

# Sialadénites: le point de vue de l'ORL

Dr Benoît Morisod

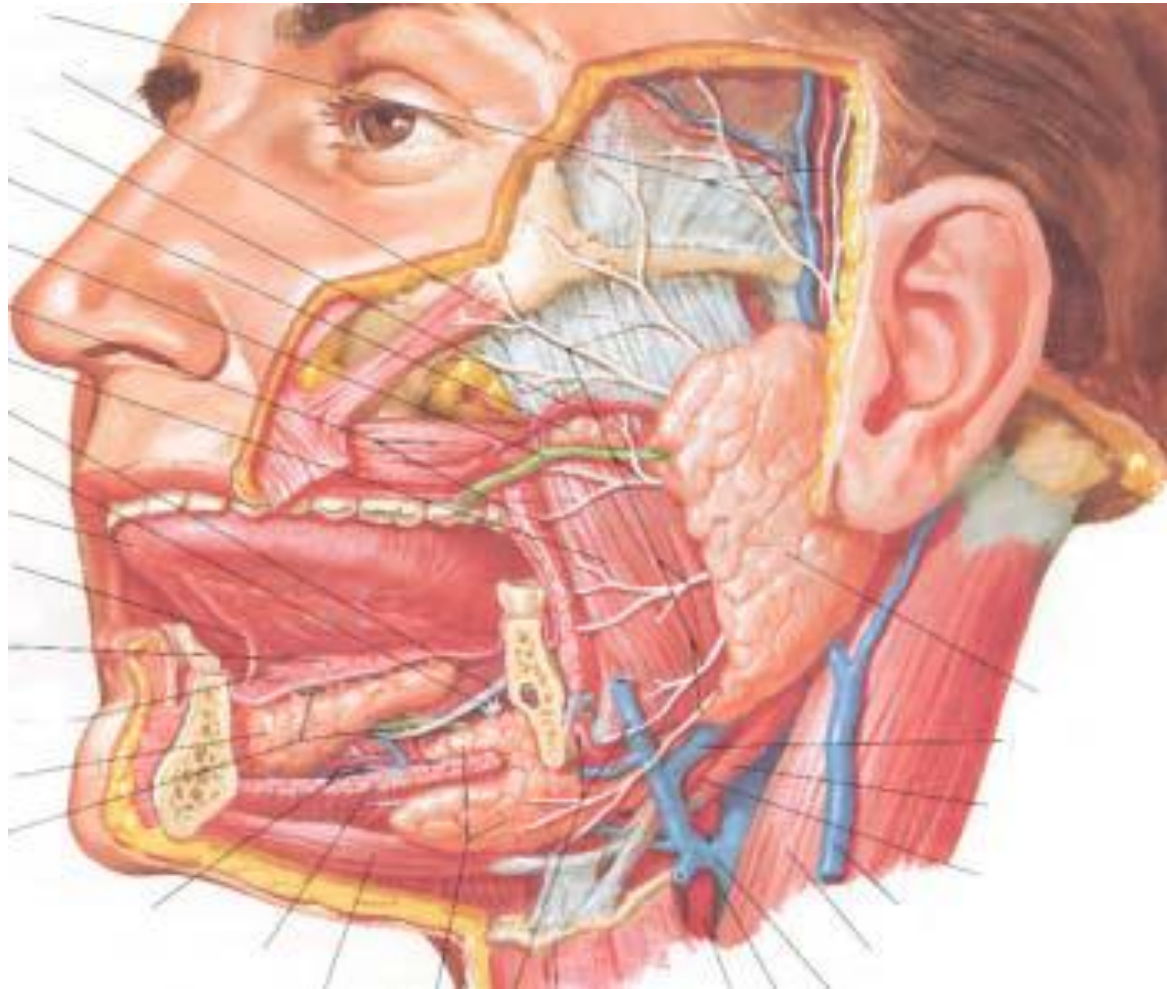
Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale, CHUV  
Colloque de formation continue d'Immuno-allergologie

