



**Il Percorso Diagnostico Terapeutico  
Assistenziale (PDTA) per la sindrome di  
Sjögren**

**a cura del prof. Guido Valesini**

**e del Gruppo di Ricerca Italiano sulla  
sindrome di Sjögren (GRISS)**

**Alla stesura del documento hanno partecipato (in ordine alfabetico):**

- Prof Massimo Albanese, Odontoiatria e Chirurgia Maxillo faciale, Università di Verona, massimo.albanese@univr.it
- Dott.ssa Chiara Baldini, U.O. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Pisa, chiara.baldini74@gmail.com
- Dott.ssa Silvia Balduzzi, UOC di Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, silvia.balduzzi@hotmail.it
- Dott.ssa Elena Bartoloni Bocci, Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia, elena.bartolonibocci@unipg.it
- Prof Stefano Bombardieri, UO di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Pisa, s.bombardieri@int.med.unipi.it
- Dott.ssa Alice Bruscolini, Dipartimento di organi di senso, Sapienza Università di Roma, alice.bruscolini@libero.it
- Prof Roberto Caporali, UOC di Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, caporali@smatteo.pv.it
- Dott Francesco Carubbi, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, UOC di Reumatologia, Università degli studi di L'Aquila, francescocarubbi@libero.it
- Prof Salvatore De Vita, Clinica di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, salvatore.devita@asuiud.sanita.fvg.it
- Dott.ssa Valentina Dini, U.O. di Dermatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Pisa, valentina.dini@unipi.it
- Dott Alberto Falorni, Sezione di Medicina Interna e Scienze Endocrino-metaboliche, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia, alberto.falorni@unipg.it
- Prof Marialuisa Framarino, Dipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma, marialuisa.framarino@gmail.com
- Prof. Giuseppe Frieri, UO Gastroenterologia, Università degli studi di L'Aquila, giuseppe.frieri@cc.univaq.it
- Prof. Roberto Gerli, Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia, roberto.gerli@unipg.it
- Prof Roberto Giacomelli, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, UOC di Reumatologia, Università degli studi di L'Aquila, roberto.giacomelli@cc.univaq.it
- Dott Michele Giansanti, Sezione di Anatomia Patologica ed Istologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Perugia, anatomia.patologica@ospedale.perugia.it
- Dott.ssa Angela Guerriero, Sezione di Anatomia Patologica ed Istologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Perugia, guerrieroangela@alice.it
- Prof. Maurizio Guida, U.O. Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Salerno, maguida@unisa.it

- Prof Alessandro Lambiase, Dipartimento di organi di senso, Sapienza Università di Roma, [alessandro.lambiase@uniroma1.it](mailto:alessandro.lambiase@uniroma1.it)
- Prof Giorgio Lombardo, Odontoiatria e Chirurgia Maxillo faciale, Azienda Ospedaliera Universitaria (AOUI) di Verona, [giorgio.lombardo@univr.it](mailto:giorgio.lombardo@univr.it)
- Dott Filippo Luccioli, Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia, [luciolif@tiscali.it](mailto:luciolif@tiscali.it)
- Prof Claudio Lunardi, UO di Malattie Autoimmuni, AOUI di Verona, [claudio.lunardi@univr.it](mailto:claudio.lunardi@univr.it)
- Prof Carmine Marini, UO Neurologia e Stroke Unit, Università degli Studi di L'Aquila, [carmine.marini@univaq.it](mailto:carmine.marini@univaq.it)
- Dott.ssa Lucia Marotta, Presidente di A.N.I.Ma.S.S. ONLUS- Ass. Naz. Italiana Malati Sindrome di Sjögren, Sede naz. Via S. Chiara, 6 Verona, [animass.sjogren@fastwebnet.it](mailto:animass.sjogren@fastwebnet.it)
- Prof Monica Mazza, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi di L'Aquila, [monica.mazza@cc.univaq.it](mailto:monica.mazza@cc.univaq.it)
- Dott.ssa Antonina Minniti, UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità mediche, Sapienza Università di Roma, [antoninaminniti@libero.it](mailto:antoninaminniti@libero.it)
- Dott.ssa Tiziana Nava, fisioterapista, Milano
- Dott.ssa Laura Palagini, U.O. di Psichiatria 2, Azienda Ospedaliero Universitaria di Pisa, [l.palagini@ao-pisa.toscana.it](mailto:l.palagini@ao-pisa.toscana.it)
- Dott.ssa Roberta Parente, U.O. Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Salerno, [parenteroberta87@gmail.com](mailto:parenteroberta87@gmail.com)
- Dott.ssa Maria Chiara Pino, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi di L'Aquila, [mariachiara.pino@graduate.univaq.it](mailto:mariachiara.pino@graduate.univaq.it)
- Dott.ssa Roberta Priori, UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità mediche, Sapienza Università di Roma, [roberta.priori63@gmail.com](mailto:roberta.priori63@gmail.com)
- Dott Luca Quartuccio, Clinica di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, [luca.quartuccio@uniud.it](mailto:luca.quartuccio@uniud.it)
- Prof Maurizio Rolando, UO Clinica Oculistica, Università di Genova, [maurizio.rolando@gmail.com](mailto:maurizio.rolando@gmail.com)
- Dott.ssa Simonetta Santarelli, U.O. di Odontostomatologia e Chirurgia del Cavo Orale, Azienda Ospedaliero Universitaria di Pisa, [s.santarelli@ao-pisa.toscana.it](mailto:s.santarelli@ao-pisa.toscana.it)
- Dott.ssa Elisa Tinazzi, UO Malattie Autoimmuni, AOUI di Verona, [elisa.tinazzi@univr.it](mailto:elisa.tinazzi@univr.it)
- Prof Massimo Triggiani, U.O. Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Salerno, [mtriggiani@unisa.it](mailto:mtriggiani@unisa.it)
- Prof Guido Valesini, UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità mediche, Sapienza Università di Roma, [guido.valesini@uniroma1.it](mailto:guido.valesini@uniroma1.it)
- Prof Alessandro Vatrella, U.O. di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Salerno, [avatrella@unisa.it](mailto:avatrella@unisa.it)

- Dott.ssa Ermes Vedovi, UOC di Recupero e Rieducazione Funzionale, AOUI di Verona, [er.vedovi@virgilio.it](mailto:er.vedovi@virgilio.it)
- Prof Gianluigi Zaza, UOC di Nefrologia, Università di Verona e AOUI di Verona, [gianluigi.zaza@univr.it](mailto:gianluigi.zaza@univr.it)

## Indice

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	7
<b>2. EPIDEMIOLOGIA</b> .....	7
<b>3. EZIOPATOGENESI</b> .....	8
<b>4. QUADRO CLINICO</b> .....	8
<b>5. ITER DIAGNOSTICO NELLA SINDROME DI SJÖGREN</b> .....	11
<b>5.1 Elementi clinici:</b> .....	11
<b>5.2 Elementi bioumorali:</b> .....	11
<b>5.3 Esami da eseguire per il follow up (tabella 3 box4)</b> .....	16
<b>5.4 Indici per valutare attività di malattia, danno e percezione soggettiva della malattia da parte del paziente</b> .....	17
<b>6. LO SPECIALISTA OCULISTA E LA SINDROME DI SJÖGREN</b> .....	19
<b>6.1 Diagnosi oculistica</b> .....	20
<b>6.2 La terapia oculare</b> .....	23
<b>7. LO SPECIALISTA ODONTOIATRA E LA SINDROME DI SJÖGREN</b> .....	32
<b>8. LO SPECIALISTA DERMATOLOGO NELLA SINDROME DI SJÖGREN</b> .....	38
<b>9. LO SPECIALISTA GINECOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN</b> .....	41
<b>9.1 Secchezza vulvo-vaginale e dispareunia</b> .....	41
<b>9.2 Affezioni del territorio perineale</b> .....	44
<b>9.3 Disfunzione ovarica</b> .....	44
<b>9.4 Conclusioni</b> .....	44
<b>10. SINDROME DI SJÖGREN E GRAVIDANZA</b> .....	47
<b>11. LO SPECIALISTA GASTROENTEROLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN</b> .....	51
<b>12. LO SPECIALISTA ENDOCRINOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN</b> .....	53
<b>13. LO SPECIALISTA CARDIOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN</b> .....	56
<b>14. LO SPECIALISTA NEFROLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN</b> .....	59
<b>14.1 Nefriti tubulo-interstiziali</b> .....	59
<b>14.2 Glomerulopatie SS-associate</b> .....	60

