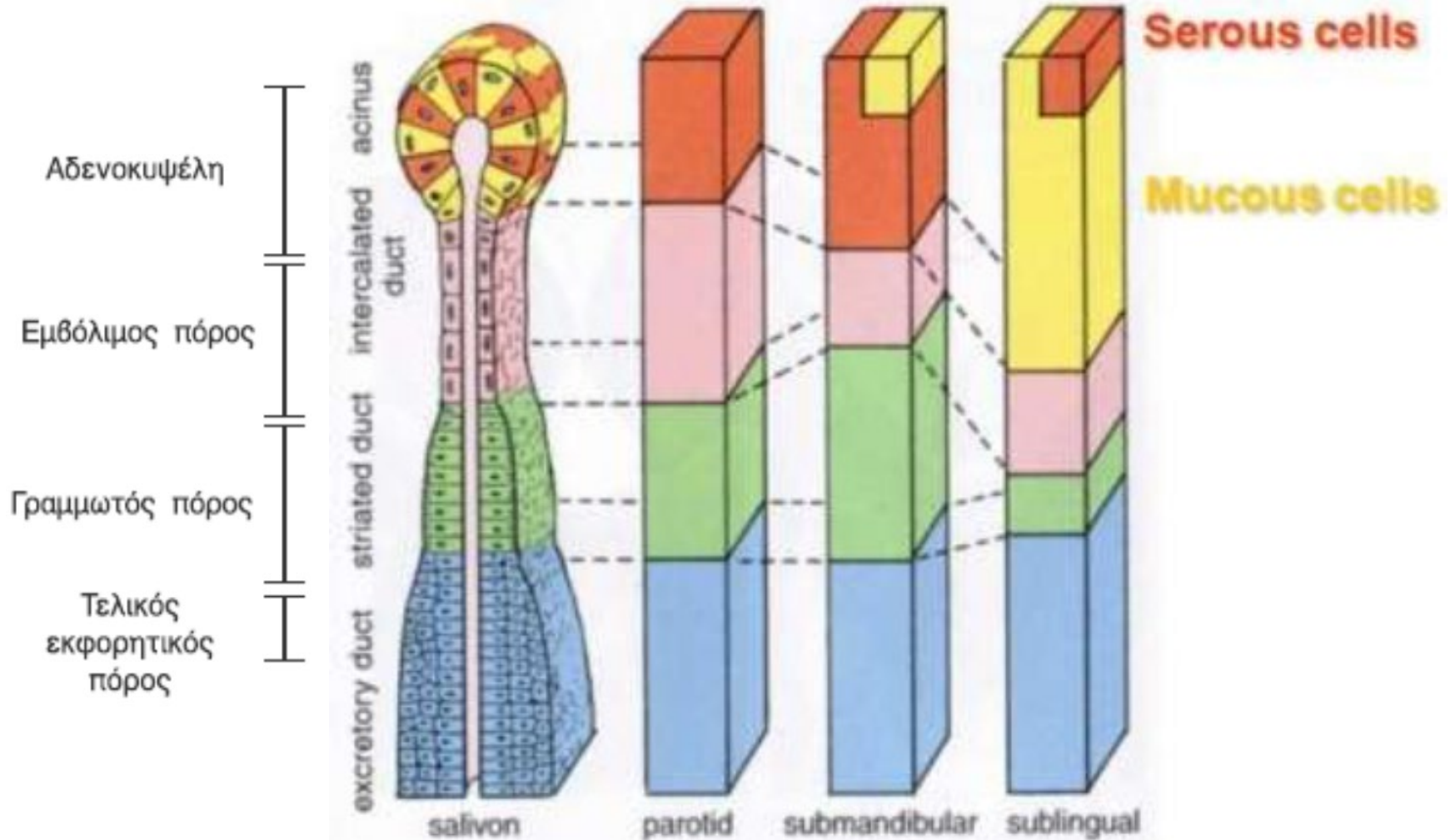
**Function:** 1. Saliva Secretion  
2. Have a role in the mouth immune surveillance



Group	Labial & Buccal	Palatine	Glosso-palatine	Lingual		
				Anterior	Posterior	
				Blandin Nuhn	Von Ebner	Weber
Site	•Lips & Cheeks	•Hard palate, Soft palate & Uvula Submucosa of <u>Postero-lateral region</u>	•Isthmus region in Glosso-palatine fold	•Near <u>Tongue apex</u>	•Between tongue <u>muscle fibers</u> •Below vallate papillae	•Lateral & Posterior to vallate papillae •Associated with the lingual tonsil)
Type	•Mixed (Mostly mucous)	•Mucous	•Mucous	•Mostly Mucous (Anterior region) •Mixed (Posterior region)	•Serous	•Mucous
Ducts	<u>Intercalated ducts</u> : variable in length  <u>Striated ducts</u> : show few cells with basal striations	Large & recognized Openings <u>open on Palatal mucosa</u>		Open on <u>tongue ventral surface</u> (near lingual frenum)	Open in <u>vallate papillae trough &amp; foliate papillae</u>	Open in <u>tongue dorsal surface</u>



# Σιελογόνοι αδένες

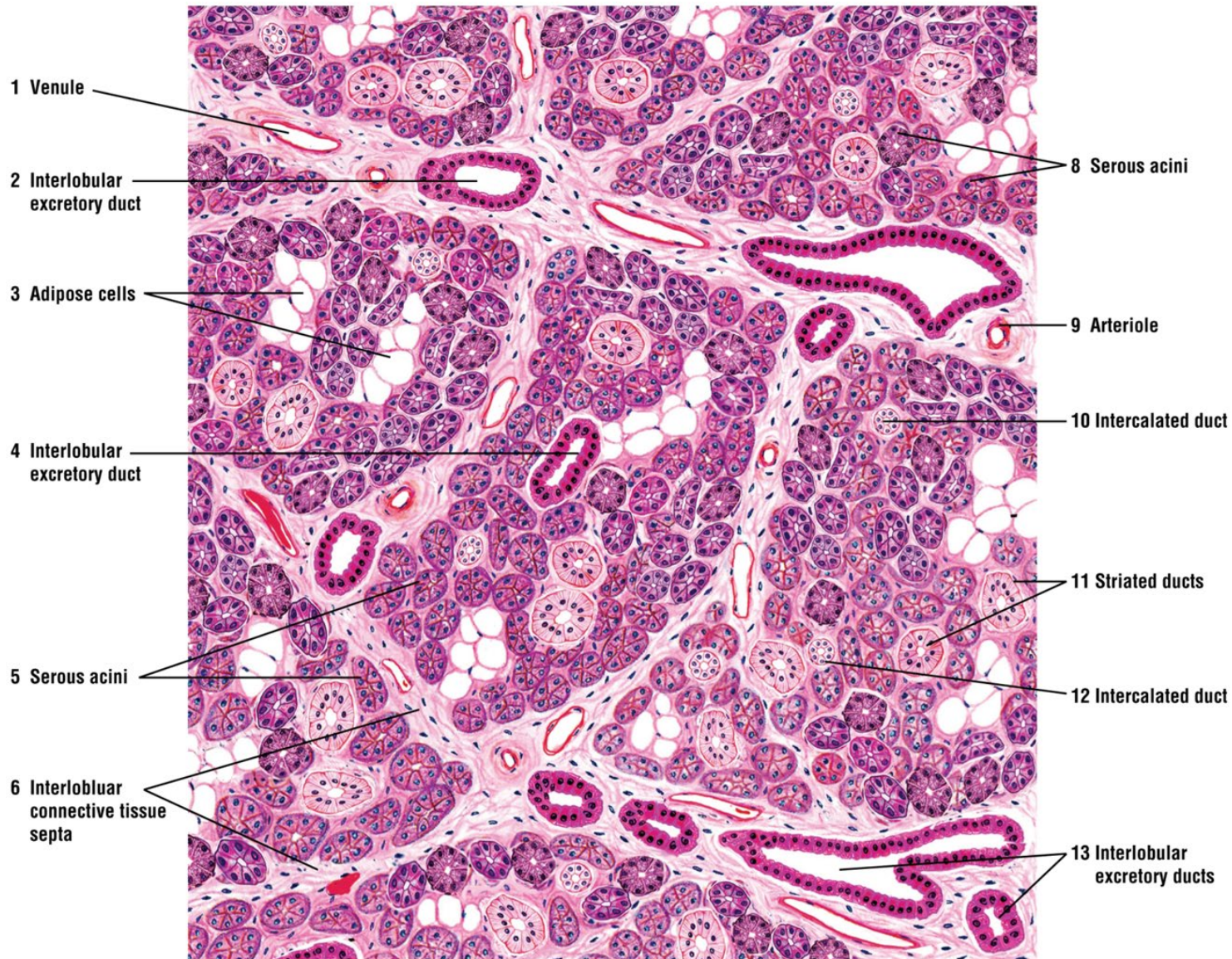


# Σίελος

---

- Φυσιολογικά 500ml/ημερησίως
- Αντιμικροβιακή δράση (IgA, λυσοζύμη, λακτοφερρίνη)
- Συμβολή στην πέψη των τροφών(αμυλάση, γλωσσική λιπάση)

# Σιελογόνοι αδένες- Ιστολογία



# Ιστοπαθολογία σιελογόνων αδένων στη ρευματολογία- Γιατί;

---

- Διάγνωση και πρόγνωση συνδρόμου Sjogren
- Διαφορική διάγνωση (άλλα αίτια σιαλαδενίτιδας που οδηγούν σε σύνδρομο ξηρότητας)

# Βιοψία ελασσόνων σιελογόνων αδένων

---

- Τομή 1-1.5 cm: εσωτερική επιφάνεια του κάτω χείλους
- Λίγες παρενέργειες
  - Αιμάτωμα
  - Λοίμωξη
  - Παισθησια <14 ημερών
  - Παρατεταμένη αιμωδία (πολύ σπάνια)



# Βιοψία παρωτίδας: σε επίμονη διόγκωση

- Ανοιχτή χειρουργική βιοψία
  - υπαισθησία, δημιουργία συριγγίου
  - κίνδυνος βλάβης προσωπικού νεύρου
- Καθοδηγούμενη από υπέρηχο

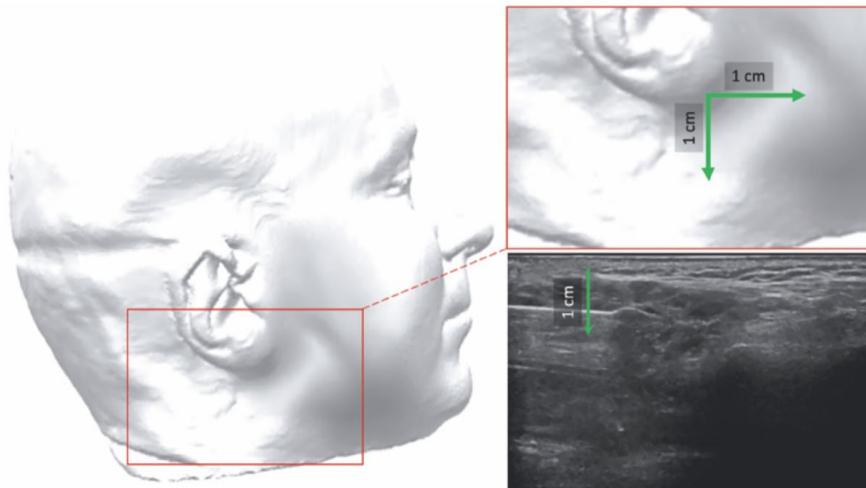
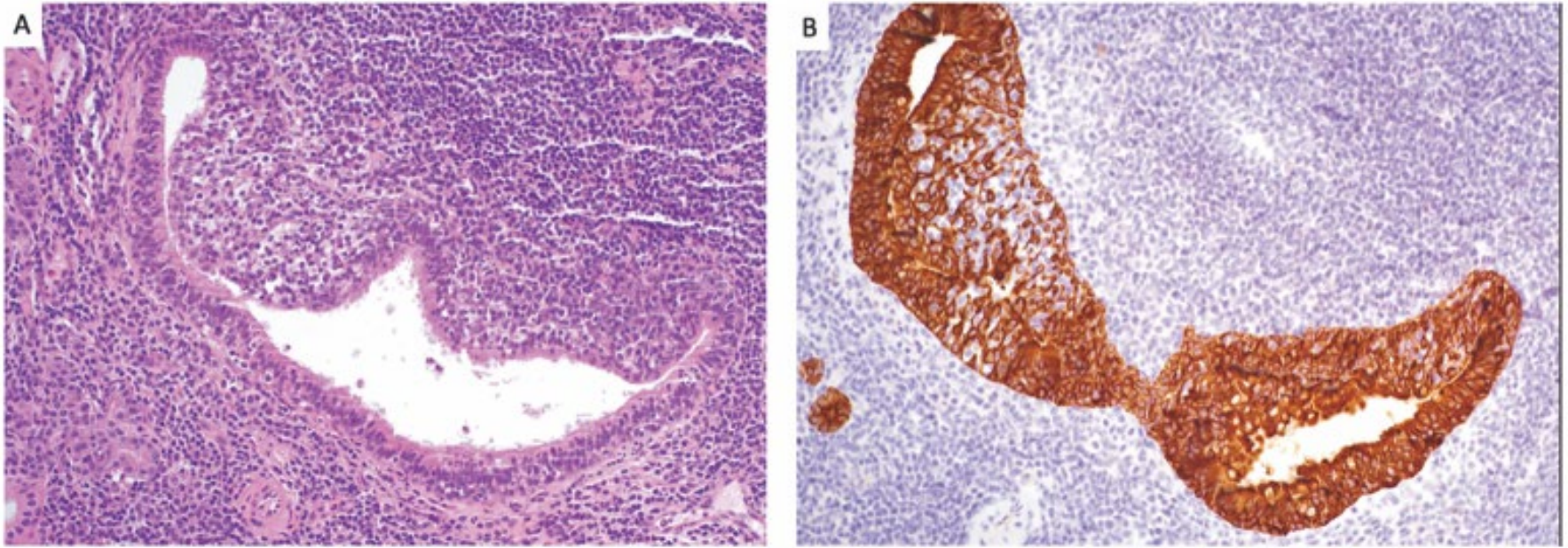


Fig. 5. 'Safety zone': Area located 1 cm anterior and 1 cm below the ear lobe, representing a safe area to perform US-guided CNB when the biopsy is performed within 1-1.5 cm from the gland surface. In this area the facial nerve is still deep in the parotid parenchyma.