14.04.2016

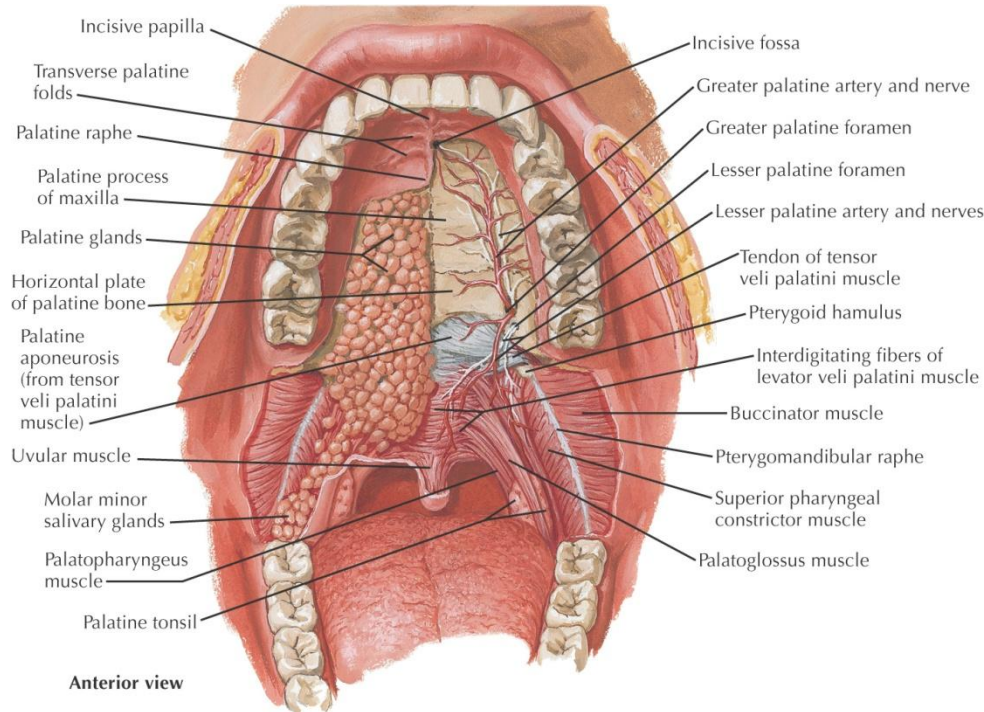
# La salive...

- 1-1,5L/j (1ml/min)
- Arrêt salivation si perte 8% eau du corps
- 90% flux par gl salivaires majeures
- Parasymphathique: salive aqueuse
- Sympathique: salive muqueuse
- Fonctions: humidification, lubrification, digestion (amylase), tampon ( $\text{HCO}_3$ ), antibactérien, ...
- Hyposialie: sécheresse, brûlures, aphtes, dysphagie, candidose, caries, lichen, ...

# Glandes salivaires majeures



# Glandes salivaires mineures



Entre 500 et 1000, réparties dans toute la cavité buccale et l'oropharynx, à l'exception des gencives et du palais dur antérieur.

10% du flux salivaire total.

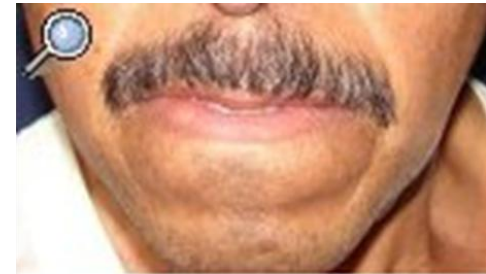


# Présentations cliniques

- Nodule/masse
- Tuméfaction
  - Aigüe/chronique (>3 mois)
  - Unilatérale
  - Bilatérale
  - Maladie de Mikulicz
- Xérostomie, syndrome sec

# Mikulicz

- Tuméfaction bilatérale d'un moins 2 sites parmi les glandes sous-mandibulaires, parotidiennes et lacrymales de > 3mois
- N'est pas spécifique à une pathologie



# Nodule des glandes salivaires

|                    | Incidence | Pathologies malignes |
|--------------------|-----------|----------------------|
| Parotides          | 80%       | 20%                  |
| Sous-mandibulaires | 15%       | 50%                  |
| Mineures           | 5%        | 70%                  |

**Bénin:** Adénome pléiomorphe, Cystadénolymphome (Warthin), Kystes

**Malin:** CA muco-épidermoïde, CA adénoïde kystique, adénoCA, métastases ganglionnaires

**Red flags:** progression rapide, douleurs, atteinte cutané, paralysie nerf facial

**Att:** consult ORL, US + cytoponction, chirurgie.

# Tuméfaction

- Unilatérale
  - Lithiase, obstruction
  - Infectieux (bactérien, mycobactéries)
  - Carcinome, lymphome
    - Ad ORL
- Bilatérale
  - Infectieux (virale: oreillons, CMV, HIV, HCV, ...)
  - Sialadénites chroniques: OH, tabac, diabète, anorexie
  - Pathologies inflammatoires (Sjögren, sarcoïdose, IgG4, amyloïdose, Wegener)



# Syndrome sec/sicca syndrome

**Table 2** Revised international classification criteria for Sjögren's syndrome

- I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions:
  1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months?
  2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
  3. Do you use tear substitutes more than 3 times a day?
  
- II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions:
  1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?
  2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
  3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?