14.3 Clinica e diagnosi .....	60
14.4 Terapia .....	62
<b>15. LO SPECIALISTA NEUROLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN .....</b>	<b>65</b>
15.1 Neuropatie periferiche .....	65
15.2 Manifestazioni neurologiche centrali .....	66
<b>16. LO SPECIALISTA PNEUMOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN .....</b>	<b>69</b>
16.1 Alterazioni delle vie aeree superiori .....	69
16.2 Alterazioni delle vie aeree inferiori .....	69
16.3 Esami da effettuare nei pazienti con SS .....	70
16.4 Schema proposto per diagnosi e follow-up .....	71
<b>17. LO SPECIALISTA PSICHIATRA E LO PSICOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN .....</b>	<b>73</b>
<b>18. SINDROME DI SJÖGREN E LINFOMA .....</b>	<b>75</b>
18.1 Generalità .....	75
18.2 Diagnosi .....	76
<b>19. LA SINDROME DI SJÖGREN NELL'ANZIANO .....</b>	<b>79</b>
<b>20. TERAPIA SISTEMICA DELLA SINDROME DI SJÖGREN .....</b>	<b>84</b>
<b>21. TERAPIE INNOVATIVE NELLA SINDROME DI SJÖGREN .....</b>	<b>86</b>
<b>22. TERAPIA NON FARMACOLOGICA .....</b>	<b>90</b>
22.1. Ambiente .....	90
22.2. Terapia nutrizionale .....	91
22.3. Topici per cute e mucose .....	91
22.4. Attività fisico-riabilitativa .....	92
<b>23. IL RUOLO DELLA RIABILITAZIONE .....</b>	<b>92</b>

## **1. INTRODUZIONE**

La Sindrome di Sjögren (SS) è una malattia sistemica autoimmune, caratterizzata da flogosi cronica delle ghiandole a secrezione esocrina con associato deficit funzionale.

Il quadro clinico è caratterizzato da sintomi quali bocca secca (xerostomia) e occhio secco (cherato-congiuntivite secca).

La malattia può decorrere isolatamente (forma primaria) o associata ad altre patologie autoimmuni tra cui più spesso l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico e altre connettiviti (forma in overlap).

## **2. EPIDEMIOLOGIA**

La malattia può colpire tutte le età, ma si manifesta più frequentemente nelle donne tra la quinta e la sesta decade di vita. Il rapporto donna: uomo è 9:1.

I pochi studi epidemiologici finora condotti sulla prevalenza della SS (1-3) hanno portato a risultati talora discordanti per le differenze del disegno dello studio, dell'etnia della popolazione studiata, dei diversi criteri classificativi adottati e per l'eterogeneità delle metodiche strumentali utilizzate al fine di valutare l'impegno delle ghiandole salivari e lacrimali. Un recente studio francese ha dimostrato una prevalenza di 1.02–1.52 casi per 10.000 adulti, maggiore nei non-europei rispetto agli europei (3). Gli studi sull'incidenza sono ancora meno numerosi poiché è molto complesso definire con precisione il momento dell'esordio dei sintomi; tuttavia una recente metanalisi ha evidenziato un'incidenza di 6,92 casi per 10.0000/anni-persona (4).

### **3. EZIOPATOGENESI**

Anche per la SS, così come per la maggior parte delle altre malattie autoimmuni, l'eziopatogenesi è multifattoriale; vi concorrono infatti molteplici, e ancora non del tutto chiariti, fattori genetici, ormonali, immunologici e ambientali.

Vi sono numerosi studi in merito al possibile ruolo di agenti infettivi nell'eziopatogenesi della SS, in particolare il Citomegalovirus (CMV) e il virus di Epstein Barr (EBV) sono considerati possibili induttori della malattia (5). Questi virus hanno, infatti, un particolare tropismo verso le ghiandole salivari e potrebbero innescare reazioni autoimmuni verso le stesse, sia con un meccanismo di attivazione aspecifica policlonale B linfocitaria sia con un meccanismo di mimetismo molecolare, inducendo pertanto una risposta immuno-mediata verso antigeni del self.

### **4. QUADRO CLINICO**

La SS è caratterizzata da una condizione di secchezza di tutte le mucose. Il coinvolgimento oculare si manifesta con una sensazione di corpo estraneo solitamente denunciato come “sabbia negli occhi”. Il bruciore oculare, l’arrossamento e il prurito, con la fotofobia, la stanchezza visiva e l’accumulo di filamenti spessi nell’angolo mediale dell’occhio, completano il quadro clinico caratteristico di tale sindrome. Le suddette manifestazioni oculari sono legate a un’infiltrazione linfocitaria delle ghiandole lacrimali, con associata diminuzione del flusso lacrimale e un’alterazione nella composizione del secreto.

Tale quadro clinico, definito cheratocongiuntivite secca (CS), può portare, se trascurato, a gravi complicanze come ulcerazioni e cicatrici corneali.

La diagnosi di questa condizione viene effettuata dallo specialista oculista (vedi paragrafo dedicato).

La secchezza della bocca (xerostomia) rappresenta una delle principali manifestazioni cliniche riscontrabili nella SS. I pazienti spesso avvertono sensazione di bocca secca, difficoltà all’eloquio prolungato, alla masticazione e alla deglutizione di cibi secchi e necessità di bere frequentemente.

Comuni sono inoltre le anomalie del gusto (disgeusia) e il bruciore del cavo orale.

La carenza di saliva e la conseguente perdita delle sue proprietà lubrificanti, tamponanti e antimicrobiche, determinano lo sviluppo di alterazioni quali la comparsa di carie e infezioni del cavo orale. Inoltre, poiché la saliva ha un elevato pH in grado di neutralizzare il reflusso acido dello stomaco, i pazienti con SS sono maggiormente esposti alla malattia da reflusso gastro-esofageo, caratterizzata da bruciore e dolore retro-sternale.

Nelle donne la secchezza della mucosa vaginale provoca prurito, infezioni locali e dolore durante i rapporti sessuali (dispareunia), rilevabile attraverso un'attenta e orientata anamnesi.

Benché nella maggior parte dei casi l'interessamento rimanga limitato alle ghiandole salivari e/o lacrimali, molti pazienti sviluppano manifestazioni sistemiche extra-ghiandolari, tra cui quelle muscolo-scheletriche, polmonari, renali, cutanee, neurologiche ed ematologiche.

La prognosi è generalmente buona. Tuttavia è necessario un attento follow-up per individuare precocemente la possibile comparsa di malattie linfoproliferative, 40 volte più frequenti nei pazienti affetti da SS rispetto alla popolazione generale (6).

Inoltre, circa il 2% delle gravidanze di donne portatrici degli anticorpi anti-Ro/SSA può essere complicata da un blocco cardiaco fetale che, se totale, si associa ad un elevato rischio di morte intrauterina e durante il primo anno di vita.

Dato il carattere di aspecificità della sintomatologia della SS, le manifestazioni cliniche possono essere erroneamente attribuite ad altre malattie o a cause iatrogene (radioterapia, farmaci simpaticolitici, antidepressivi, antipertensivi, neurolettici), determinando un ritardo di diagnosi. La mancata diagnosi è, infatti, un fenomeno comune e si stima che il 50% dei pazienti realmente affetti non venga correttamente o tempestivamente diagnosticato.