# Λεμφοεπιθηλιακή βλάβη



**Fig. 6. A:** Picture showing a lymphoepithelial lesion (LEL) with hyperplasia of the ductal epithelium associated with intraepithelial lymphoid exocytosis (H&E, 200x magnification).

**B:** Immunohistochemical staining for cytokeratin AE1/AE3 highlights the epithelial proliferation.

# Αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα και σιελογόνοι αδένες

---

- **Σύνδρομο Sjogren**
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Συστηματικό σκληρόδερμα
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Αμυλοείδωση
- IgG4 σχετιζόμενη νόσος



# Κριτήρια ταξινόμησης συνδρόμου Sjogren

- American European Classification Criteria

- Ocular Symptoms
- Oral Symptoms
- Ocular Signs
  - Schirmer's I test
  - Rose-Bengal score
- Histopathology
  - Focus score  $\geq 1$
- Salivary Gland involvement
  - unstimulated Salivary Flow
  - parotid sialography
  - salivary scintigraphy
- Autoantibodies
  - Ro (SSA) and/or La (SSB)

SPECIAL ARTICLE

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

Caroline H. Shiboski,<sup>1</sup> Stephen C. Shiboski,<sup>1</sup> Raphaèle Seror,<sup>2</sup> Lindsey A. Criswell,<sup>1</sup>  
Marc Labetoulle,<sup>2</sup> Thomas M. Lietman,<sup>1</sup> Astrid Rasmussen,<sup>3</sup> Hal Scofield,<sup>4</sup> Claudio Vitali,<sup>5</sup>  
Simon J. Bowman,<sup>6</sup> Xavier Mariette,<sup>2</sup> and the International  
Sjögren's Syndrome Criteria Working Group

# New ACR Classification criteria for SS

Labial salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and focus score $\geq 1$	3
+Anti-Ro/SSA	3
OSS $\geq 5$ or van Bijsterveld $\geq 4$ in at least one eye	1
Schirmer's test $\leq 5$ mm/5min in at least one eye	1
Unstimulated whole saliva flow $\leq 0.1$ ml/min	1
<b>Sjogren's syndrome</b>	<b><math>\geq 4</math></b>

Shiboski CH, et al, *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):35-45.

Shiboski CH, et al, *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):9-16.

# Ιστοπαθολογία σιελογόνων αδένων

## Σύνδρομο Sjogren

### Chisholm's score

## Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease

D. M. CHISHOLM AND D. K. MASON

*From the Department of Oral Medicine, University of Glasgow Dental Hospital and School, Glasgow*

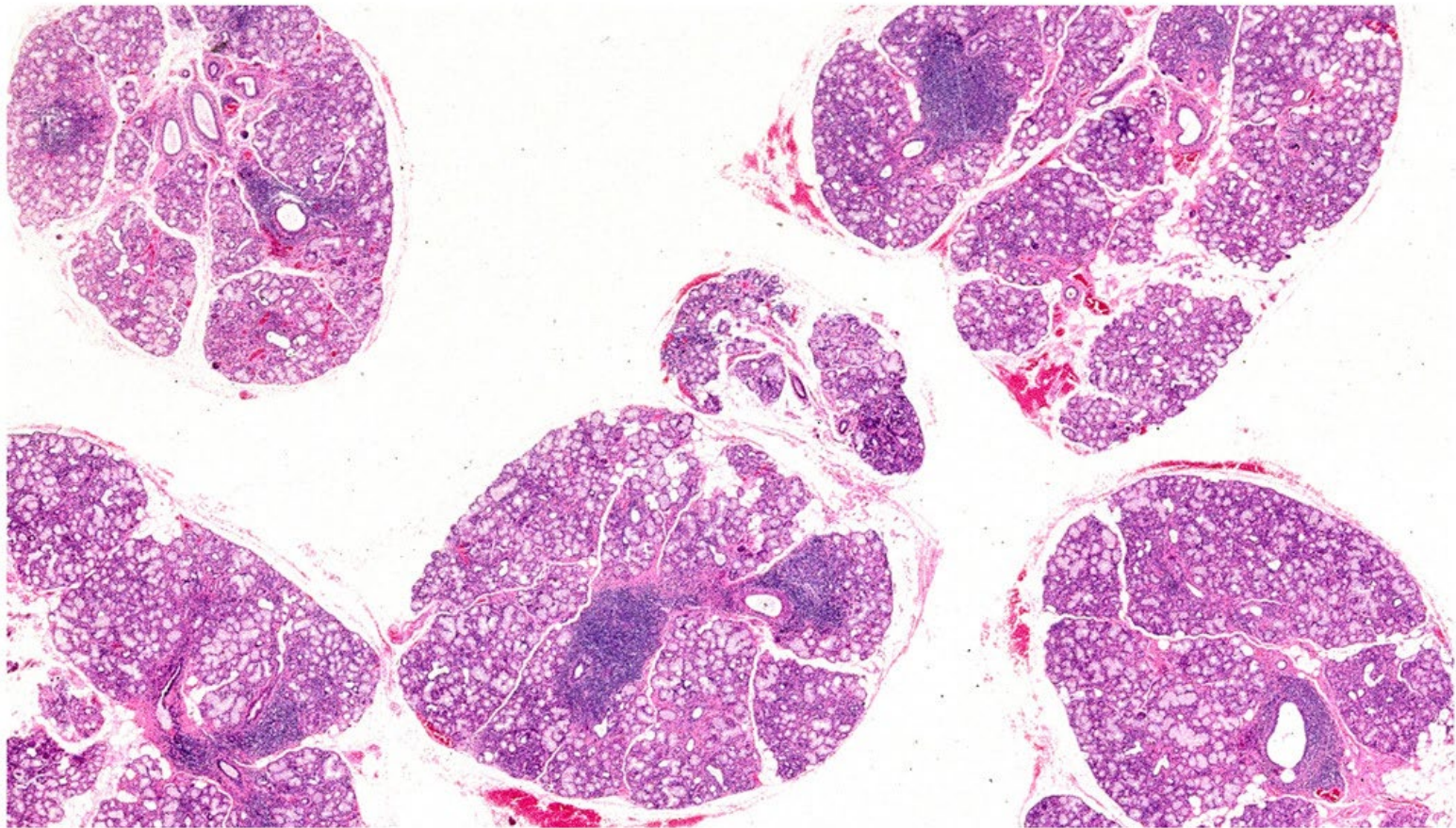
Αριθμός διηθήσεων ανά  $4\text{mm}^2 \geq 1$

1 διήθηση= τουλάχιστον 50 λεμφοκύτταρα

J. Clin. Path. (1968), 21, 656-660

Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1974 Feb;37(2):217-29.

# Ιστοπαθολογία σιελογόνων αδένων Σύνδρομο Sjogren

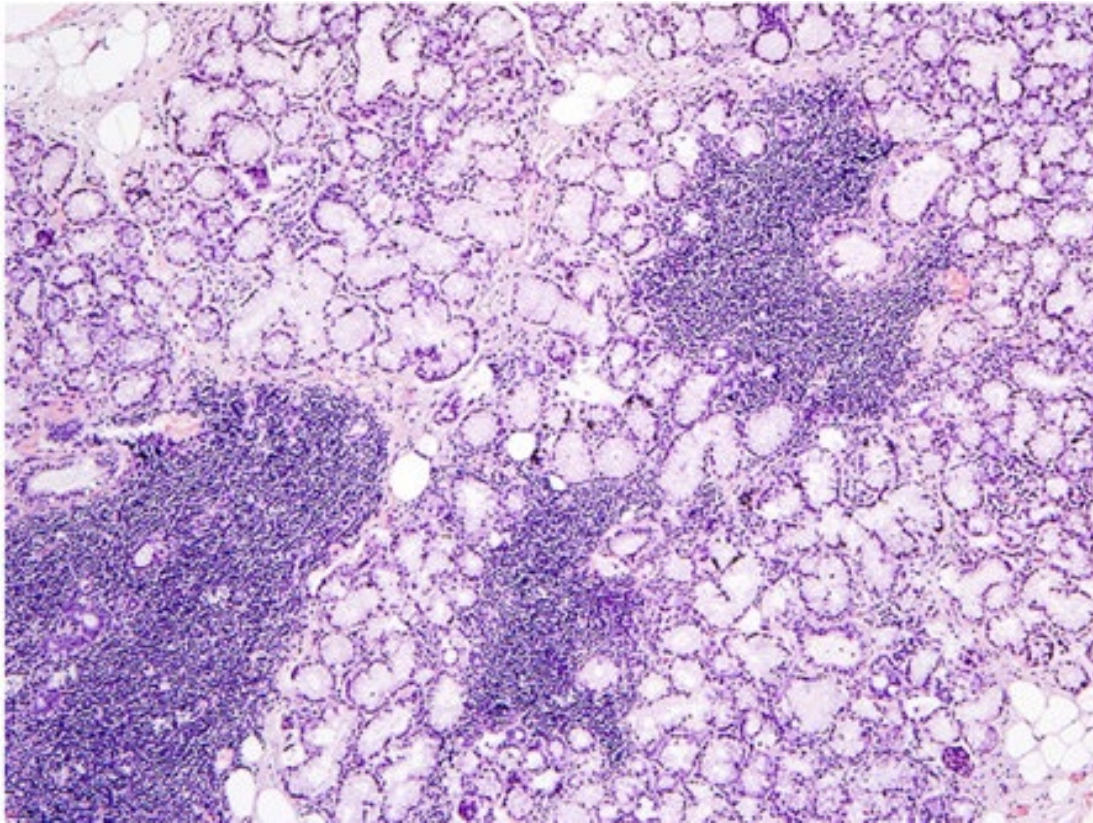


# Ιστοπαθολογία σιελογόνων αδένων

## Σύνδρομο Sjogren

### Chisholm's score

---

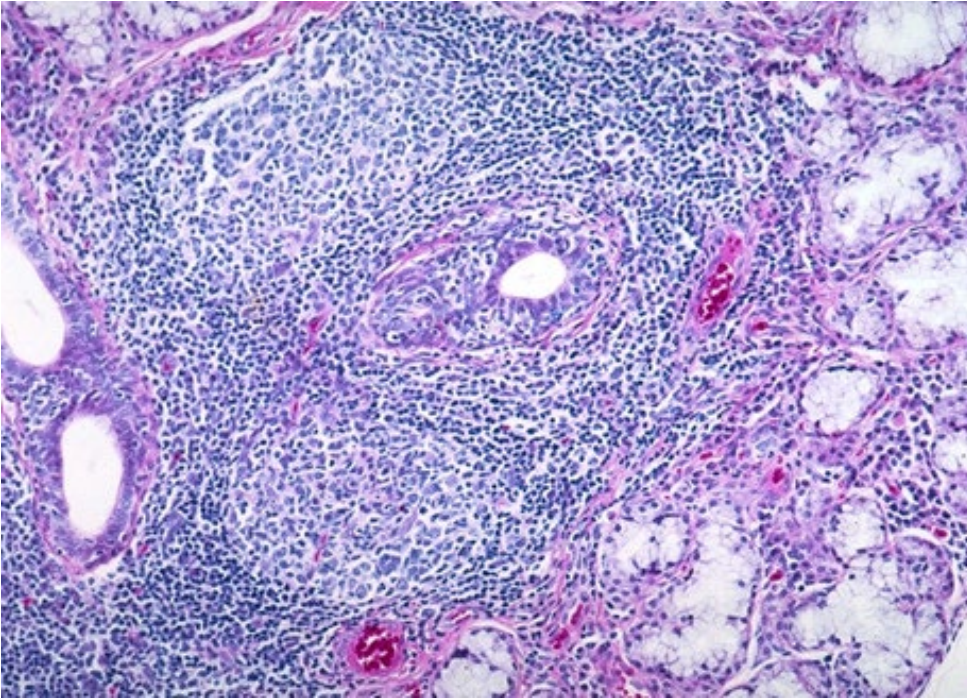


# Ιστοπαθολογία σιελογόνων αδένων

## Σύνδρομο Sjogren

---

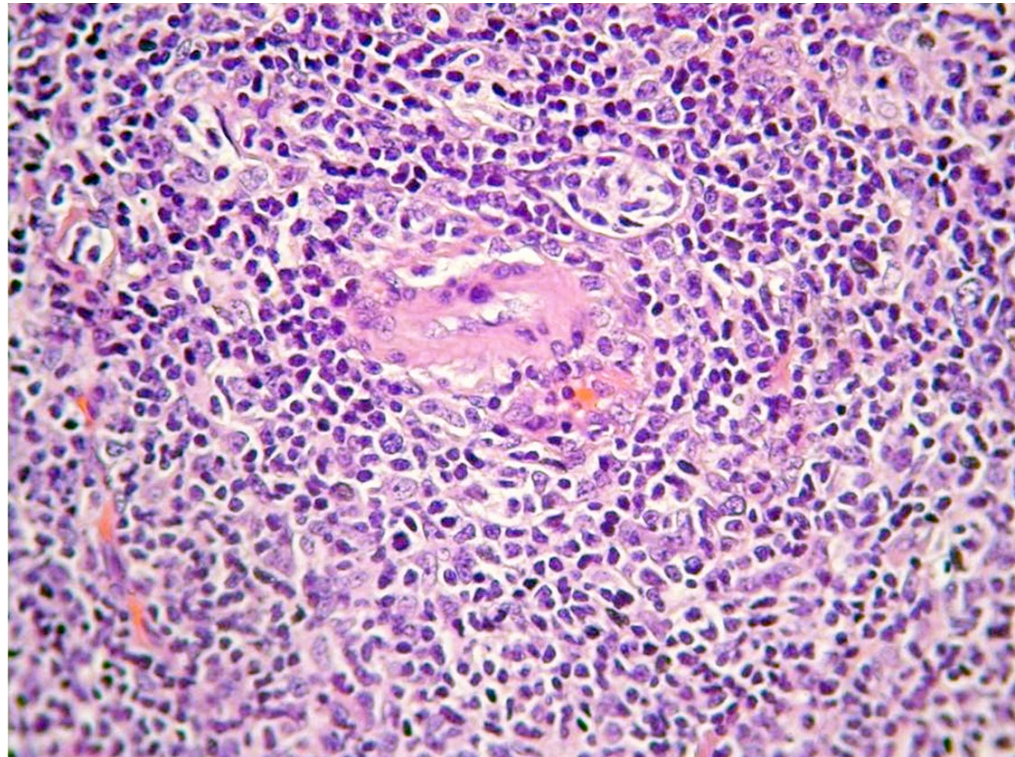
- Σχηματισμός βλαστικών κέντρων: ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για λέμφωμα