(+ Schirmer / keratoconjunctivite sèche, sialométrie)

# DD syndrome sec

- Age, médicaments, radiothérapie
- Ménopause
- Sjögren, sarcoïdose, IgG4-RD, GVHD, vasculites, ...
- HCV, HIV, ...

Table 3 Drugs known to induce ocular or oral dryness

---

Well-recognized effect

Anticholinergic drugs

Histamine receptor antagonists

Tricyclic antidepressants

Diuretics

Beta-blockers

Probable effect

Postmenopausal hormonal replacement therapy

Neuroleptics

Benzodiazepines

Nontricyclic antidepressants

Levodopa

---

# Bilan syndr sec/tumefaction bilat

- **Examen clinique complet!**
- **FSC, creat, spot urinaire, tests hépatiques**, glucose à jeûn
- **ANA, FR, Anti-Ro (SSA), anti-La (SSB)**
- Ig totaux, IgG4 sérique, C3, C4
- **HIV, HBV, HCV, TB**
- **Rx thorax, ACE**
- Schirmer, ( $\leq 5$  mm en 5 min), **sialométrie** ( $\leq 1.5$  mL in 15 min), **ophtalmologue**
- **US des glandes salivaires**, sialoIRM, (sialographie, scintigraphie)
- Cytoponction / Biopsie glandes salivaires

Et l'avis de l'immuno/rhumato...

# Sjögren: épidémiologie

- Prévalence 0,5%
- 90% = femme de 50 ans
- Primaire ou secondaire (not lupus, PR)
- 80% des 1° ont tuméfaction vs 30% des 2°.
- 30-50% atteinte systémique
- 5-10% lymphome dans les 15 ans (MALT, LNH)
- FR : 70-90%, ANA : 55-70%, 30-65% SSA ou SSB.

# Classification AECG

**Table 2** Revised international classification criteria for Sjögren's syndrome 2003

- I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions:
  1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months?
  2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
  3. Do you use tear substitutes more than 3 times a day?
  
- II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions:
  1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?
  2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
  3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?
  
- III. Ocular signs—that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests:
  1. Schirmer's I test, performed without anaesthesia ( $\leq 5$  mm in 5 minutes)
  2. Rose bengal score or other ocular dye score ( $\geq 4$  according to van Bijsterveld's scoring system)
  
- IV. Histopathology: In minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosa) focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score  $\geq 1$ , defined as a number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain more than 50 lymphocytes) per 4 mm<sup>2</sup> of glandular tissue<sup>18</sup>
  
- V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests:
  1. Unstimulated whole salivary flow ( $\leq 1.5$  ml in 15 minutes)
  2. Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitory or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts<sup>19</sup>
  3. Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer<sup>20</sup>
  
- VI. Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies:
  1. Antibodies to Ro(SSA) or La(SSB) antigens, or both

# Classification ACR

- Keratoconjunctivitis sicca with ocular staining score  $\geq 3$
- Positive serum anti-SSA/Ro and/or anti-SSB/La
- Positive labial salivary gland biopsy

→ Sjögren si 2/3 au minimum

- Critères d'exclusion:
  1. History of head and neck radiation treatment
  2. Hepatitis C infection
  3. AIDS
  4. Sarcoidosis
  5. Amyloidosis
  6. Graft versus host disease
  7. IgG4-related disease

# AECG vs ACR

|                    | ACR criteria*            | AECG criteriat           |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|
|                    | Estimated value (95% CI) | Estimated value (95% CI) |
| <i>Sensitivity</i> | 0.87 (0.83 to 0.91)      | 0.91 (0.87 to 0.94)      |
| <i>Specificity</i> | 0.93 (0.90 to 0.96)      | 0.91 (0.87 to 0.93)      |
| <i>PPV</i>         | 0.91 (0.87 to 0.94)      | 0.87 (0.83 to 0.91)      |
| <i>NPV</i>         | 0.90 (0.87 to 0.93)      | 0.93 (0.90 to 0.96)      |

= Match nul...

Problème: si anticorps SSA/SSB négatifs:

→ biopsie des glandes salivaires nécessaire au diagnostic!

Or: SSA/SSB + ds 30-60% des cas seulement...