Un corretto approccio clinico-diagnostico della SS deve essere associato all'utilizzo di opportuni criteri di valutazione di severità e progressione della malattia; è necessario quindi sviluppare idonei sistemi di valutazione strumentale, anatomo-patologica e funzionale al fine di facilitare la valutazione clinica, indicare l'esigenza di terapie più aggressive e misurare l'outcome.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982–2003. *Rheumatol Oxf Engl* 2006;45: 187–91
2. Gøransson L, Haldorsen K, Brun J, et al. The point prevalence of clinically relevant primary Sjögren's syndrome in two Norwegian counties. *Scand J Rheumatol* 2011; 40:221–4
3. Maldini C, Seror R, Fain O, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res* 2014;66:454
4. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. *Ann Rheum Dis* 2015 ;74:1983-9
5. Lucchesi D, Pitzalis C, Bombardieri M. EBV and other viruses as triggers of tertiary lymphoid structures in primary Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:445-55
6. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89:888-92

## 5. ITER DIAGNOSTICO NELLA SINDROME DI SJÖGREN

Il sospetto diagnostico di SS deve emergere in caso di specifici elementi clinici e biumorali.

### 5.1 Elementi clinici:

- Soggettivi: secchezza oculare quotidiana e persistente con sensazione di “sabbia/corpo estraneo” negli occhi, bruciore, irritazione, prurito o facile affaticamento oculare e aumentata sensibilità alla luce; secchezza del cavo orale, difficoltà alla deglutizione e necessità di bere per deglutire i cibi secchi (“cracker’s sign”), difficoltà nell’eloquio protratto, tumefazione ricorrente delle ghiandole salivari maggiori. Altri sintomi aspecifici sono: secchezza del naso, delle prime vie respiratorie e della cute, secchezza vaginale, facile affaticabilità, dolore muscolare ed articolare;
- Oggettivi: alterazioni quali-quantitative dei test di studio del film lacrimale; alterazioni quali-quantitative del flusso salivare; processi infiammatori a carico delle gengive (periodontiti), della lingua (glossite) e stomatiti angolari, aumentato rischio di carie e di progressiva caduta dei denti ed infezioni della cavità orale con candidosi orale.

### 5.2 Elementi biumorali:

- presenza di autoanticorpi quali anticorpi antinucleo (ANA), anticorpi anti ENA (anti-Ro/SSA e anti-La/SSB), Fattore Reumatoide;
- aumento gli indici di infiammazione (VES e PCR), alterazioni nell’esame emocromocitometrico (anemia e/o una diminuzione dei globuli bianchi e/o diminuzione delle piastrine), aumento delle gammaglobuline ed una riduzione dei livelli di complemento (C3 e C4).

La diagnosi di SS si basa sulla combinazione di elementi clinici, sierologici, strumentali e istologici (**Tabella 1**). In soggetti che riferiscano sintomi di secchezza oculare e orale, l’algoritmo diagnostico per la malattia prevede che vengano eseguite indagini volte a documentare la compromissione anatomica e funzionale delle ghiandole lacrimali e salivari e la presenza di segni di autoimmunità (ricerca di autoanticorpi). In particolare, tra i test oculari di studio del film lacrimale, che verranno descritti in dettaglio più avanti, il test di Schirmer consente di misurare la

secrezione lacrimale utilizzando strisce di carta bibula poste nell'occhio per 5 minuti. Il test è positivo se dopo 5' sono bagnati meno di 5 mm della striscia di carta bibula. Il Rosa Bengala, oggi sostituito dal verde di lissamina, è, invece, un colorante specifico per cellule devitalizzate e mucina che, in presenza di un danno dell'epitelio congiuntivale o corneale, si fissa sulle cellule rendendo visibili le lesioni epiteliali. Dei test di valutazione delle ghiandole salivari maggiori, la scialometria consente di misurare il flusso salivare (patologico se  $< 1,5$  ml/15 minuti), la scialografia di osservare l'architettura e la configurazione del sistema duttale e, infine, la scintigrafia permette una valutazione funzionale delle ghiandole salivari attraverso la velocità di captazione del pertecnetato di sodio marcato con Tc 99m.

Il dosaggio degli autoanticorpi viene effettuato su sangue periferico mediante prelievo venoso. Le tecniche di laboratorio disponibili (immunofluorescenza, ELISA, nefelometria) consentono di accertare la presenza degli autoanticorpi che costituiscono dei markers per la malattia. Tra essi, oltre agli anticorpi antinucleo e al Fattore Reumatoide, sono da ricordare gli ENA anti-Ro/SSA e anti-La/SSB che sono specificamente legati alla diagnosi della malattia. Tali anticorpi sono rivolti contro proteine citoplasmatiche e nucleari, ma pur essendo molto specifici per la diagnosi di malattia, sono presenti solo nei due terzi dei pazienti.

L'esame considerato ad oggi il più specifico per la diagnosi di SS è la biopsia delle ghiandole salivari minori. Viene effettuata praticando un'incisione di 1,5-2 cm all'interno del labbro inferiore su mucosa integra; il campione biotico deve essere fissato in formalina tamponata 10% da sei a dodici ore e processato secondo le tecniche istopatologiche convenzionali. Una biopsia idonea per rappresentatività lesionale deve comprendere almeno sei lobuli ghiandolari (1). All'esame microscopico viene valutata la presenza di scialoadenite linfocitaria con un sistema di graduazione noto come focus score (FS). Si valuta il numero di foci di infiltrazione flogistica cronica (1 focus corrisponde a un infiltrato di più di 50 elementi linfocitari) ogni  $4 \text{ mm}^2$  di superficie sezionale di tessuto ghiandolare (2). Una scialoadenite aspecifica di grado lieve o moderato non è considerata sufficiente per la diagnosi di malattia, mentre un focus score  $\geq 1$  è

considerato diagnostico in accordo ai “Revised International Classification Criteria” e ai “Japanese expert criteria” (3-4).

L’esame istologico delle ghiandole salivari minori non è esente da limiti. Essi sono legati alla sua invasività, all’andamento fluttuante del grado di infiltrazione nelle ghiandole nonché alla necessità di prelevare un campione di tessuto sufficientemente grande considerando la variabilità interghiandolare dell’infiltrato. Tuttavia, il valore clinico della biopsia negli ultimi anni è stato notevolmente enfatizzato. Dal punto di vista prognostico, infatti, la composizione e l’organizzazione dell’infiltrato infiammatorio all’interno delle ghiandole può essere correlato con la progressione della malattia. Quando l’infiltrato è particolarmente aggressivo possono formarsi strutture che ricordano i centri germinativi dei linfonodi. La presenza di queste strutture sembra essere associata ad un aumentato rischio linfoproliferativo nella storia naturale della malattia. L’assenza di queste strutture ha un valore predittivo negativo superiore al 90% per lo sviluppo di linfoma. In altri termini, quando non sono presenti formazioni simili ad un centro germinativo nella biopsia delle ghiandole salivari minori, il rischio che il paziente sviluppi un linfoma nel corso degli anni è molto basso.

### Tabella 1: iter diagnostico nella SS

a) Dati bioumorali

Esami immunologici (ANA, ENA: anti-Ro/SSA e anti-La/SSB)

b) Dati strumentali ed istologici

Test di studio del film lacrimale (test di Schirmer:  $<5$  mm/5' e Verde Lissamina)

Biopsia ghiandole salivari minori: scialoadenite focale con FS  $\geq 1$

Scintigrafia salivare

Scialometria: misurazione del flusso salivare  $\leq 1.5$  ml/15 min

Scialografia parotidea

c) Escludere altre possibili cause del quadro clinico e strumentale (infezioni virali, effetti collaterali da farmaci, forme endocrine e metaboliche)

I criteri classificativi più comunemente utilizzati (Criteri AECG 2002) (4) sono riportati in **Tabella 2**. Sono stati recentemente elaborati nuovi criteri classificativi che continuano tuttavia ad enfatizzare il ruolo chiave degli esami autoanticorpali, della biopsia delle ghiandole salivari minori e dei test oculari. Anche nei nuovi criteri, come in quelli riportati in Tabella 2, l'ecografia delle ghiandole salivari maggiori non viene contemplata tra le indagini strumentali utili a documentare l'impegno delle ghiandole salivari maggiori. Quest'ultima rappresenta una metodica non invasiva altamente specifica per la diagnosi di SS; tuttavia, prima che possa essere inserita nell'algoritmo per la diagnosi della malattia, la sua accuratezza diagnostica andrà verificata rispetto ad altre malattie che interessano le ghiandole salivari maggiori, come ad esempio la sarcoidosi.