# Ιστοπαθολογία σιελογόνων αδένων

## Σύνδρομο Sjogren και συστηματική ενεργότητα

- Chisholm's score  $\geq 3$ : ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για λέμφωμα





# Ιστοπαθολογία σιελογόνων αδένων

## Σύνδρομο Sjogren

### Tarpley score

**Table 1.** Histologic grading of minor salivary glands in Sjögren's syndrome

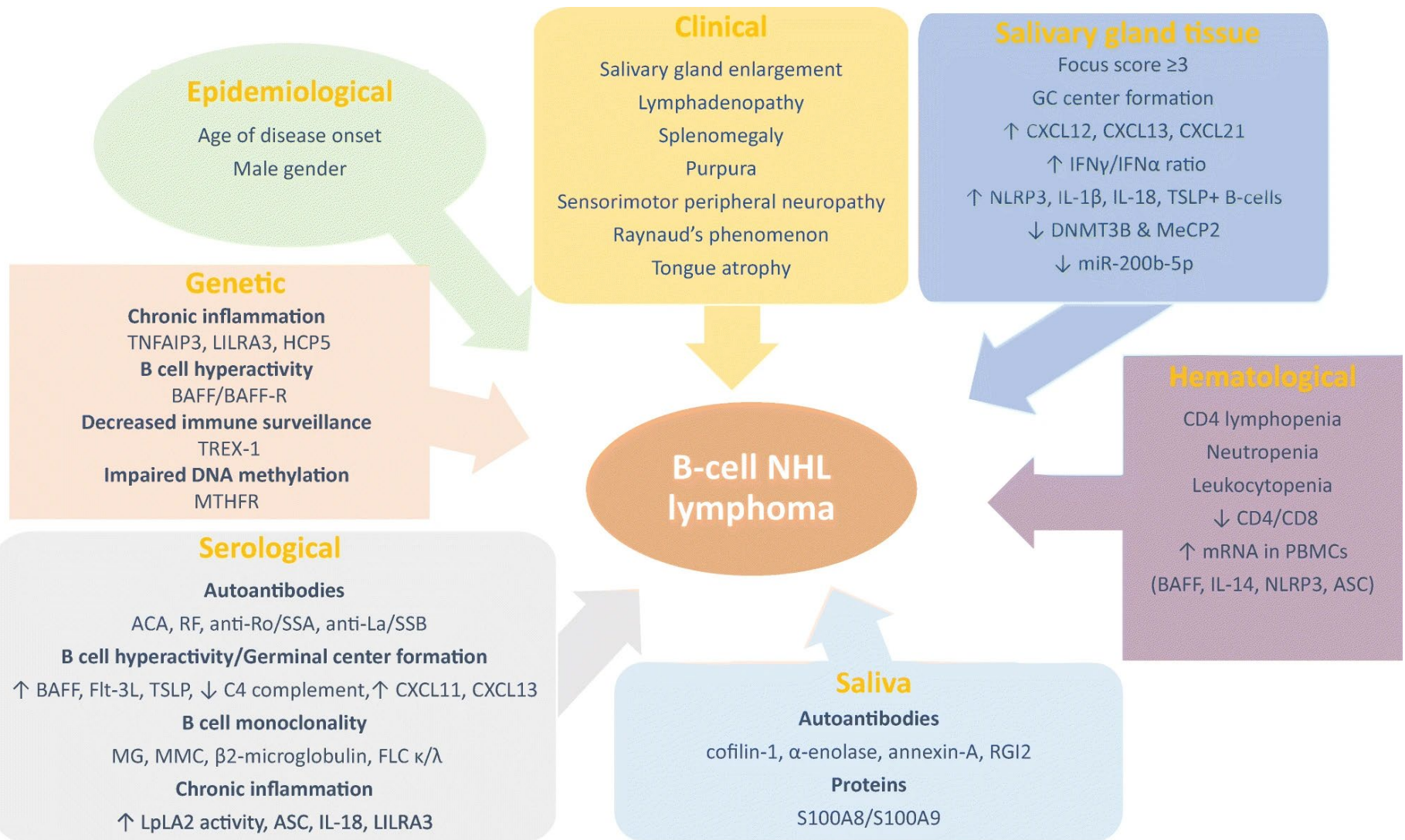
---

Class 0	Normal
Class I (1+)	Round-cell aggregates, composed of lymphocytes, plasma cells, and histiocytes 1 or 2 aggregates (minimal infiltration)
Class II (2+)	More than 3 aggregates (multiple) of round cells per lobule
Class III (3+)	Diffuse lobular round-cell infiltration with partial destruction of acinar tissue with or without fibrosis, the predominant cell varying from the lymphocyte to the plasma cell
Class IV (4+)	Diffuse round-cell infiltrate with or without fibrosis destroying the lobular architecture completely

---

Each aggregate = approximately 50 cells (lymphocytes, plasma cells, or histiocytes).

# Predictors for lymphoma development in patients with Sjogren's syndrome



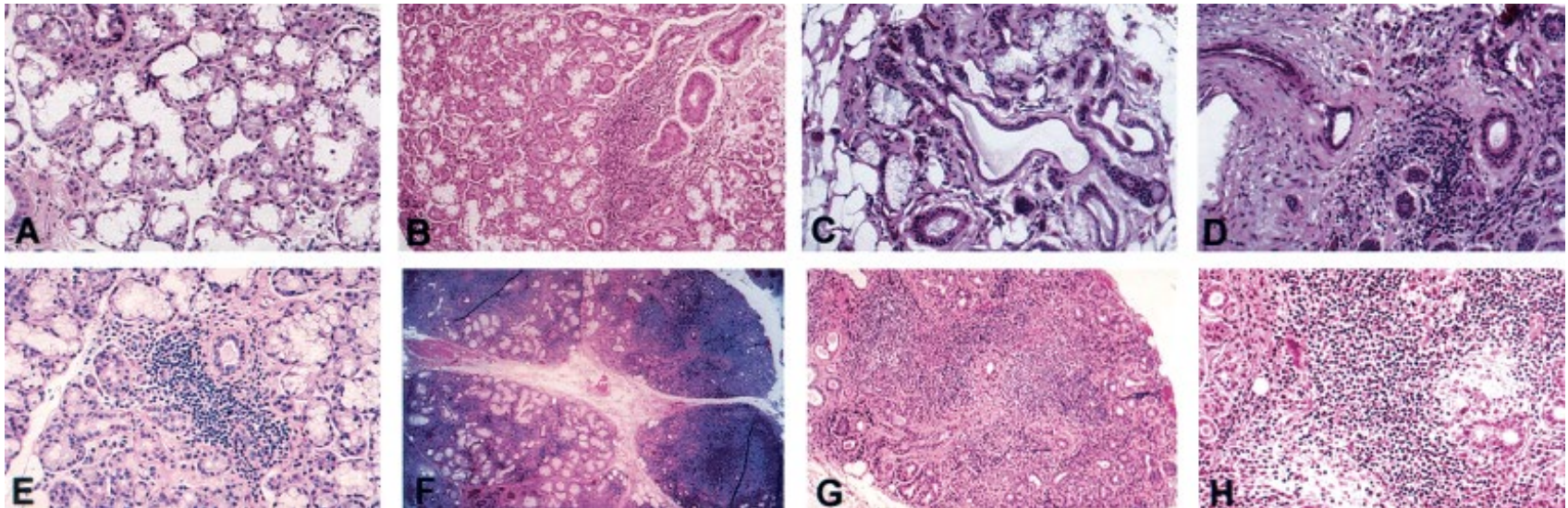
# Ιστοπαθολογία ελασσόνων σιελογόνων αδένων και σύνδρομο Sjogren

---

- Ειδικότητα: 61.2% and 100%
- Ευαισθησία 63.5% to 93.7%

# Prevalence and Clinical Significance of Lymphocytic Foci in Minor Salivary Glands of Healthy Volunteers

LIDA RADFAR,<sup>1</sup> DAVID E. KLEINER,<sup>2</sup> PHILIP C. FOX,<sup>3</sup> AND STANLEY R. PILLEMER<sup>1</sup>



**Table 2. Chisholm and Mason grading and Greenspan scoring of biopsy specimens, and frequency of focus scores 0–6 in a healthy control population in Sjögren's syndrome clinic\***

Chisholm and Mason grading	Focus score	Frequency n (%)	Serum immunoassay
0–2	0	45 (83.2)	Normal
3	1	1 (1.9)	Normal
4	2	1 (1.9)	IgM = 244 mg/dl
4	3	2 (3.7)	RF = 33 in 1†
4	4	2 (3.7)	IgA = 486 mg/dl in 1†
4	5	2 (3.7)	Normal
4	6	1 (1.9)	Normal

\* Chisholm and Mason grading 0–2 = none to slight and moderate lymphocytic infiltration that is <1 focus score; grade 3 = focus score of 1; grade 4 = focus score >1; RF = rheumatoid factor.

† Only 1 subject.

# Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome

Benjamin A Fisher,<sup>1,2</sup> Roland Jonsson,<sup>3,4</sup> Troy Daniels,<sup>5</sup> Michele Bombardieri,<sup>6</sup> Rachel M Brown,<sup>7</sup> Peter Morgan,<sup>8</sup> Stefano Bombardieri,<sup>9</sup> Wan-Fai Ng,<sup>10</sup> Athanasios G Tzioufas,<sup>11</sup> Claudio Vitali,<sup>12</sup> Pepe Shirlaw,<sup>13</sup> Erlin Haacke,<sup>14</sup> Sebastian Costa,<sup>15</sup> Hendrika Bootsma,<sup>16</sup> Valerie Devauchelle-Pensec,<sup>17</sup> Timothy R Radstake,<sup>18</sup> Xavier Mariette,<sup>19</sup> Andrea Richards,<sup>20</sup> Rebecca Stack,<sup>1</sup> Simon J Bowman,<sup>1,2</sup> Francesca Barone,<sup>1</sup> on behalf of the Sjögren's histopathology workshop group (appendix) from ESSENTIAL (EULAR Sjögren's syndrome study group)

# Αριθμός σιελογόνων αδένων που απαιτούνται

---

- Τουλάχιστον 4, αν μέγεθος <2mm: 6
- Έκταση αδενικού ιστού τουλάχιστον 8mm<sup>2</sup>
- Επιπλέον τομές