# Sjögren et biopsie des glandes salivaires accessoires (labiales, BGSA)

- Sensibilité 79 +/- 11%
- Spécificité de 88 +/- 11%
- Min 4-5 lobules glandulaires
- Dx aussi pour sarcoïdose, IgG4, amyloïdose, hémochromatose, ...
- Peu de morbidité, facile à réaliser



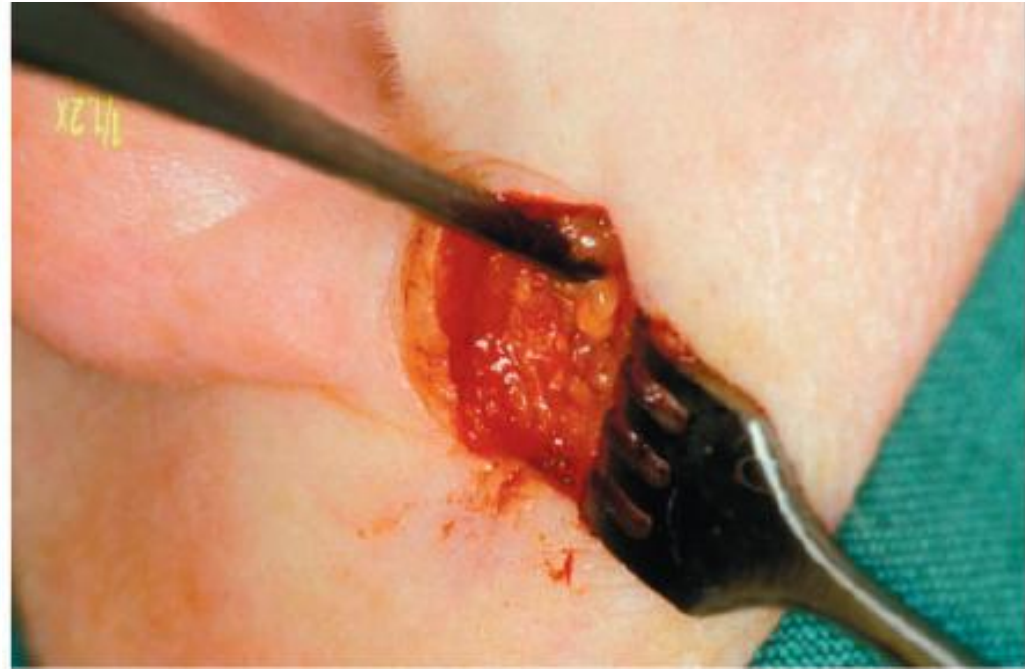
# Minimal invasive!



# BGSA: complications

- Paresthésies:
  - 1 sem: 8-11%
  - Long terme: 0,2-6%
- Douleurs: VAS 34/100 (15-65)
- Saignement: 8%, hématome 3%
- Syncope: 3%
- Tuméfaction 10%, granulomes 1%

# Bx parotide



# Biopsie parotide vs BGSA

- Même sensi/spéci, même VPP/VPN pour Sjögren
- Meilleure pour détection lymphome, sarcoïdose?
- Même taux de complication
- Plus technique, plus de matériel insuffisant

# Score de Chisholm-Mason

| Grade | Lymphocytes and plasma cells per 4mm <sup>2</sup> of gland tissue |
|-------|---|
| 0     | Absent  |
| 1     | Slight infiltrate   |
| 2     | Moderate infiltrate or less than 50 lymphocytes/4mm <sup>2</sup>  |
| 3     | One focus per 4mm <sup>2</sup>                                    |
| 4     | More than one focus per 4 mm <sup>2</sup>                         |

Table 1. represents the grading of labial salivary gland biopsies according to the classification by Chisholm and Mason (Chisholm & Mason, 1968).