**Tabella 2: Revised international classification criteria (AECG 2002)<sup>4</sup>**

<p><b>1. Sintomi oculari</b></p> <p>Una risposta positiva almeno ad una delle seguenti domande:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Ha sensazione quotidiana di occhi secchi da oltre tre mesi?</li><li>b. Ha sensazione di sabbia/corpo estraneo negli occhi?</li><li>c. Utilizza lacrime artificiali per più di tre volte al giorno?</li></ul>
<p><b>2. Sintomi orali</b></p> <p>Una risposta positiva almeno ad una delle seguenti domande:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Ha sensazione quotidiana di bocca secca da oltre tre mesi?</li><li>b. Ha tumefazione ricorrente o persistente delle ghiandole salivari?</li><li>c. Deve bere molto per inghiottire cibi secchi?</li></ul>
<p><b>3. Segni Oculari</b></p> <p>Schirmer test (&lt;5 mm in 5 min)</p> <p>Rosa Bengala positivo</p>
<p><b>4. Istopatologia</b></p> <p>Focus score <math>\geq 1</math> (Focus: aggregato di almeno 50 cellule mononucleate Adiacente ad acino intatto; Focus score: numero di foci per 4 mm<sup>2</sup>)</p>
<p><b>5. Impegno delle ghiandole salivari</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Scintigrafia salivare</li><li>b. Scialografia parotidea</li><li>c. Riduzione del flusso salivare (&lt; 1,5 ml in 15 min)</li></ul>
<p><b>6. Autoanticorpi</b></p> <p>Ro-SSA e/o La-SSB</p>

**Per SS primaria:**

- Presenza di 4 criteri su 6 positivi di cui almeno uno sia rappresentato dall'istopatologia o dalla sierologia
- Presenza di 3 dei 4 criteri "obiettivi" (punti 3,4,5,6)

**Per SS secondaria:** criteri 1 e 2 + almeno due tre 3, 4 e 5

**Criteri di esclusione:** radioterapia, HCV, AIDS, linfoma pre-esistente, sarcoidosi, graft versus host disease (GVHD), uso di farmaci anticolinergici

---

Nella flow-chart \*\*\* si propone il possibile iter diagnostico per un paziente con sospetta SS

### **5.3 Esami da eseguire per il follow up (tabella 3 box4)**

Una volta posta la diagnosi di SS, è opportuno monitorare il paziente nel tempo attraverso:

- Esami ematochimici generali (ogni 4-6 mesi): VES, PCR, emocromo con formula, elettroforesi delle proteine, IgG, IgA, IgM, C3, C4, amilasi, CPK, LDH, creatinina, SGOT/SGPT, fosfatasi alcalina ed esame urine
- Esami bioumorali e strumentali (da programmarsi in relazione alla sintomatologia del paziente) per valutare l'impegno ghiandolare e sistemico e il grado di attività di malattia secondo gli indici internazionali validati
- Esami per stratificare il rischio linfoproliferativo:
  - esami bioumorali: C3, C4, IgG, IgA, IgM, crioglobuline, LDH, immunofissazione sierica e urinaria, beta-2 microglobulina
  - ecografia ghiandole salivari maggiori, ecografia addome e delle stazioni linfonodali

- esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS, in casi selezionati se sospettato MALToma a localizzazione gastrica)

#### **5.4 Indici per valutare attività di malattia, danno e percezione soggettiva della malattia da parte del paziente**

La comunità scientifica ha elaborato degli strumenti che permettono di misurare attività di malattia, danno e percezione da parte del paziente della sintomatologia. Tali strumenti sono:

- l'**ESSDAI** (EULAR-Sjögren's syndrome disease activity index), che raccoglie un insieme di sintomi e segni clinici e di laboratorio attribuendo a ciascun tipo d'impegno d'organo un punteggio crescente proporzionale alla gravità con cui si manifesta;
- L'**SSDDI** (Sjögren's Syndrome Disease Damage Index), che raccoglie invece le manifestazioni di danno irreversibile legate alla malattia;
- L'**ESSPRI** (EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index), che misura su scale visuo-analogiche secchezza delle mucose, dolore e stanchezza.

Mentre i primi due strumenti vengono compilati dal medico, il terzo strumento viene compilato dal paziente (5-7).

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Gnepp, D.R., Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck, ed. S. Elsevier. 2009, Philadelphia
2. Tavoni A.G., Baldini C, Bencivelli W et al. Minor salivary gland biopsy and Sjogren's syndrome: comparative analysis of biopsies among different Italian rheumatologic centers. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30: 929-33
3. Langerman A.J., Blair EA, Sweiss NJ, Taxy JB. Utility of lip biopsy in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. Laryngoscope, 2007; 117: 1004-8

4. Vitali, C., Bombardieri S, Jonsson R et al. 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: 554-8
5. Seror, R., Ravaud P, Bowman SJ et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1103-9
6. Vitali C, Palombi G, Baldini C et al. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index and disease activity index: scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2223-31
7. Seror R, Ravaud P, Mariette X et al. EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:968-72

## **6. LO SPECIALISTA OCULISTA E LA SINDROME DI SJÖGREN**

Il quadro clinico conseguente alla disfunzione lacrimale in corso di SS è noto con il termine cheratocongiuntivite secca (CS). La CS è causata dalla riduzione della produzione di lacrime (ipolacrimia) da cui deriva una ridotta lubrificazione e trofismo della superficie oculare. L'ipolacrimia comporta un maggior traumatismo, dovuto al continuo movimento delle palpebre sulla superficie oculare, un processo infiammatorio cronico ed una riduzione dei meccanismi di difesa (rimozione di corpi estranei e germi, deficit di anticorpi e molecole antibatteriche naturali quali il lisozima), a cui segue un maggior rischio di contrarre infezioni. I sintomi più comuni della CS sono il bruciore, la sensazione di corpo estraneo, la fotofobia, la difficoltà nell'apertura della palpebra al risveglio e, nei casi più gravi, dolore e annebbiamento visivo. Il disturbo continuo spinge il paziente ad evitare gli ambienti esterni o ventilati e a rinunciare alle relazioni sociali, riduce di molto la concentrazione durante l'attività lavorativa con un costo sociale diretto ed indiretto rilevante. Nelle fasi iniziali della malattia i pazienti affetti da CS possono tuttavia presentare un quadro di iperlacrimia, dovuto alla presenza di danni della superficie corneale.

La gravità della sintomatologia è molto variabile e spesso non vi è correlazione tra sintomatologia e severità del danno della superficie oculare. Si ritiene che questo fenomeno sia conseguenza della sofferenza delle terminazioni nervose (abbondantissime a livello della cornea) che possono dare fenomeni di iperestesia, esagerando il quadro sintomatologico rispetto a quello obiettivo, e successivamente di ipoestesia, che riducono la sintomatologia anche in presenza di gravi stati di sofferenza corneale. Possono peraltro esservi periodi di quiete sintomatologica, alternati a periodi di acuzie dell'infiammazione oculare a cui possono associarsi sintomi sistemici. Per i rilevanti costi diretti ed indiretti della malattia è di primaria importanza una diagnosi precoce e un approccio terapeutico mirato.

## 6.1 Diagnosi oculistica

La diagnosi e classificazione della CS si basa sul reperto di alterazioni qualitative e quantitative del film lacrimale e di un danno della superficie oculare, mediante esame alla lampada a fessura e test specifici (Tear Break up time e test di Schirmer) (1). Per evidenziare il danno cellulare congiuntivale e corneale, vengono utilizzati alcuni coloranti vitali tra cui il rosa bengala, la fluoresceina ed il verde di lissamina. Il rosa bengala evidenzia esclusivamente le cellule danneggiate e prevede tre gradi di severità: grado A (severa), B (moderata) e C (lieve). Successivamente, utilizzando il verde di lissamina (un colorante con caratteristiche simili al rosa bengala, ma privo di effetti tossici cellulari) e la fluoresceina (che rappresenta lo standard per evidenziare i dati della superficie corneale) sono state proposte ulteriori classificazioni (2,3). Recentemente la Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) ha sviluppato un criterio di classificazione della CS in corso di SS basato su una valutazione quantitativa del danno della superficie congiuntivale (evidenziato con il verde di lissamina) e della superficie corneale (evidenziato con fluoresceina) facilmente applicabile nella pratica clinica, chiamato OSS grading system (4) i cui vantaggi sono i tempi rapidi di esecuzione e l'uguale peso dato al danno corneale e congiuntivale.