# Άλλα χαρακτηριστικά που πρέπει να καταγράφονται

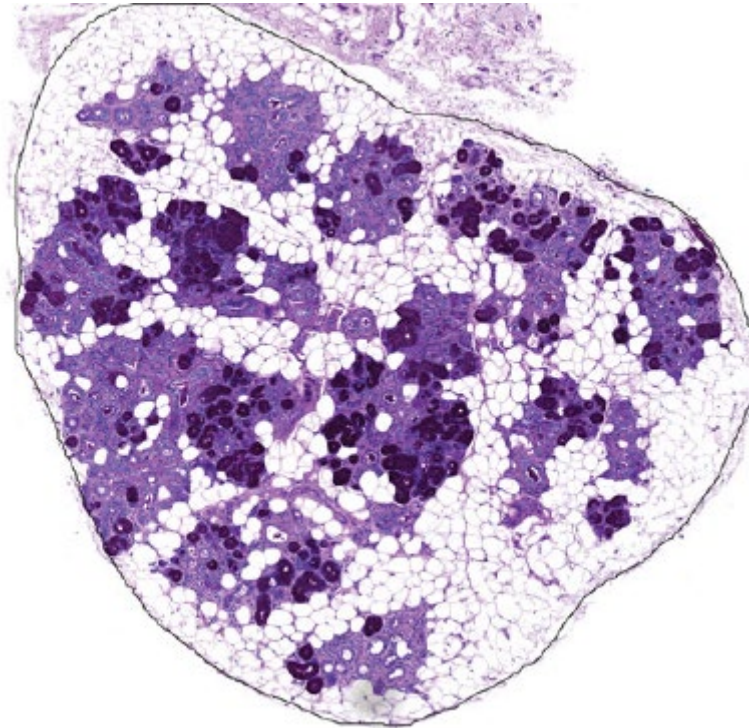
---

- Λιπώδης εκφύλιση
- Ίνωση
- Ατροφία αδενίων
- Εκτασία πόρων

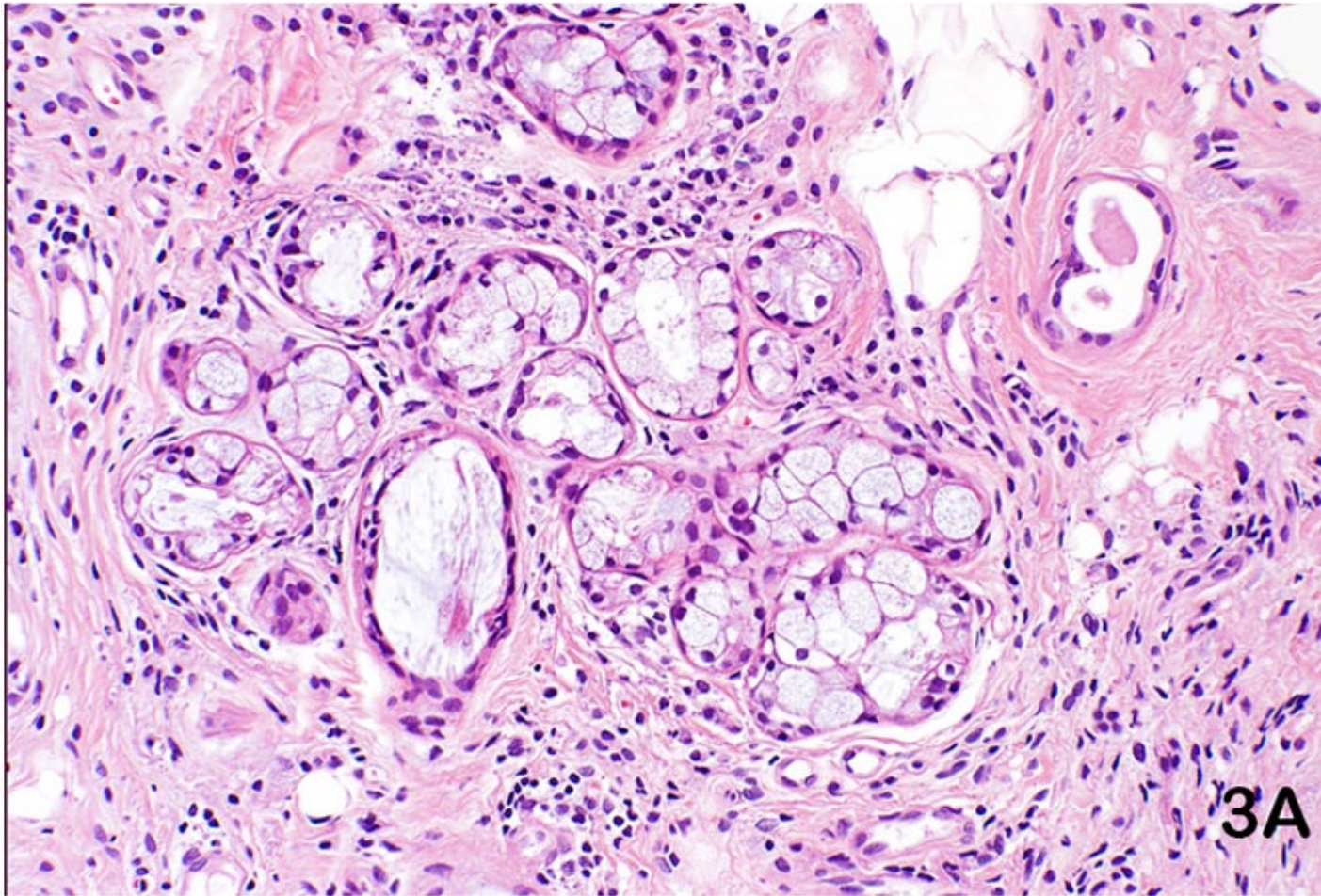


# Λιπώδης εκφύλιση

---

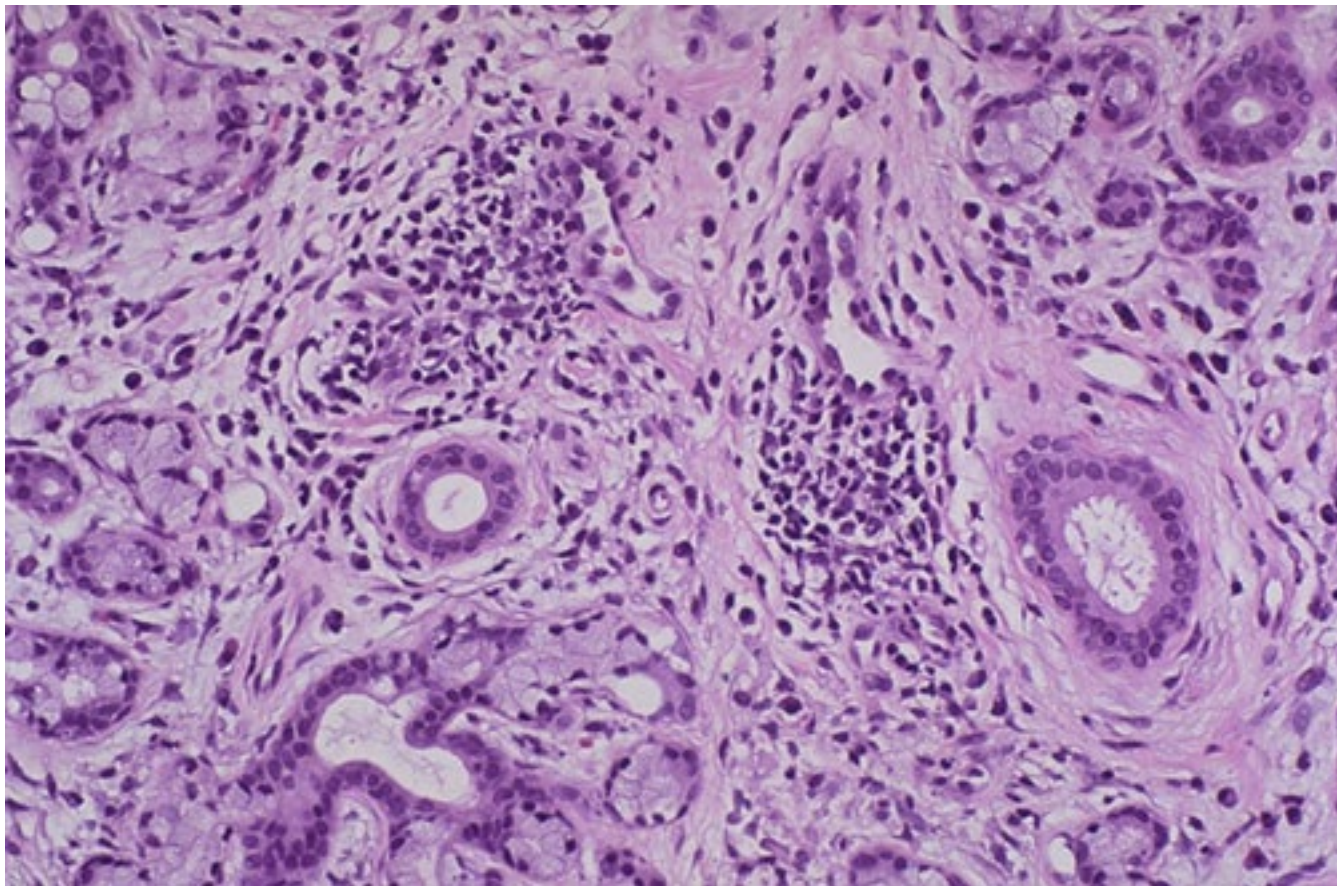


# Ίνωση

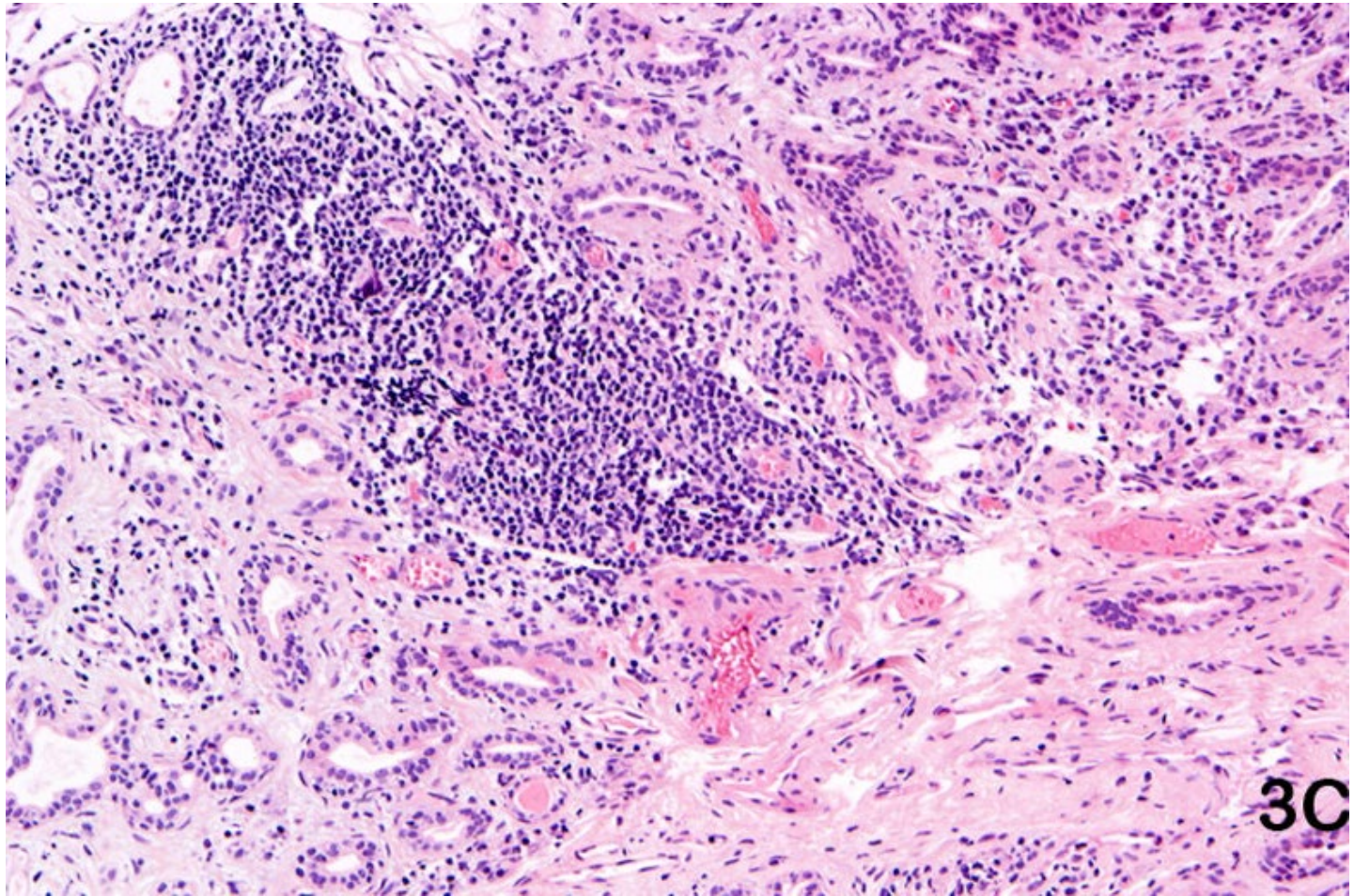


# Ατροφία

---

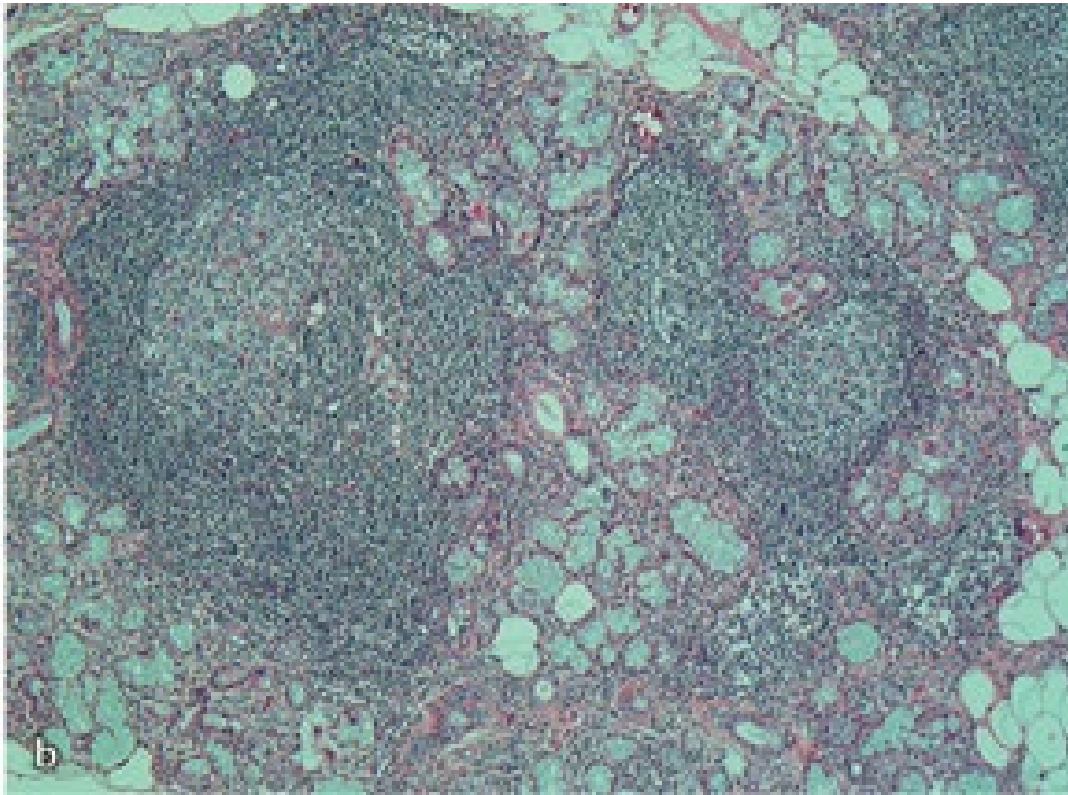


# Εκτασία πόρων

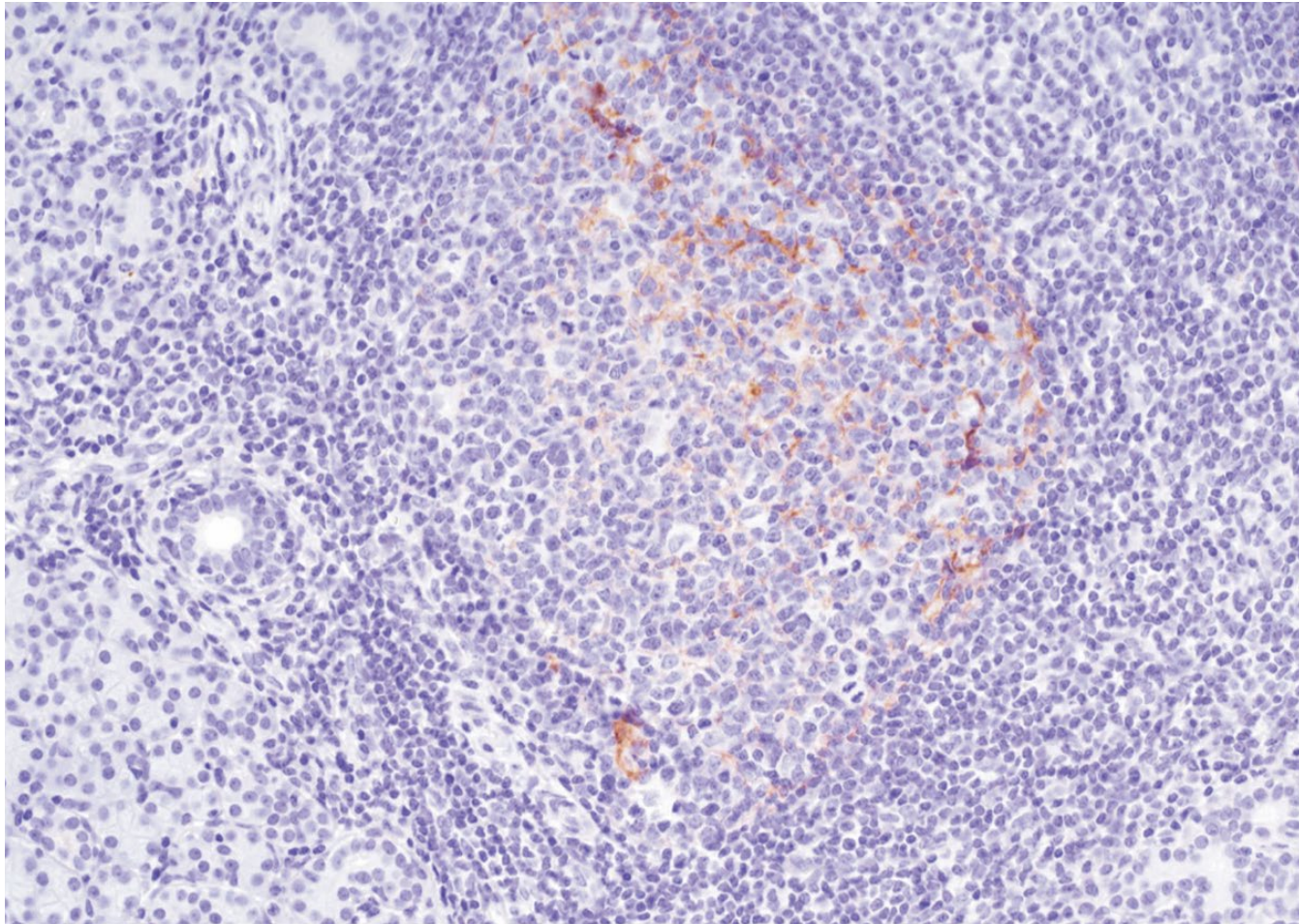


# Σχηματισμός βλαστικών κέντρων

---

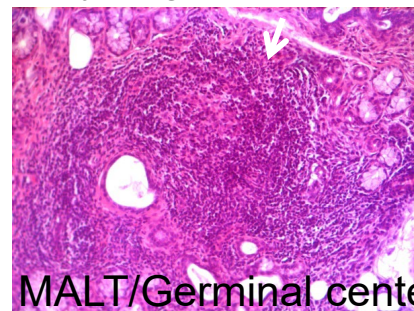
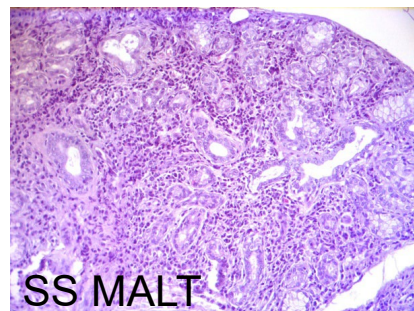
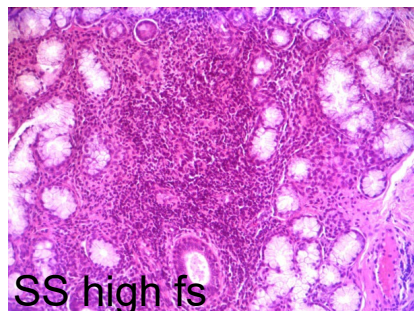
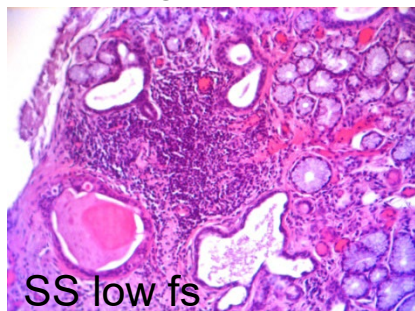
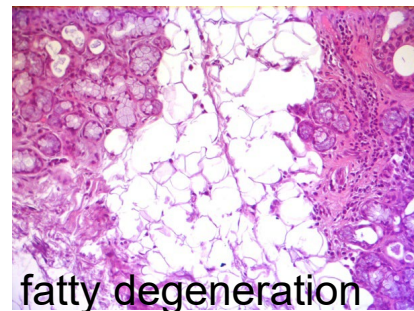
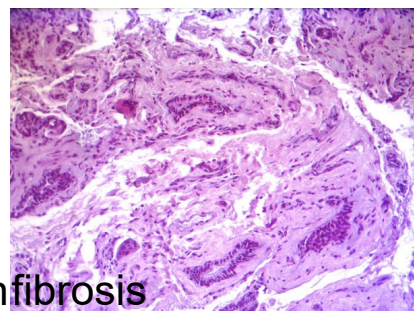
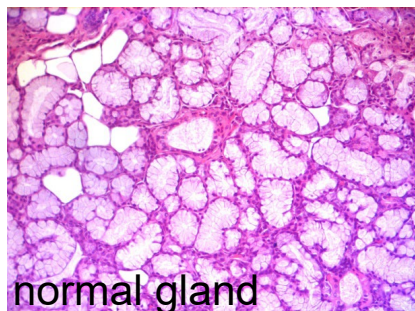