Sjögren si  $\geq 1$  focus par 4mm<sup>2</sup>, soit un CM de 3 ou plus

Sensibilité 79 +/- 11%

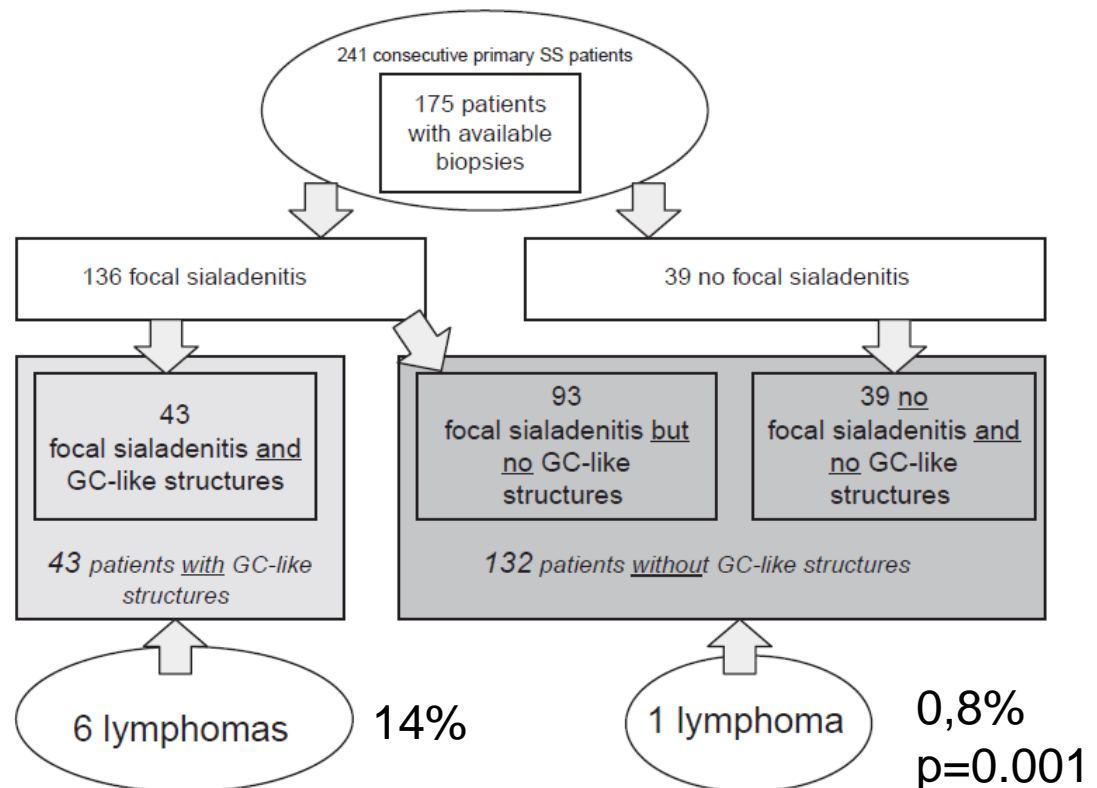
Spécificité de 88 +/- 11%

# BGSA et lymphome

- Risselada 2014:
  - “The threshold of  $\geq 3$  foci has a positive predictive value of 16% for lymphoma, and a negative predictive value of 98%.”

- Theander 2011:

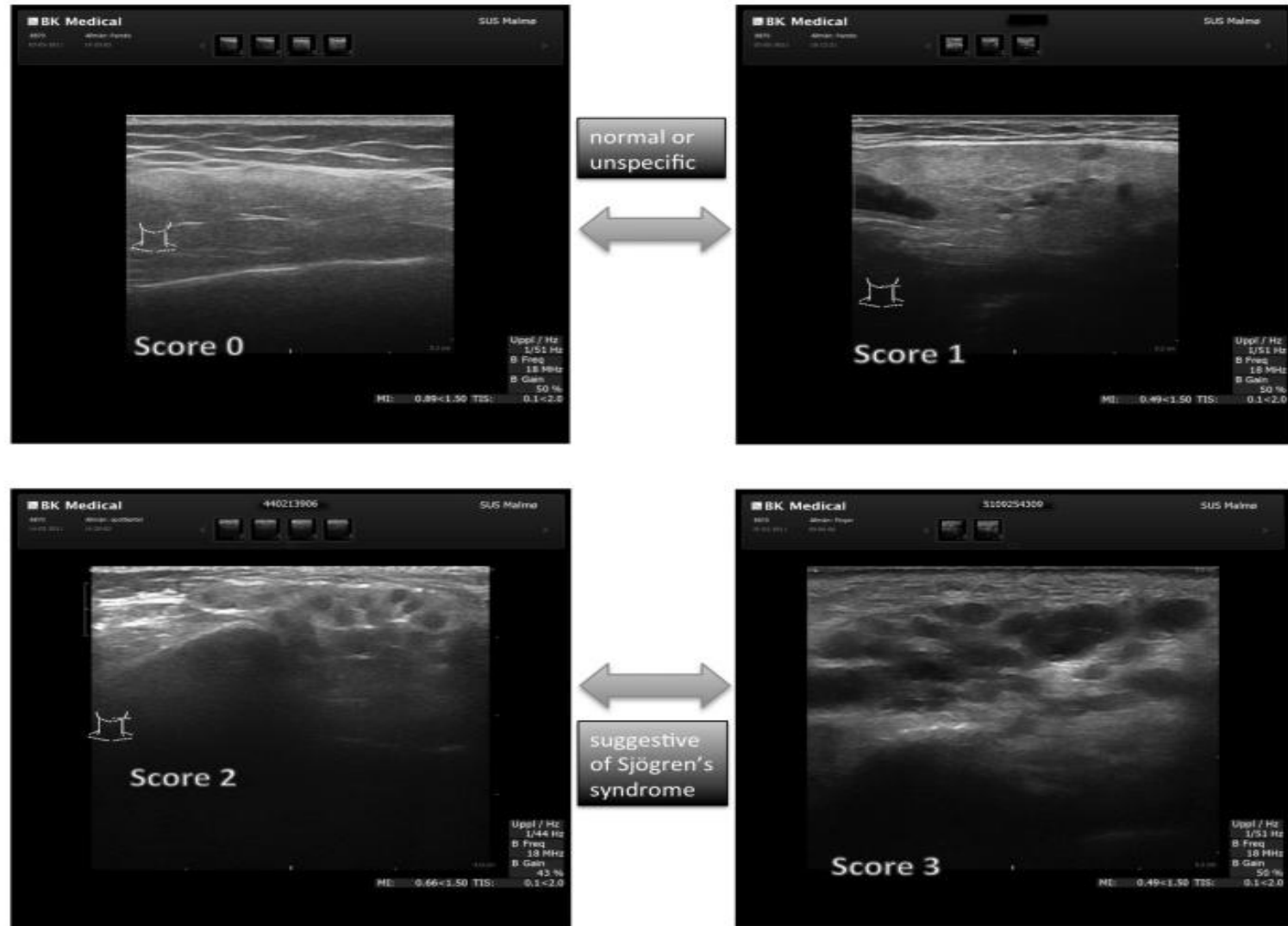
La présence de centres germinatifs est un facteur de risque de transformation lymphomateuse