Sulla base del SICCA Registry, i test per la valutazione della funzione lacrimale in corso di CS vanno eseguiti nella successione seguente, per non inficiare i risultati e la ripetibilità, richiedendo un tempo complessivo di circa 20 minuti (5):

1) Schirmer Test— Il test di Schirmer tipo I (senza anestesia) consiste nel posizionare un filtro di Schirmer nel fornice temporale inferiore congiuntivale e nel valutare quanti mm del filtro vengono bagnati dalle lacrime dopo 5 min. Durante questo tempo il paziente deve mantenere chiusi gli occhi. Valori uguali od inferiori a 5 mm in 5 minuti sono da considerarsi patologici (2).

2) Tear Break Up Time (TBUT)— Subito dopo aver rimosso il filtro di Schirmer si instilla una goccia di fluoresceina allo 0,5% e si invita il paziente ad ammiccare. Due minuti dopo viene valutato il tempo di rottura del film lacrimale utilizzando la lampada a fessura con una luce blue cobalto. Il paziente viene invitato ad ammiccare una volta e quindi a tenere gli occhi aperti, vengono quindi contati i secondi necessari alla comparsa di spot scuri che interrompono il film lacrimale e la media di tre misurazione determina il valore del TBUT. Un valore inferiore ai 10 secondi è considerato patologico.

3) Colorazione corneale con fluoresceina — Al fine di quantificare la severità della cheratite puntata superficiale (CPS), la stadiazione della colorazione corneale con fluoresceina va effettuata tra 4 e 8 minuti dopo l'instillazione del colorante. Vanno contati quanti punti assumono il colorante e classificati da 0 a 3 (0 = nessuna colorazione; 1 = 1-5 punti; 2 = 6-30 punti; 3 = >30 punti). Un ulteriore punto va aggiunto nel caso in cui: a) la CPS è presente nei 4mm centrali della cornea; b) sono presenti filamenti di muco sulla cornea; c) è presente un deficit epiteliale anche lineare. Pertanto la stadiazione della colorazione corneale con fluoresceina prevede un punteggio da 0 a 6.

4) Esame oculare alla lampada a fessura— Deve focalizzarsi sulla valutazione delle palpebre, congiuntiva e cornea, ricercando le patologie che frequentemente si associano a CS: lagofalmo, entropion, pterigio, pinguecola, blefarite (ulcerazioni alla base delle ciglia, collaretti, alterazioni nel numero e direzione delle ciglia, poliosi, tilosi) e meibomite (infiammazione delle ghiandole di meibomio, ostruzione degli orifici con secrezioni dense, teleangectasie del bordo palpebrale, segni di rosacea).

5) Colorazione congiuntivale con verde di Lissamina— Dopo l'esame con la lampada a fessura si instilla una goccia di verde di lissamina all'1% e va effettuata una quantificazione della colorazione congiuntivale entro 2 minuti. I punti verdi di colorazione della congiuntiva vanno contati e classificati separatamente nella zona interpalpebrale nasale e temporale dando un

punteggio da 0 a 3 (0 = 0 - 9; 1 = 10-32 punti; 2 = 33-100 punti; 3 = >100 punti o presenza di area di colorazione confluyente  $\geq 4\text{mm}^2$ ). Pertanto la stadiazione della colorazione congiuntivale con verde di lissamina prevede un punteggio da 0 a 6 (3 per la zona nasale più 3 per quella temporale).

Lo score dell'OSS grading system si ottiene sommando il punteggio della fluoresceina con quello del verde di lissamina ottenendo un valore massimo di 12 per ogni occhio. Un punteggio dell'OSS superiore a 3 viene considerato patologico e diagnostico di CS.

Una diagnosi precoce e un trattamento adeguato della CS previene l'evoluzione della malattia verso gli stadi più avanzati in cui si sviluppano ulcere e cicatrici corneali che comportano una riduzione più o meno importante della funzione visiva fino a quadri di cecità irreversibile da metaplasia squamosa della superficie oculare. Le visite di controllo oculistiche in corso di CS variano da una frequenza mensile, trimestrale od annuale sulla base delle severità dei segni e sintomi oculari e devono essere coordinate con l'internista in base al quadro clinico generale ed alla eventuale terapia sistemica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:179-93
2. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J.* 1995; 21:221–32
3. Bron AJ, Evans VE, Smith JA, et al. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry tests. *Cornea.* 2003; 22:640–50
4. John P. Whitcher et al. A Simplified Quantitative Method for Assessing Keratoconjunctivitis Sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149: 405–

5. Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. Ocul Surf. 2007;5: 108–52

## **6.2 La terapia oculare**

La terapia della disfunzione lacrimale in corso di SS non si distacca dalle terapie proposte per le altre forme di secchezza oculare, ma dovrà affrontare più frequentemente pazienti con componenti infiammatorie più spiccate e quadri clinici più gravi e complessi.

Le opzioni terapeutiche per l'occhio secco sono multiple e comprendono la possibilità di sostituire (almeno nel volume) le lacrime mancanti, la possibilità di conservare le lacrime presenti, la possibilità di stimolare la produzione di lacrime o almeno di alcune componenti ed infine la possibilità di ridurre lo stato infiammatorio sempre associato alla presenza di un occhio secco.



**Fig. 1. Occhio secco: una proposta condivisa di strategia terapeutica <sup>(1)</sup>**

La **Figura 1** illustra le scelte fatte dal panel di esperti nell'ambito del Conferenza italiana di consenso sull'occhio secco (2) i quali concordarono sull'importanza che, in tutte le forme di questa malattia, venga rispettata una serie di norme generali di natura igienico ambientale accanto all'impiego dei sostituti lacrimali, alla correzione di eventuali patologie palpebrali associate ed all'impiego di farmaci anti-infiammatori specifici (locali e sistemici): cura degli ambienti (umidificazione, ventilazione), impiego di occhiali con protezioni laterali, attenta scelta del tipo di lente a contatto se in uso, igiene palpebrale.

#### La terapia sostitutiva: sostituti lacrimali (lacrime artificiali)

Il provvedimento terapeutico più utilizzato in questa patologia è la terapia sostitutiva e/o correttiva a base di colliri o gel, composti da sostanze che possiedono proprietà solo in parte

analoghe alle lacrime naturali (contenuto in acqua, azione detergente, diluente, lubrificante e disinfettante) (3).

Le funzioni comuni alla maggior parte dei sostituti lacrimali sono le seguenti:

- azione diluente (ripristino della componente acquosa per diluire le componenti solubili delle lacrime),
- azione di volume (ripristino del normale volume delle lacrime),
- azione stabilizzante (mantenere e ripristinare la stabilità del film lacrimale, migliorando comfort e qualità della visione, assicurando l'umidità della superficie corneo-congiuntivale esposta ed una uniforme disposizione del film che la ricopre),
- azione protettiva verso l'epitelio (capacità di permanere adeso alla superficie epiteliale per tempi prolungati, ridurre i fenomeni di sfregamento mediante l'attività viscoelastica)
- azione muco-mimetica (mimano le funzioni dello strato mucoproteico cercando di trattenere il fluido pre-oculare aderente agli epitelii corneo-congiuntivali).
- talvolta azione correttiva (effetto tampone per correggere alterazioni del pH, ipotoniche per correggere almeno in modo temporaneo l'eccessiva pressione osmotica da iper-evaporazione, attività mucolitica in caso di eccesso di mucina, etc.).

E' preferibile utilizzare sostituti lacrimali senza conservanti, soprattutto nei pazienti con SS nei quali, il ricambio lacrimale è scarso e quindi il rischio di avere alte concentrazioni di conservante sulla superficie oculare è elevato.

Dovranno essere instillati in tempi regolari o prima di affrontare condizioni ambientali o di attività a rischio in modo da prevenire il fastidio, indicatore della presenza di fenomeni già nocivi.