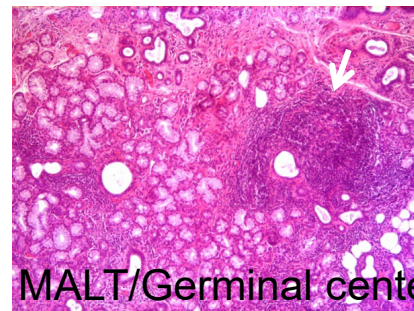
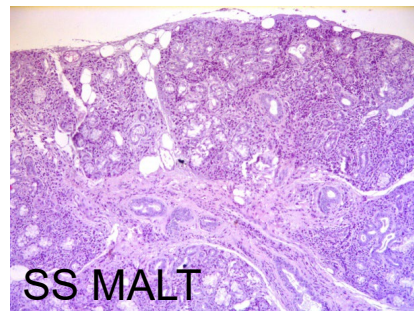
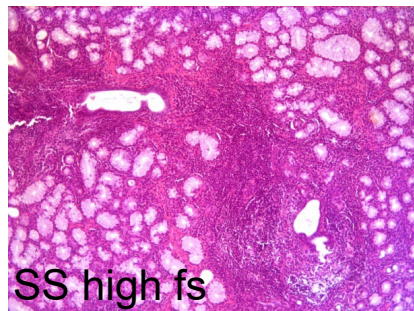
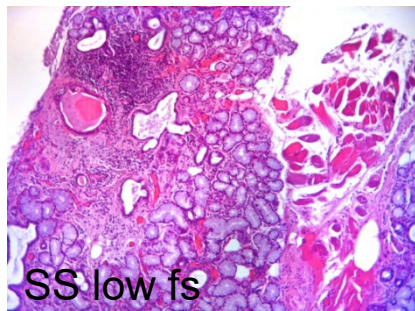
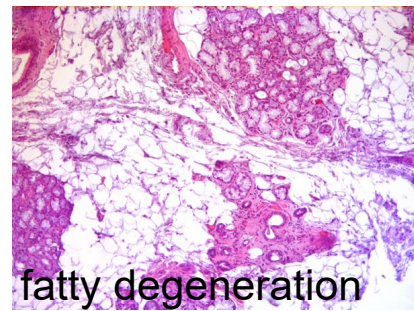
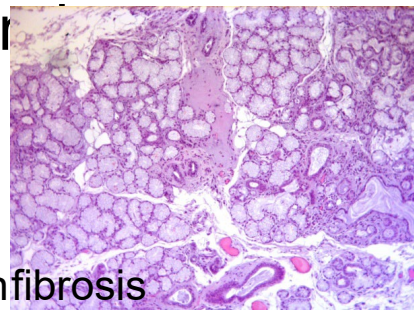


# CD21 ανοσοιστοχημική χρώση



Θυλακιώδη δένδριτικά κύτταρα μέσα στο βλαστικό κέντρο

# Hematoxylin/Eosin Staining of labial minor salivary



# Αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα και σιελογόνοι αδένες

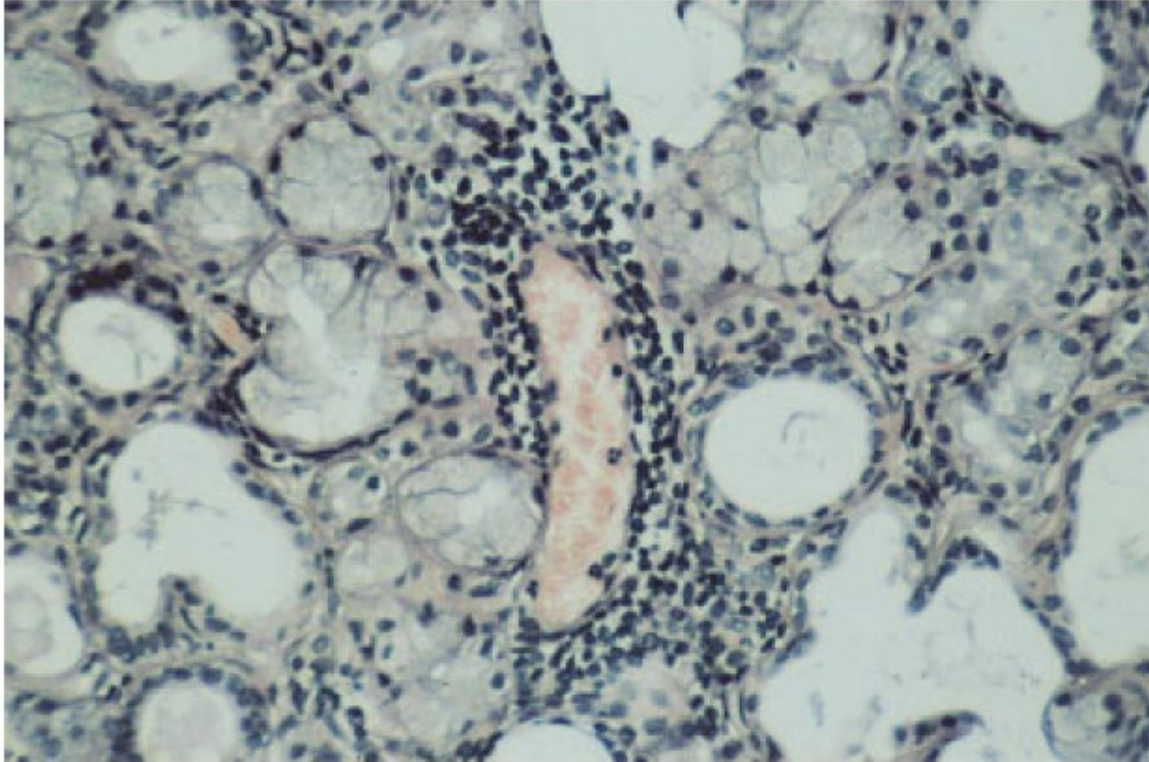
---

- Σύνδρομο Sjogren
- **Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος**
- Συστηματικό σκληρόδερμα
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Αμυλοείδωση
- IgG4 σχετιζόμενη νόσος
- HCV σχετιζόμενη νόσος



# Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

---



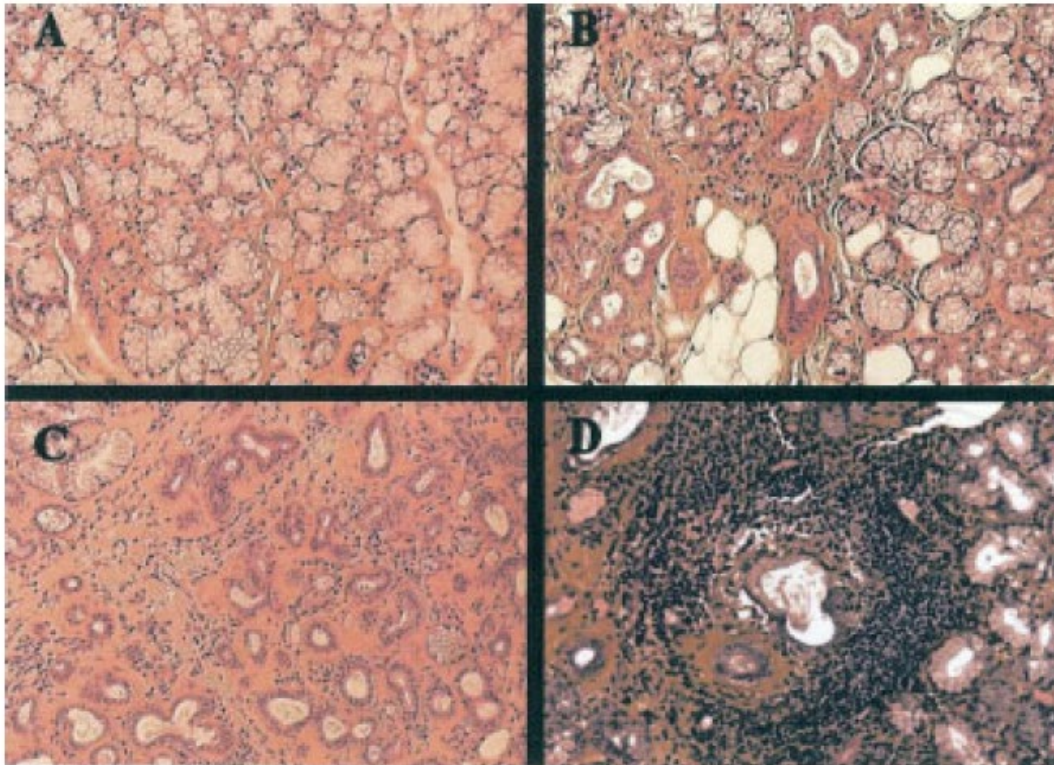
ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 50, No. 3,  
March 2004, pp 882–891

# Αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα και σιελογόνοι αδένες

---

- Σύνδρομο Sjogren
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- **Συστηματικό σκληρόδερμα**
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Αμυλοείδωση
- IgG4 σχετιζόμενη νόσος
- HCV σχετιζόμενη νόσος

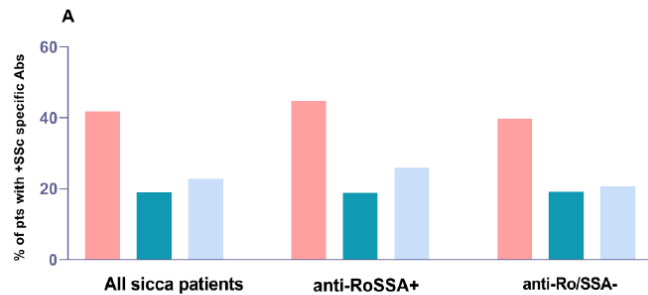
# Συστηματικό σκληρόδερμα



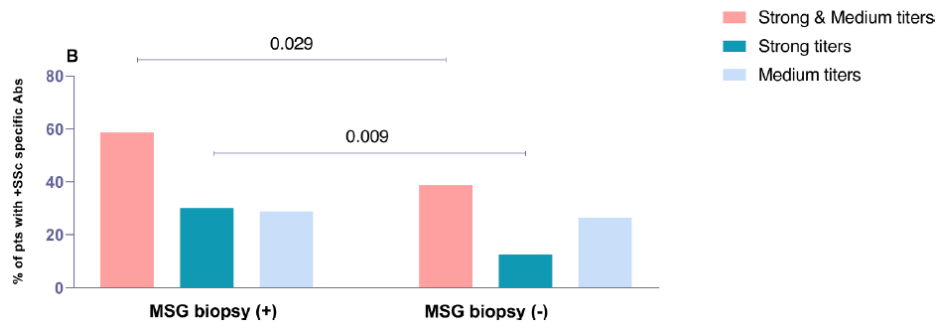
**133 SSc** (81 περιορισμένο)  
68%: συμπτώματα ξηρότητας

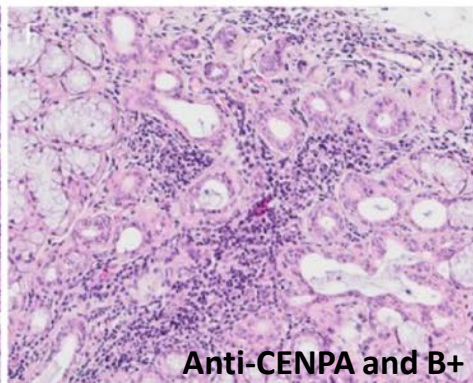
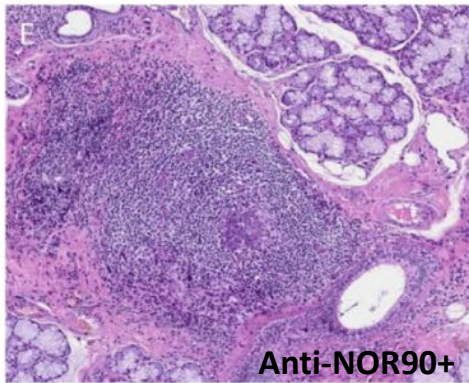
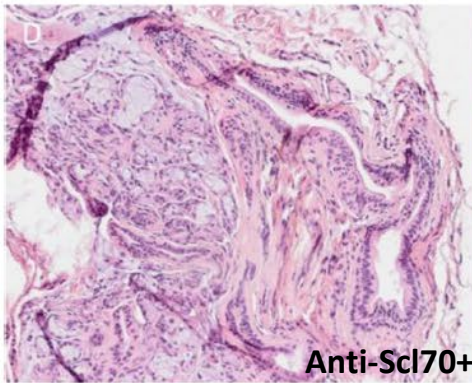
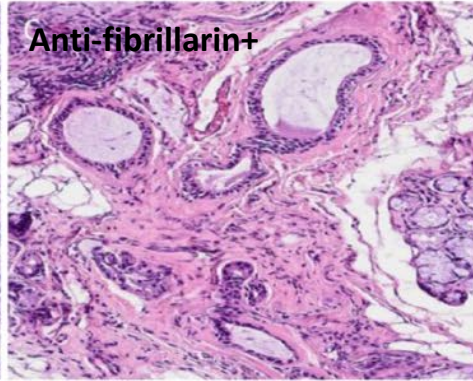
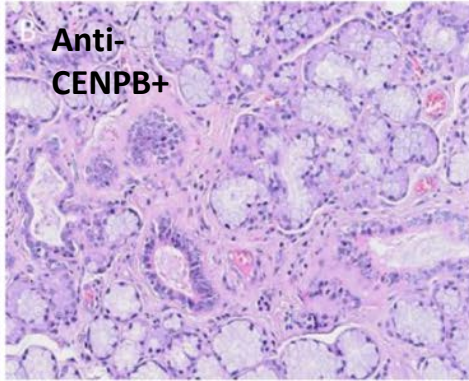
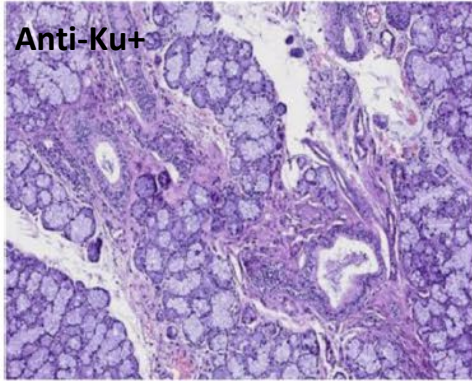
**Ιστοπαθολογία:** ίνωση σε  
50/91 (χωρίς συσχέτιση με  
προσβολή εσωτερικού  
οργάνων)

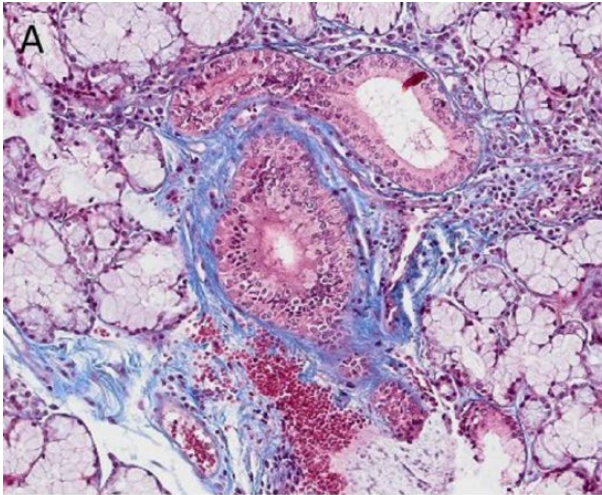
# Αντισώματα κατά σκληροδέρματος- Σύνδρομο ξηρότητας



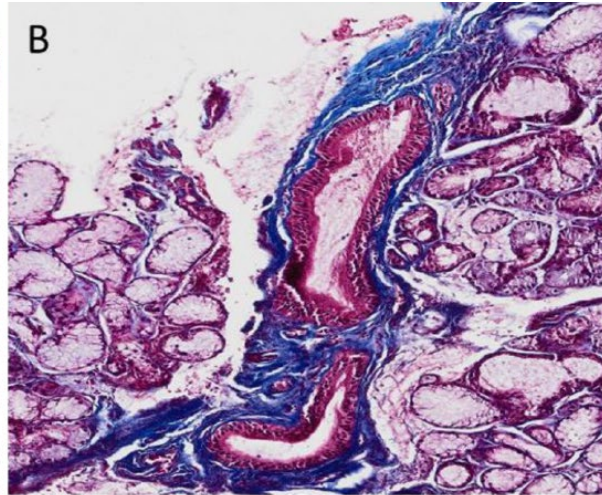
[OR 95% (CI): 4.1 (1.5–10.6)],  
independently of anti-Ro/SSA  
or anti-La/SSB status