# Place de l'US des glandes salivaires

- Non invasif
- Permet de d'étudier d'autres structures cervicales
- Cytoponction échoguidée, choix site biopsie
- Moyennement sensible et spécifique, bonne VPP
- Permet d'affirmer une atteinte inflammatoire chronique des glandes salivaires, mais pas de les différencier
- Pas de score unanimement accepté pour le Sjögren (mais sont très proches...): DeVita, Salaffi, ...
- Pas encore dans les guidelines officiels
- Alternative à la BGSA?

# DeVita modifié



**Figure 1.** Parotid ultrasonography. Examples of normal (**score 0**) or unspecific (**score 1**) and abnormal Sjögren's syndrome-typical (**scores 2 and 3**) parenchymal appearance.



# SGUS score vs autres tests

|   | Sensitivity | Specificity | PPV  | NPV  |
|---|-------------|-------------|------|------|
| SGUS score $\geq 2$                             | 0.65        | 0.96        | 0.95 | 0.73 |
| Anti-Ro/SSA antibodies                          | 0.65        | 0.80        | 0.77 | 0.69 |
| Schirmer's test $\leq 5$ mm/15 min              | 0.67        | 0.63        | 0.65 | 0.65 |
| Unstimulated salivary flow $\leq 1.5$ ml/15 min | 0.56        | 0.67        | 0.63 | 0.60 |
| MSGB/FS   | 0.82        | 1.00        | 1.00 | 0.84 |

SGUS: salivary gland ultrasonography; MSGB/FS: minor salivary gland biopsy/focus score; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

# Utilité de l'US pour Sjögren

|               | Score                    | Comparaison | Sensibilité | VPN | Spécificité | VPP |
|---------------|--------------------------|-------------|-------------|-----|-------------|-----|
| Theander 2014 | De Vita $\geq 2$         | syndr. sec  | 52%         | 53% | 98%         | 98% |
| Luciano 2015  | SGUS $\geq 2$            | syndr. sec  | 65%         | 77% | 96%         | 95% |
| Astorri 2015  | Salaffi modifié $\geq 2$ | BGSA        | NS          | 96% | NS          | 85% |

- Si forte suspicion clinique de Sjögren et US +: fortes chances de Sjögren (spéc et VPP 95%)
- Si US -: fortes chances de BGSA neg

# Sarcoïdose

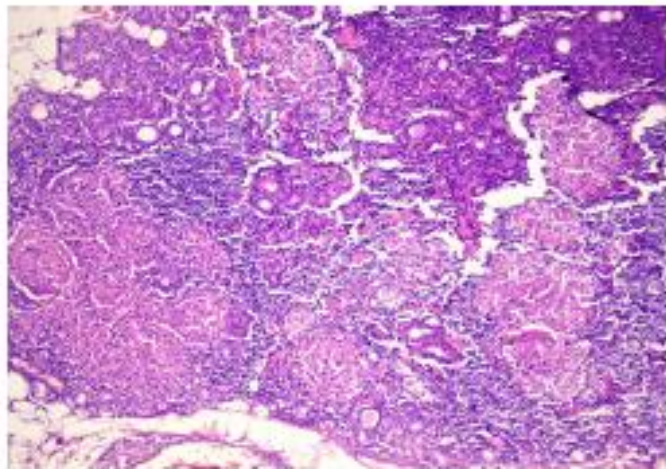
- Incidence env 1%, F>H, 25-40 ans
- Maladie inflammatoire pouvant toucher tous les organes, d'étiologie inconnue.
- Atteinte extrathoracique: 50%, isolée: 10%
- Atteinte oculaire: 25-50%
- Atteinte glandes salivaires: 5-10%