#### Protezione epiteliale

E' possibile in alcuni casi utilizzare provvedimenti quali l'applicazione per periodi brevi (7-15

giorni) di lenti a contatto in silicone-idrogel, per proteggere l'epitelio corneale dal trauma legato all'ammiccamento senza il cuscinetto protettivo delle lacrime ed al contempo fornire un serbatoio di liquido per l'idratazione corneale. Risultati simili possono essere ottenuti da periodi di 36-48 ore di bendaggio compressivo. In alcuni casi di particolare gravità sarà utile l'uso di lenti sclerali semirigide.

### Farmaci antinfiammatori

La terapia antinfiammatoria topica, includente, steroidi, siero autologo e ciclosporina A è capace di migliorare i sintomi soggettivi ed i segni obiettivi della sofferenza oculare nella SS.

I colliri a base di FANS (4) sono stati utilizzati con successo per controllare l'infiammazione in corso di disfunzione lacrimale per brevi periodi. Tuttavia, per la tossicità verso le cellule epiteliali e il rischio di provocare fenomeni di colliquazione corneale il loro impiego è oggi temporaneo, sporadico e sostanzialmente non indicato.

### Corticosteroidi topici

L'utilizzo di steroidi per periodi brevi di tempo, minimizzando gli effetti avversi oculari, sembra utile per la loro attività su molti dei fattori biumorali e cellulari dell'infiammazione.

Alcuni studi indicano che "l'uso degli steroidi topici per tempi brevi è sicuro" (5).

Più recentemente l'introduzione di preparati a base di steroidi estere, quali il Lotpredolo Etabonato, che presentano profili di sicurezza elevati per quanto riguarda la cataratta ed il glaucoma, consentono l'uso di questi antinfiammatori a dosi progressivamente decrescenti, anche per mesi (6).

### Ciclosporina A e Tacrolimus

Diversi studi dimostrano l'efficacia e la sicurezza dell'uso protratto fino ai 12 mesi di colliri a base di ciclosporina a concentrazioni di 0.05%, 0.5%, 2% (7).

Più recentemente un collirio a base di Tacrolimus allo 0.03% è stato utilizzato con successo (8).

#### Terapia antinfiammatoria con omega 3 - omega 6 e derivati (resolvine)

Studi clinici prospettici randomizzati hanno dimostrato un effetto favorevole della assunzione orale di acidi grassi polinsaturi (omega-3) nei confronti dell'espressione dei marcatori dell'infiammazione a livello della superficie oculare e della sintomatologia avversa nei pazienti con disfunzione lacrimale (9,10).

Studi su modelli animali con disfunzione lacrimale hanno confermato la capacità di preparati a base di omega-3 in colliri per uso topico di ridurre l'espressione delle cellule infiammatorie a livello della superficie oculare (11).

#### Terapie chirurgiche

Il volume lacrimale disponibile per la superficie oculare può essere aumentato attraverso l'inserzione nei puntini lacrimali palpebrali di piccoli tappi (in silicone od altri polimeri) che hanno la funzione di incrementare il volume lacrimale disponibile. Essi però riducono od annientano il turnover lacrimale, con conseguente stasi di lacrime potenzialmente tossiche, aumentando il rischio di fenomeni infiammatori a carico della superficie epiteliale. Mentre possono essere utili per tempi medio brevi in situazioni specifiche, il loro uso a lungo termine è in discussione.

Esistono poi opzioni chirurgiche che sono solitamente riservate ai casi più gravi o resistenti e vanno dall'uso di collanti cianoacrilici per chiudere eventuali perforazioni corneali, a tarsorrafie più o meno estese secondo la gravità del caso, ad impianti sopra epiteliali di membrana amniotica, trapianti congiuntivali associati o meno alla trasposizione di dotti delle ghiandole salivari, o all'impianto di ghiandole salivari minori a livello congiuntivale (12).

## La cura dell'ambiente e l'esposizione della superficie oculare

La superficie oculare è esposta per un notevole numero di ore ogni giorno all'aria e quindi nessun trattamento farmacologico potrà aspirare ad ottenere un risultato pieno senza la dovuta attenzione all'ambiente di vita e di lavoro del paziente affetto da sindrome dell'occhio secco. È importante dunque che il soggetto mantenga un adeguato numero di ore di sonno, ma bisogna consigliare di mantenere gli occhi chiusi per ulteriori periodi durante la giornata, anche brevi. Si spiegherà al paziente che dovrà evitare di esporre direttamente gli occhi a correnti d'aria come accade non solo in vicinanza di condizionatori d'aria e ventilatori, ma anche in caso di cammino veloce. È inoltre bene che l'aria mantenga un certo grado di umidità: è dunque utile evitare di stare troppo vicini a fuochi liberi, caminetti e barbecue. Dannosa, infine, l'esposizione a tutti gli inquinanti indoor ed outdoor, a cominciare dal fumo di sigaretta attivo e passivo, fino alle esalazioni di solventi e vernici, zone esposte a eccessi di inquinamento atmosferico, ecc. Per raggiungere meglio questo obiettivo terapeutico, viene anche consigliato di indossare occhiali anche con lenti non correttive e magari dotati di alette e paratie superiori e laterali (si arriva fino all'impiego di occhialini "stagni" tipo nuoto) che isolano dall'ambiente esterno nocivo ed aiutano a mantenere un certo grado di umidità nel microclima antistante l'occhio. Lavorare a lungo al computer costituisce un ulteriore motivo di accentuazione dei disturbi da occhio secco perché obbliga a mantenere a lungo una posizione di sguardo orizzontale ed espone all'aria una maggiore superficie oculare, inoltre aggiunge alle tre classiche sincinesie tipiche della visione da vicino (accomodazione, convergenza e miosi) altri tre movimenti (depressione palpebrale e oculare, flessione del collo) che provocano la retrazione della palpebra superiore, la diminuzione dell'ammiccamento e quindi prolungano il tempo di esposizione della superficie oculare all'aria.

### La cura delle palpebre

La stasi del secreto delle ghiandole di Meibomio comporta un aumento dello stato infiammatorio ed una diminuita disponibilità di lipidi nel film lacrimale, con conseguente aumento

dell'evaporazione. Per favorire la fluidità ed il drenaggio dei lipidi ghiandolari, sono utili la pulizia del bordo palpebrale e l'applicazione di caldo umido tramite impacchi eseguiti con garze imbevute di acqua calda sugli occhi chiusi accompagnata da un breve e delicato massaggio palpebrale effettuato attraverso le garze stesse. L'applicazione di una pomata a base di derivati della tetraciclina impedisce la proliferazione di *Staphylococcus aureus* le cui lipasi sono in grado di denaturare il secreto meibomiano inducendo fenomeni flogistici che, particolarmente durante la notte per l'assenza del turnover lacrimale, verranno trasferiti alla congiuntiva ed alle altre strutture della superficie oculare. La tetraciclina inoltre ha una attività antinfiammatoria e sulla fluidità dei lipidi.

#### Effetti negativi dei farmaci

Alcuni farmaci utilizzati per via sistemica, riportati nella **Tabella 4**, possono influenzare in modo negativo la secrezione lacrimale e orale. Vanno ricordati inoltre i farmaci in grado di provocare un danno anatomico delle ghiandole lacrimali tra cui tiabendazolo, chinidina, carbimazolo, FANS, penicilline e sulfamidici (in caso di gravi sindromi immuno-allergiche come la S. di Stevens Johnson e la S. di Lyell).