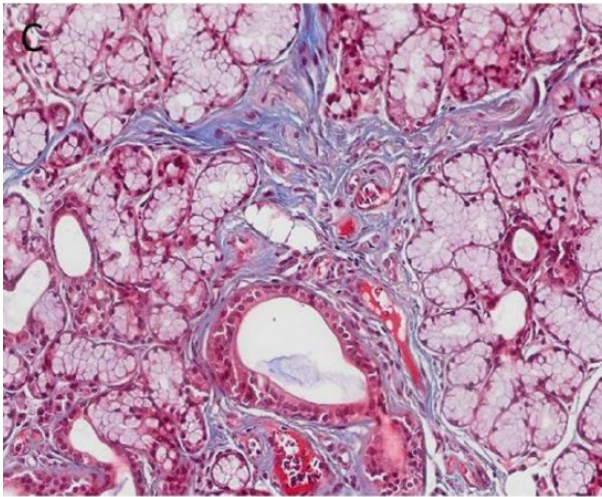




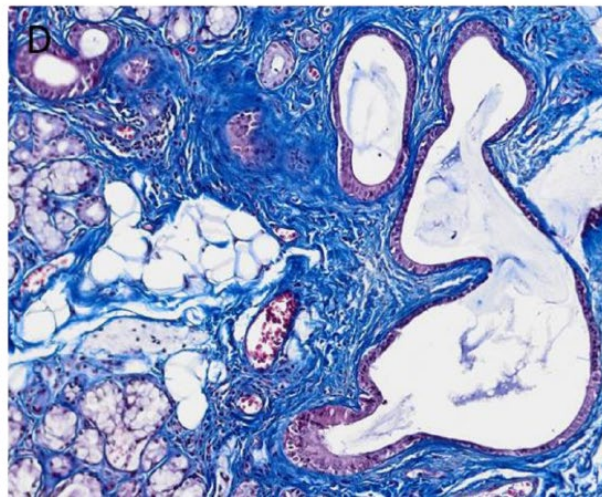
Anti-Ku+



Anti-CENPB+



Anti-fibrillarin+



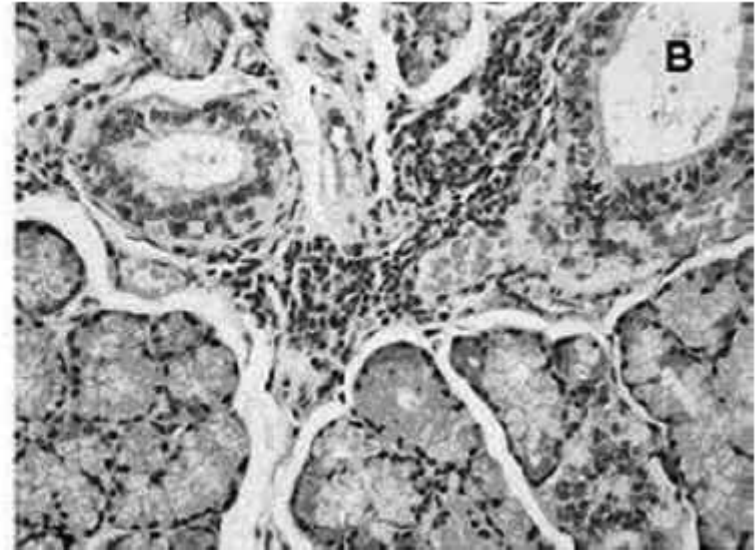
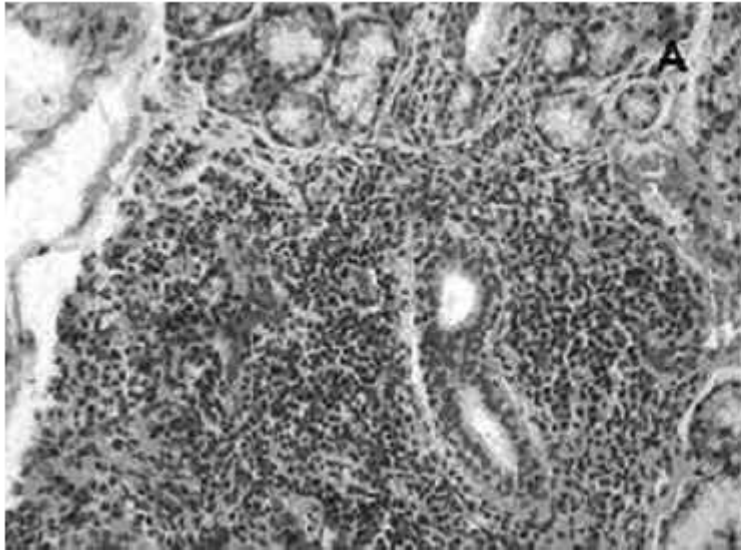
Anti-Scl70+

# Αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα και σιελογόνοι αδένες

---

- Σύνδρομο Sjogren
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Συστηματικό σκληρόδερμα
- **Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα**
- Σαρκοείδωση
- Αμυλοείδωση
- IgG4 σχετιζόμενη νόσος
- HCV σχετιζόμενη νόσος

# Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα



27 consecutive patients with DEMS (Dry eyes and mouth syndrome)  
+ Abs to thyroid antigens in 60% of DEMS vs 20% of SS



# Αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα και σιελογόνοι αδένες

---

- Σύνδρομο Sjogren
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Συστηματικό σκληρόδερμα
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- **Σαρκοείδωση**
- Αμυλοείδωση
- IgG4 σχετιζόμενη νόσος
- HCV σχετιζόμενη νόσος

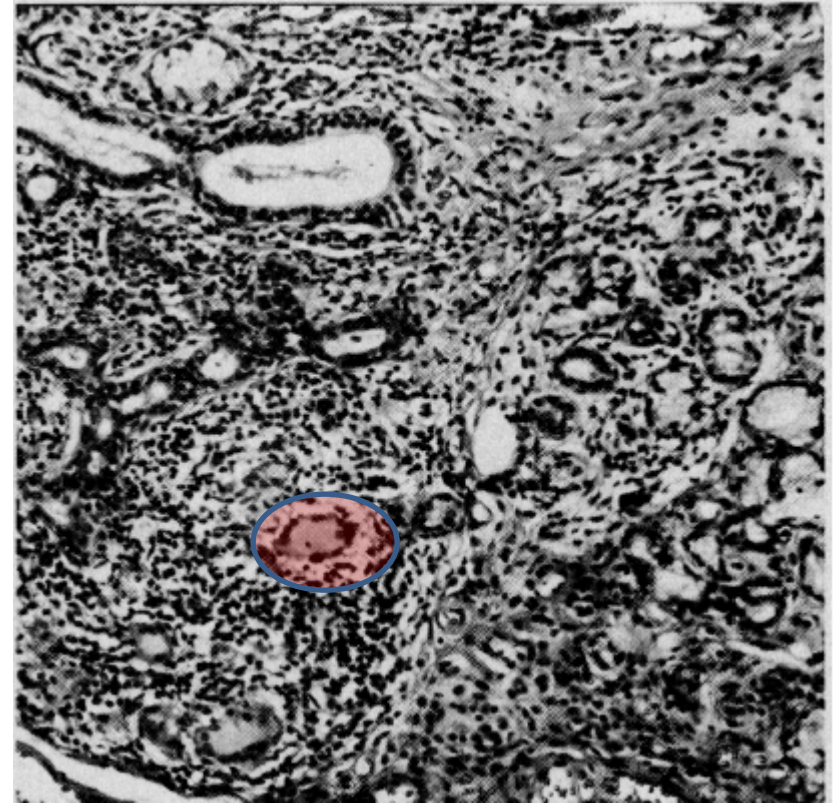
# Σαρκοείδωση

**MEDICAL INTELLIGENCE**



**BIOPSY OF MINOR SALIVARY GLANDS IN  
THE DIAGNOSIS OF SARCOIDOSIS**

VERNON J. NESSAN, M.D.,  
AND JOHN R. JACOWAY, D.D.S., PH.D.

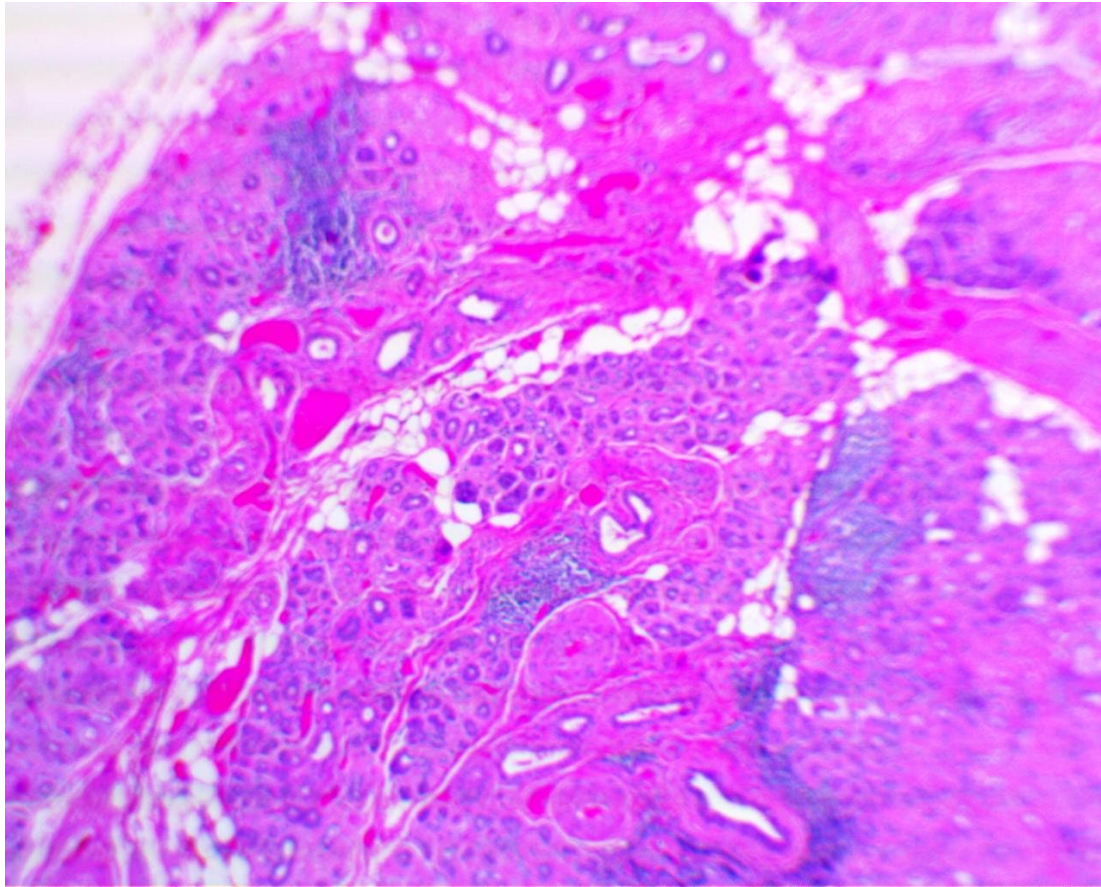


# Αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα και σιελογόνοι αδένες

---

- Σύνδρομο Sjogren
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Συστηματικό σκληρόδερμα
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Σαρκοείδωση
- **Αμυλοείδωση**
- IgG4 σχετιζόμενη νόσος
- HCV σχετιζόμενη νόσος

# Αμυλοείδωση

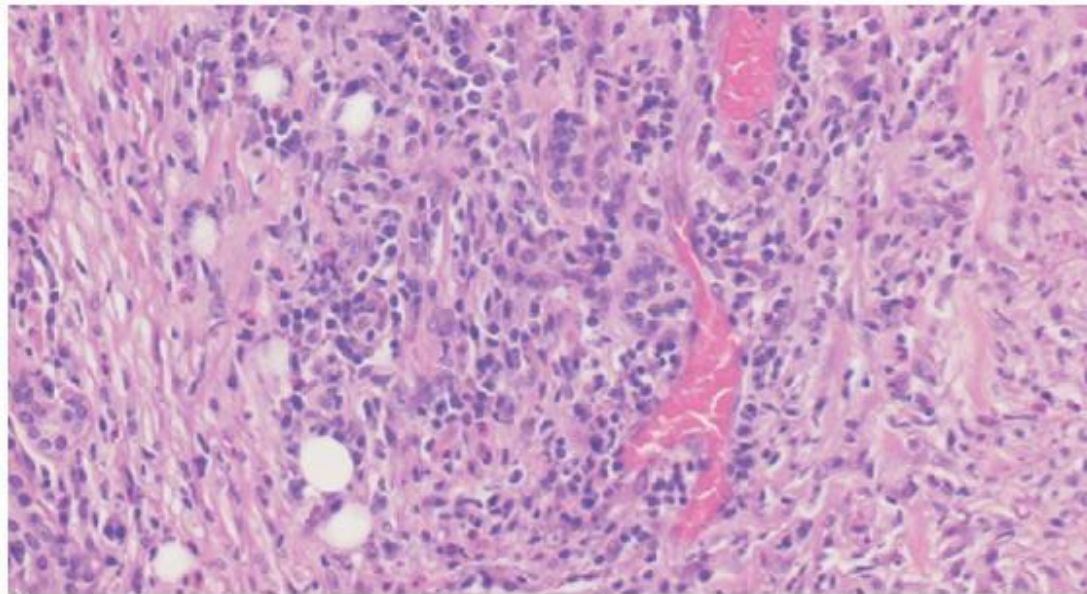
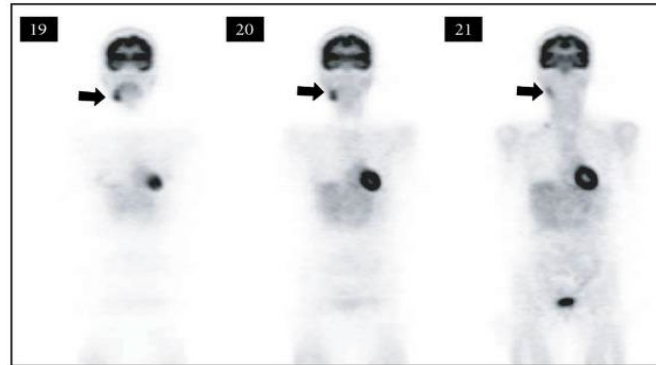


# Αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα και σιελογόνοι αδένες

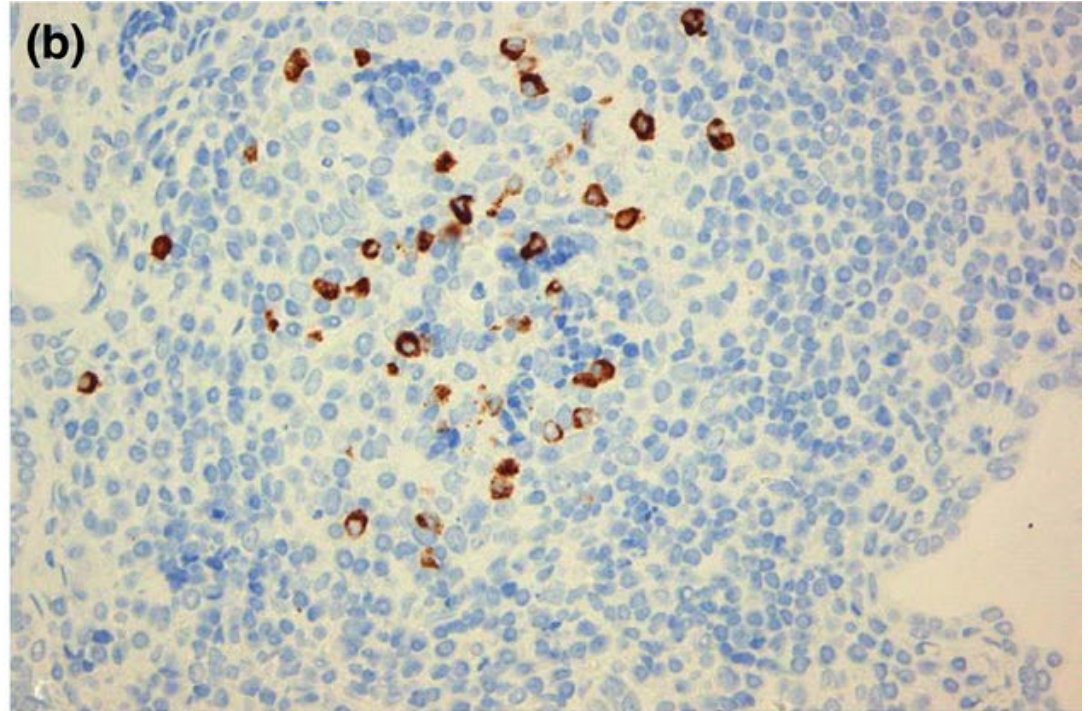
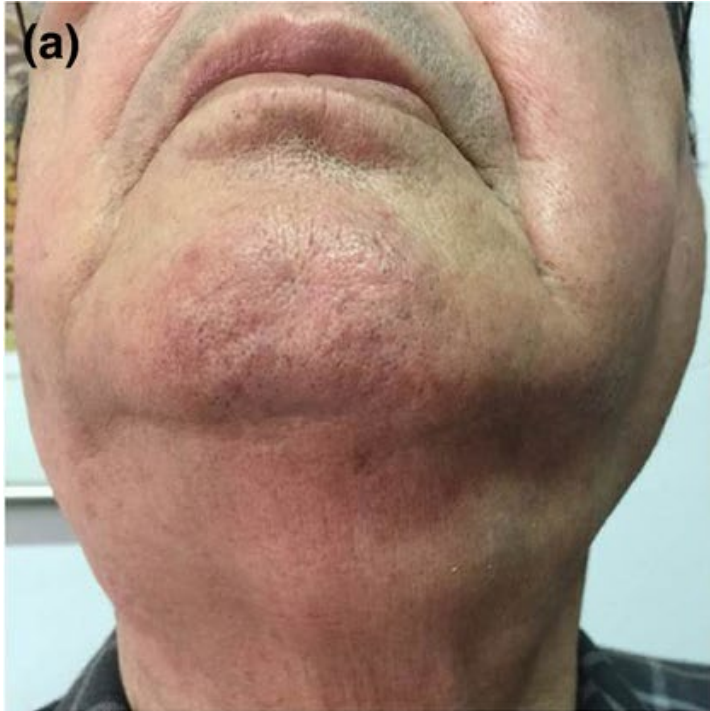
---

- Σύνδρομο Sjogren
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Συστηματικό σκληρόδερμα
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Αμυλοείδωση
- **IgG4 σχετιζόμενη νόσος**
- HCV σχετιζόμενη νόσος

# IgG4-σχετιζόμενη σιαλαδενίτιδα



# IgG4-σχετιζόμενη σιαλαδεσίτιδα



# IgG4-σχετιζόμενη σιαλαδενίτιδα

## Ιστοπαθολογικά ευρήματα

---

- Αποφρακτική φλεβίτιδα (σπάνια στους ελάσσονες σιελογόνους αδένες, 1/3 σε βιοψίες υπογναθίων)
- Ίνωση (σπάνια στους ελάσσονες σιελογόνους αδένες, 100% στους υπογνάθιους)
- IgG4+ πλασματοκύτταρα (40-50 ανά οπτικό πεδίο ή IgG4+/IgG>40)



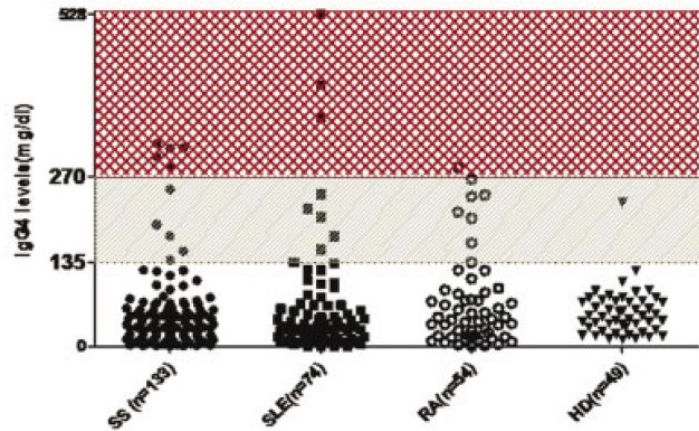
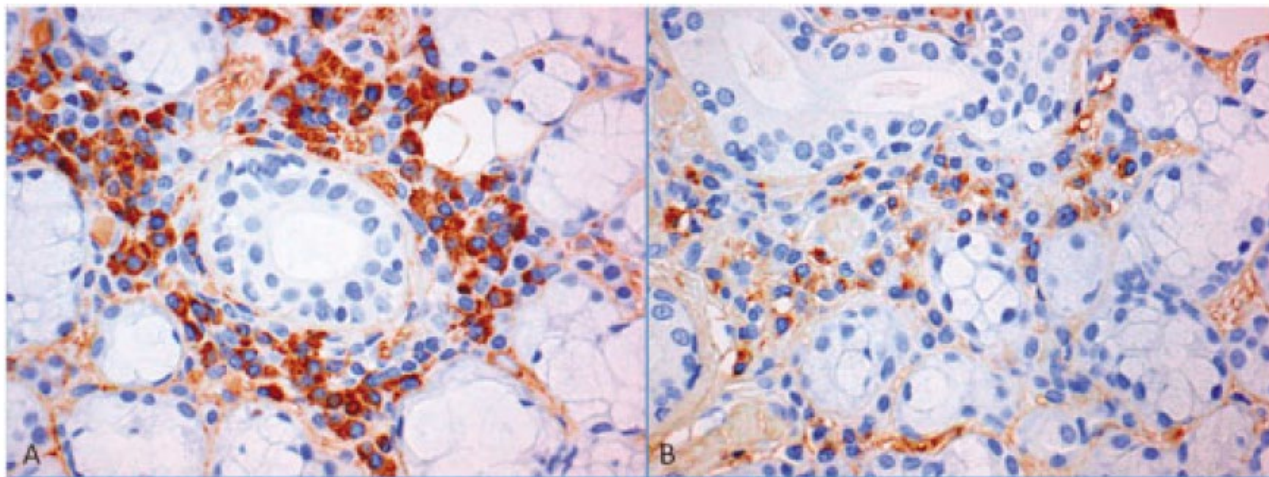


Table 1. Clinical and serologic manifestations in the normal-IgG4 and high-IgG4 primary SS groups\*

Manifestation	Normal-IgG4 group (n = 123)	High-IgG4 group (n = 10)	P†
Male sex	3 (2.4)	1 (10.0)	NS
Ocular dryness	112 (91.1)	8 (80.0)	NS
Oral dryness	108 (87.8)	10 (100.0)	NS
Arthralgias	74 (60.2)	5 (50.0)	NS
Arthritis	31 (25.2)	1 (10.0)	NS
Raynaud's phenomenon	36 (29.3)	2 (20.0)	NS
Features of IgG4 (AIC, AIP, IntN)	4 (3.3)	3 (30.0)	0.009
Glomerulonephritis	3 (2.4)	1 (10.0)	NS
Peripheral neuropathy	7 (5.7)	1 (10.0)	NS
Lymphadenopathy	21 (17.1)	2 (20.0)	NS
Vasculitis	10 (8.1)	1 (10.0)	NS
Salivary gland enlargement	27 (22.0)	3 (30.0)	NS
Lachrymal gland enlargement	0 (0)	0 (0)	NS
Low serum C4‡	29 (23.6)	2 (20.0)	NS
Positive ANA titer	109 (88.6)	6 (60.0)	0.03
Presence of anti-Ro/SSA	84 (68.3)	4 (40.0)	NS
Presence of anti-La/SSB	44 (35.8)	2 (20.0)	NS
Presence of AMA	5 (4.1)	1 (10.0)	NS
Type I SSS§	46 (37.4)	4 (40.0)	NS
NHL	16 (13.0)	1 (10.0)	NS

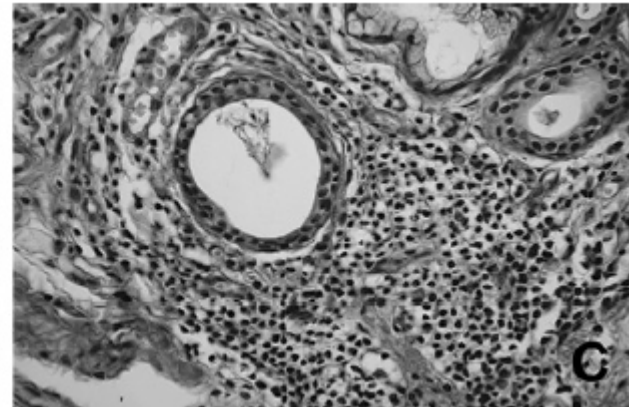
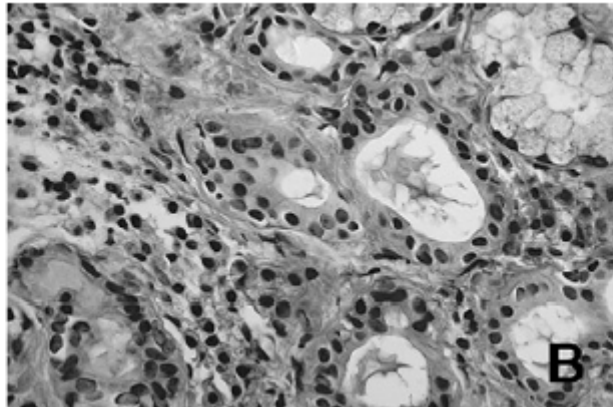
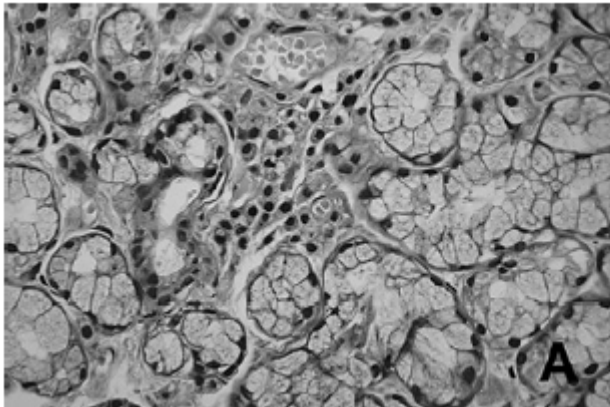


# Αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα και σιελογόνοι αδένες

---

- Σύνδρομο Sjogren
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Συστηματικό σκληρόδερμα
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Αμυλοείδωση
- IgG4 σχετιζόμενη νόσος
- **HCV** σχετιζόμενη νόσος

# HCV related sialadenitis



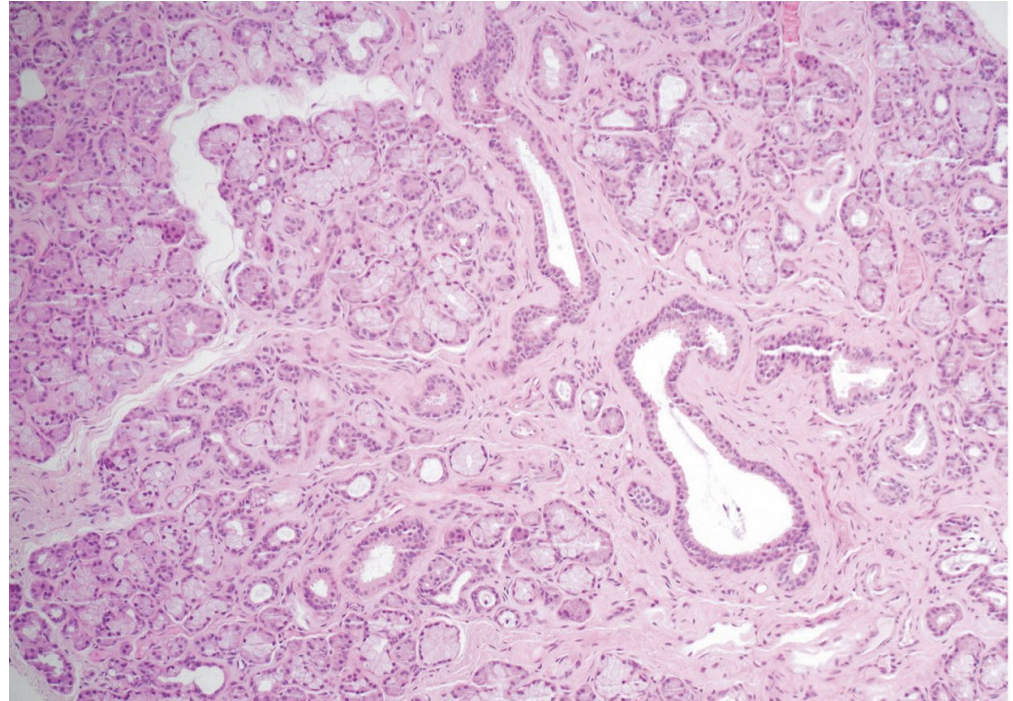
# Μη ειδική σιαλαδενίτιδα

Ατροφία αδενοκυψελών

Διάμεση ίνωση

Εκτασία των πόρων

Διάσπαρτα λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, πλασματοκύτταρα



# Συμπεράσματα

---

- Η βιοψία ελασσόνων σιελογόνων αδένων είναι ένα πολύτιμο εργαλείο στη διάγνωση, διαφορική διάγνωση και πρόγνωση ασθενών με σύνδρομο Sjogren
- Είναι σχετικά απλή με ελάχιστες επιπλοκές σε έμπειρα χέρια