# Glandes salivaires et sarcoïdose

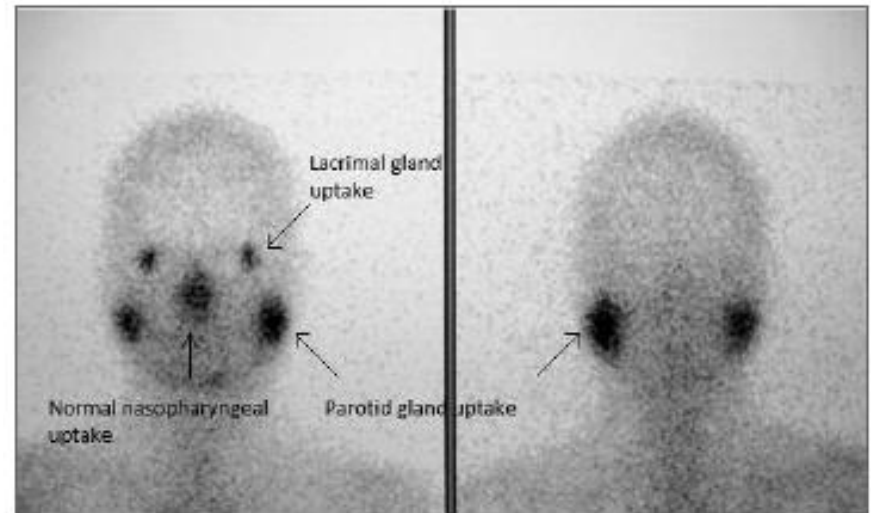
- Le plus souvent tuméfaction bilatérale, avec parfois syndrome sec
- Syndrome de Heerfordt (uveoparotid fever): uvéite, parotidite, paralysie du nerf facial, fièvre. Rare!
- Atteinte isolée très rare! (2 case report), atteinte intrathoracique svt déjà présente
- La biopsie des glandes salivaires peut confirmer le diagnostic (granulomes non caséeux, 58% de BGSA + lors de sarcoïdose salivaire)

# Bilan

- Rx/CT thorax
- Taux de l'enzyme de conversion (ACE)
- $^{67}\text{Ga}$  ou FDG/PET-CT (signe du panda), ou US?
- BGSA si atteinte objective des glandes salivaires



**Fig. 1** Non-caseating epithelioid sarcoid granulomas within salivary gland tissue. Numerous giant cells are present. (H-E staining. Original magnification  $\times 200$ )



**FIGURE 1.** Panda sign in Gallium-67 scan

# BGSA pour le dx de sarcoïdose

- Sensibilité de 20-58%
  - Mais: positives surtout ds les stades I-II
  - Moins sensible que les biopsies bronchiques ou hépatiques
  - Les biopsies des sites atteints sont plus rentables
  - Meilleure que les random biopsies peau/conjonctive
  - Bien corrélée au scan au Gallium (US?)
- Spécificité?
  - Plutôt réservée aux patients avec atteinte des glandes salivaires ou ne pouvant bénéficier d'une bronchoscopie/biopsie invasive

Nessan VJ, Jacoway JR. NEJM. 1979

Harvey et al. Sarcoidosis. 1989

Michon-Pasturel et al. Rev Med Interne. 1996

Tabak et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2001

# Uvéite et BGSA

- Positive ds 3-5% des cas!
- Corrélée à CT, ACE ou uvéite granulomateuse (sensibilité  $\approx$  24%)

→ pas comme examen de dépistage  
lors d'uvéite

# Maladie à IgG4

- Fibrose chronique inflammatoire médiée par le système immunitaire, souvent dans un terrain atopique, pouvant toucher tous les organes (93%: 2-4 sites)
- Atteintes les + fréquentes: gl ss-max et/ou lacrymales (28%), ADP (27%), orbite (22%), pancréatite autoimmune de type 1(19%), parotides (17%)...
- Incidence <1/100'000, plutôt les hommes, 50-60 ans
- Répond bien aux corticoïdes