<b>Tabella 4. Farmaci ed altre sostanze coinvolte nella riduzione della secrezione salivare e lacrimale</b>	
<b>EFFETTO SEVERO</b>	<b>EFFETTO MODERATO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atropina, farmaci anticolinergici (antiparkinsoniani, anti-istaminici)</li> <li>- Antidepressivi (triciclici e inibitori della monoamino ossidasi)</li> <li>- Neurolettici</li> <li>- Morfina, codeina, tramadolo</li> <li>- Tossina botulinica tipo A</li> <li>- Antiaritmici di classe IA (diisopiramide)</li> <li>- Isotretinoina</li> <li>- Farmaci psicotropi</li> <li>- Tabacco, ecstasy, cannabis, cocaina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beta bloccanti</li> <li>- Alfa bloccanti</li> <li>- Calcio antagonisti</li> <li>- Benzodiazepine</li> <li>- Inibitori della ricaptazione della serotonina</li> <li>- Anti-istaminici H1</li> <li>- Diuretici</li> <li>- Alcuni farmaci anti-retrovirali</li> </ul>

## BIBLIOGRAFIA

1. Rolando M. e il Gruppo Italiano di Consenso sulla diagnosi e la terapia dell'Occhio Secco. Conferenza Italiana di Consenso sull'Occhio Secco. *Ottica Fisiopatologia* 2005; 4: 313-325
2. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul. Surf.* 2007;5:163-78
3. Hyon JY, Lee YJ, Yun PY. Management of ocular surface inflammation in Sjögren Syndrome. *Cornea.* 2007;26: S13-5
4. Rolando M, Barabino S, Alongi S, Calabria G. Topical non-preserved diclofenac therapy for keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506:1237-40
5. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6

6. Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ et al. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye Contact Lens*. 2014;40:289-96
7. Buggage RR, Amrane M, Ismail D et al. The effect of Cyclokate® (unpreserved 0.1% cyclosporine cationic emulsion) on corneal involvement in patients with moderate to severe dry eye disease participating in a phase III, multicenter, randomized, controlled, double-masked, clinical trial, *Eur J Ophthalmol*, RFCOR-115, SOE, Geneva, Switzerland, 2011
8. Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, Santo RM, Shimazaki J, Hida RY. Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea*. 2012;31:945-9
9. Aragona P, Bucalo C, Spinella R, Giuffrida S, Ferreri G. Systemic Omega-6 Essential Fatty Acid Treatment and PGE<sub>1</sub> Tear Content in Sjögren's Syndrome Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4474-9
10. Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmol*. 2011;89:e591-7
11. Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, Barabino S, Schaumberg DA, Dana MR. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol* 2008;126:219-2
12. Calonge M. The treatment of dry eye. *Surv. Ophthalmol*. 2001;45:S227-39

## 7. LO SPECIALISTA ODONTOIATRA E LA SINDROME DI SJÖGREN

La saliva è un liquido biologico prodotto dalle ghiandole salivari di fondamentale importanza per il mantenimento dell'omeostasi orale. Risulta implicata nelle prime fasi della digestione e garantisce protezione ai denti e ai tessuti molli grazie alle sue proprietà detergenti, lubrificanti e antimicrobiche, promuove la re-mineralizzazione dei denti e, infine, assiste durante la fonazione, la masticazione e la deglutizione. Quando la normale produzione di saliva risulta diminuita (iposcialia) o alterata, il soggetto colpito è predisposto ad un aumento della patologia orale: aumentata suscettibilità all'insorgenza di carie, gengiviti e candidosi orale, lesioni traumatiche sulle mucose e alitosi. A tutto ciò si affianca anche una compromissione delle funzioni gustative e digestive, della capacità di masticare, deglutire, parlare correttamente e portare protesi rimovibili. La xerostomia o bocca secca è presente in oltre l'85% dei pazienti con SS (1,2). I pazienti riferiscono difficoltà a deglutire il cibo secco, incapacità di parlare a lungo senza bere, cambiamenti del gusto, sensazione di bruciore in bocca, aumento delle carie dentali e problemi nel portare le protesi.

La quantificazione della produzione di saliva da parte del paziente può essere effettuata attraverso varie tecniche di raccolta, di cui la più usata è la tecnica dello sputo. Un adulto sano produce mediamente da 500 a 800 ml di saliva al giorno, con un flow rate medio di 0,1 ml/min durante le ore di sonno, e di 0,3-0,5 ml/min durante le ore di veglia, che può arrivare sotto stimolazione a 4 ml/min, ad esempio durante la masticazione (3). Generalmente perché all'iposcialia si associno i segni della xerostomia è necessario che il flusso salivare si riduca a meno del 50% del normale. Un flusso salivare basale diurno inferiore a 0,1 ml/min o stimolato (tempo di raccolta consigliato 5 minuti, con succo di limone instillato ripetutamente sul dorso linguale a distanza di meno di un minuto, oppure con gomme da masticare senza zucchero) inferiore a 1,0 ml/min, indica una riduzione del flusso sotto la soglia di rischio per la patologia cariosa.

Qualora l'odontoiatra compri un effettivo quadro di iposcialia, deve porre diagnosi differenziale con altre cause di diminuzione del flusso salivare. Esiste infatti una serie di farmaci la cui assunzione è in grado di dare una diminuzione del flusso salivare come già scritto in precedenza (vedi Tabella 3). La secchezza della bocca può anche essere causata da consumo di droghe o da trattamenti radioterapici della testa e del collo.

In caso di SS non solo decresce il flusso salivare, ma si assiste anche ad una modificazione nella sua composizione. Questo espone i malati di SS ad un rischio più elevato di contrarre infezioni opportunistiche delle mucose orali (per esempio candidosi, che peggiora il bruciore orale) e di sviluppare carie o a recidive di carie a livello d'otturazioni e di margini protesici (4). La carie è una patologia multifattoriale a carattere infettivo alla cui insorgenza concorrono da un lato un aumento sulle superfici dentali della presenza di batteri cariogeni a discapito delle altre specie saprofiti associato alla disponibilità prolungata nel tempo di carboidrati fermentabili introdotti con la dieta, di cui necessitano per vivere e riprodursi, e dal cui metabolismo originano acidi deboli. La saliva si oppone al processo cariogeno in maniera meccanica, chimica, essendo in grado di tamponare gli acidi e riportare il pH della superficie dentale oltre la soglia di rischio, e remineralizzante, reintegrando i sali persi dai tessuti. Se però nel cavo orale sono introdotti con elevata frequenza cibi ricchi di carboidrati fermentabili, la somma dei tempi sotto la soglia di rischio aumenterà e aumenterà la demineralizzazione.

Nella SS viene a mancare l'azione antagonizzante il processo carioso che svolge invece nei soggetti normali la saliva, pertanto in questi malati si presenterà un'incidenza molto più elevata e una distribuzione caratteristica delle carie, che interesseranno soprattutto il colletto dei denti e le superfici vestibolari e i bordi incisali (5). Dunque questi malati presentano un maggior numero di denti cariati, otturati o ricostruiti, e un numero di denti mancanti tre volte maggiore rispetto agli individui sani, nonostante si rechino dal dentista con maggior frequenza per le visite

odontoiatriche di controllo, usino dentifrici al fluoro e dimostrino una maggiore attenzione all'igiene orale domiciliare.

L'esame di tutta la cavità orale dovrebbe essere eseguita almeno ogni 6 mesi nei pazienti con SS. La mucosa orale può apparire eritematosa, con aree del dorso linguale atrofiche. Il rossore può essere dovuto ad una candidosi eritematosa per una proliferazione di *Candida albicans*. Le chiazze eritematose comunemente interessano il palato duro e molle e la superficie dorsale della lingua. Saltuariamente si può avere una candidosi pseudomembranosa, che si presenta come una placca bianca rimovibile che può instaurarsi su qualsiasi superficie della mucosa. Può manifestarsi in questi pazienti la cheilite angolare, in forma di fissurazioni alle commessure associata o meno alla candidosi intra-orale, essendo comunemente causata da *Candida albicans*, ma anche da *Staphylococcus aureus*.

Infine nel 25-65% delle persone si associano inoltre tumefazioni delle ghiandole parotidi o sottomandibolari, monolaterali o bilaterali per le quali si impone talora la diagnosi differenziale con un linfoma. L'aumento bilaterale delle dimensioni della ghiandola parotide può essere acuto o cronico. Se è acuto generalmente è dovuto alla ostruzione per tappi di muco ed è associato a dolore. A volte è indicato eliminare il muco tramite endoscopia, e nei casi in cui si sviluppasse una sovra-infezione batterica con comparsa di una secrezione purulenta a livello dell'ostio del dotto di Stenone, si renderà necessario un trattamento antibiotico appropriato principalmente contro i cocchi Gram positivi. L'infiammazione ghiandolare cronica, invece, può colpire le ghiandole parotidi e/o sottomandibolari, che si presentano dolorose al tatto senza però fuoriuscita di pus dal dotto.