# Diagnostic

L. Vasaitis / *European Journal of Internal Medicine* 27 (2016) 1–9

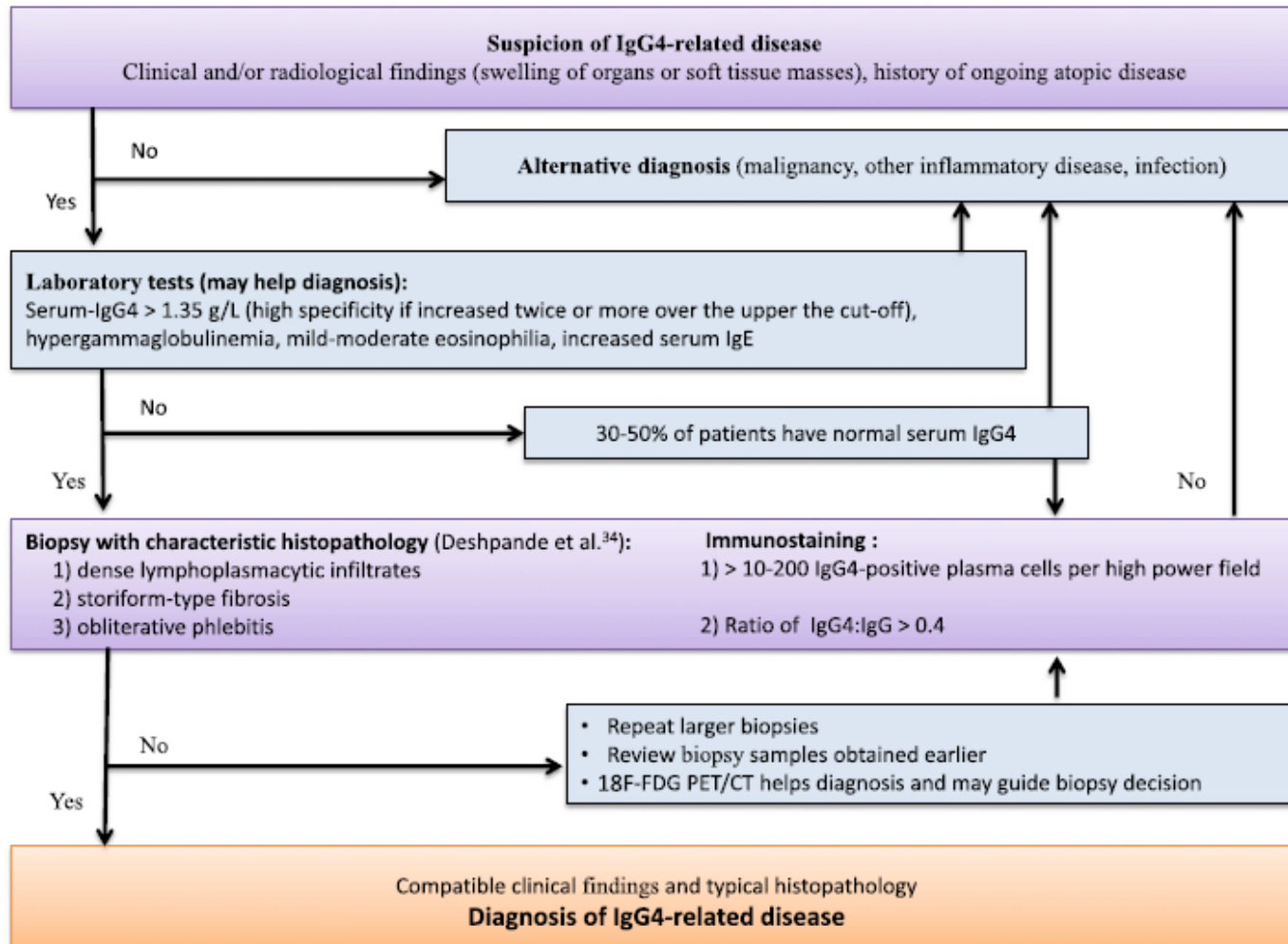


Fig. 1. Diagnostic work-up of IgG4-related disease, based on Umehara et al. proposed diagnostic criteria [42].

# BGSA pour IgG4

- Sensibilité de 57-69%, peu de littérature
- Moriyama 2016:
  - 66 pts avec susp IgG4: 45 BGSA +
    - Sensibilité 56%, Spécificité 100%
    - Atteinte gl sous-max: + = 68%, - = 40%
    - Corrélé au taux d'IgG4 et au nbr d'organes atteints
- Biopsie des glandes sous-maxillaires meilleure que BGSA (sensi 100% vs 58-69%), mais plus invasive (AG, cicatrice, nerf facial)
- Aide au diagnostic différentiel (not. Sjögren)

# En conclusion

- Atteinte unilatérale/masse gl salivaires:
  - ad ORL
- Syndr sec/ tumefaction bilatérale
  - Exclure HIV, HCV
  - Rechercher Sjögren et sarcoïdose, penser à maladie à IgG4
- BGSA:
  - De part sa facilité d'accès, bon examen de débrouillage histopathologique
- US:
  - Bilan de base pour toute atteinte des glandes salivaires
  - Place dans les critères diagnostiques de Sjögren
  - Remplacera bientôt la BGSA?

Merci pour votre attention!