Molto utile in questi casi è lo studio ecografico delle ghiandole salivari (6). L'ecografia rappresenta, per la sua non invasività e ottima accettabilità da parte del paziente, la metodica di più frequente utilizzo. Consente una dettagliata valutazione morfologica delle ghiandole salivari maggiori; le ghiandole minori non sono invece esplorabili ecograficamente. Le ghiandole salivari

maggiori appaiono costituite da echi fini e omogenei, simili a quelli osservabili all'esame ecografico della tiroide; la parotide, tuttavia, rispetto a quest'ultima, mostra maggior assorbimento acustico, ciò rende difficoltosa la visualizzazione delle porzioni più profonde. Le principali alterazioni ecostrutturali evidenziabili all'ecografia in corso di SS sono rappresentate da: riduzione del volume ghiandolare o suo incremento in presenza di flogosi acuta, disomogeneità dell'ecostruttura parenchimale, presenza di aree ipoecogene di dimensioni variabili, multiple formazioni cistiche, calcificazioni e la presenza di linfonodi peri o intraghiandolari. La disomogeneità parenchimale con multiple aree ipoecogene circoscritte o confluenti rappresenta l'aspetto ecografico più tipico in corso di SS mentre multiple bande iperecogene sono invece evidenziabili nelle fasi più tardive di malattia e sono espressione di un grave sovvertimento della struttura ghiandolare con sostituzione di tessuto fibroso connettivale. L'ecografia consente, applicando degli score specifici, di effettuare un'analisi semiquantitativa del grado di interessamento del parenchima ghiandolare attribuendo un punteggio da 0 a 4 in base alla severità delle alterazioni strutturali della ghiandola, all'entità del volume della ghiandola ed al numero ed aspetto delle aree ipoecogene. Tale approccio ha dimostrato, nei diversi studi, una buona sensibilità ed un'ottima specificità nel differenziare i pazienti con SS dai controlli sani.

### Terapia della secchezza orale

I cardini del trattamento della xerostomia sono rappresentati da norme igieniche, dietetiche e comportamentali e dall'utilizzo di sostituti salivari. I pazienti devono essere istruiti sull'importanza di una rigorosa igiene orale e di frequenti visite odontoiatriche di controllo. Per alleviare la sintomatologia, devono essere frequenti nell'arco della giornata le assunzioni di liquidi o più semplicemente degli sciacqui con acqua, e in quei pazienti con secchezza orale moderata possono portare ulteriori benefici le gomme da masticare prive di zucchero e, ovviamente, i sostituti salivari. Devono essere evitati i fattori irritanti e aggravanti la secchezza orale come il fumo, l'alcol, i cibi secchi o piccanti, gli ambienti secchi e i farmaci potenzialmente in grado di

peggiore la secchezza, di cui è consigliabile ridurre le dosi qualora non sostituibili. Per i pazienti con funzione residua delle ghiandole salivari il trattamento di scelta è rappresentato dai secretagoghi come la pilocarpina e la cevimelina (7,8). Queste opzioni terapeutiche possono essere altresì utili per la cheratocongiuntivite secca. Inoltre, possono essere presi in considerazione farmaci mucolitici come N-acetilcisteina o la Bromexina al fine di ridurre la sintomatologia soggettiva di secchezza orale; tali farmaci non inducono, tuttavia, un aumento della secrezione salivare. Infine, è raccomandata quando necessario l'assunzione di agenti antifungini per la candidiasi e la cheilite angolare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: Diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;13 3 Suppl:265–82
2. Rostron J, Rogers S, Longman L, Kaney S, Field EA. Health-related quality of life in patients with primary Sjogren's syndrome and xerostomia: A comparative study. *Gerodontology.* 2002;19:53–9
3. Astor FC, Hanft KL, Ciocon JO. Xerostomia: a prevalent condition in the elderly. *Ear Nose Throat J.* 1999;78:476-9
4. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2:252-61
5. Pedersen AM, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *BMC Clin Pathol.* 2005;5:4
6. Jousse-Joulin S, Milic V, Jonsson MV et al. US-pSS Study Group. Is salivary gland ultrasonography a useful tool in Sjögren's syndrome? A systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Epub ahead of print
7. Jorkjend L, Bergenholtz A, Johansson AK, Johansson A. Effect of Pilocarpine on impaired salivary secretion in patients with Sjögren's syndrome. *Swed Dent J.* 2008;32:49-56

8. Fife RS, Chase WF, Dore RK et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2002;162:1293-300

## **8. LO SPECIALISTA DERMATOLOGO NELLA SINDROME DI SJÖGREN**

Le cute viene interessata in corso di SS relativamente di frequente. Le manifestazioni cutanee hanno una prevalenza di circa il 40% e possono essere legate alla secchezza cutanea (xerosi) o a lesioni di tipo vasculitico (1). Il loro corretto inquadramento clinico è fondamentale per formulare una diagnosi precoce, poiché possono essere annoverate tra i sintomi d'esordio della malattia.

La secchezza cutanea rappresenta la manifestazione cutanea più caratteristica in corso di malattia con una prevalenza del 32-67%. Sebbene la patogenesi non sia stata ancora completamente chiarita, la xerosi cutanea sembrerebbe essere legata al coinvolgimento delle ghiandole sudoripare che fisiologicamente affiancano le sebacee nella lubrificazione della pelle. Si manifesta tipicamente a livello degli arti e del dorso e si associa frequentemente a prurito e lesioni da grattamento, che possono esitare in discromie cutanee e fenomeni di lichenificazione (indurimento della cute). La terapia si basa sull'utilizzo di creme idratanti.

Le altre manifestazioni cutanee descritte in corso di SS comprendono, in ordine di frequenza, la porpora (palpabile e non palpabile), l'orticaria vasculitica e, meno comunemente, l'eritema nodoso (2-4). Le lesioni purpuriche si manifestano tipicamente a carico dell'estremità inferiori e dal punto di vista istologico possono essere legate ad una vasculite leucocitoclastica con infiltrati neutrofilici o ad una vasculopatia infiammatoria monocitaria. La porpora è considerata una delle manifestazioni più strettamente associate all'attivazione B linfocitaria in corso di malattia e, insieme alla tumefazione delle ghiandole salivari maggiori, alla riduzione del C4 e alla positività delle crioglobuline, è associata ad un aumento del rischio linfoproliferativo. L'orticaria vasculite è anch'essa relativamente comune e può associarsi a positività degli anticorpi anti-C1q. Entrambe le forme, sia la porpora che l'orticaria, rispondono alla terapia steroidea e a farmaci immunosoppressori tradizionali come idrossiclorochina, azatioprina e methotrexate.

Infine, sono state descritte lesioni cutanee di natura non vasculitica, quali ad esempio manifestazioni da fotosensibilità come il lupus cutaneo subacuto in soggetti anti-Ro/SS-A positivi, livaeo reticularis, alopecia, glossite angolare e dermatite palpebrale (5). Quest'ultima sembra poter essere ricondotta allo strofinamento delle palpebre favorito dalla secchezza. Raro nei soggetti caucasici ma più comune nei soggetti asiatici è l'eritema anulare, caratterizzato dalla presenza di lesioni infiltrate e indurite non desquamanti né atrofiche (6,7).

La diagnosi dell'impegno cutaneo è prevalentemente clinica mentre il supporto istologico può rendersi necessario solo in alcuni casi selezionati, in particolare in pazienti con manifestazioni vasculitiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. Roguedas AM (2004) Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol* 22:632–636 84.
2. Quartuccio L, Isola M, Baldini C et al (2015) Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol* 44(1):36–41 85.
3. Abdallah M, Darghouth S, Hamzaoui S et al (2010) McDuffie hypocomplementemic urticarial vasculitis associated with Sjögren's syndrome. *Rev Med Interne* 31(7):e8–e10 86
4. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J (2004) Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 83(2):96–106 87.
5. Albrecht J, Atzeni F, Baldini C et al (2006) Skin involvement and outcome measures in systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 24:S52–S59

6. Brito-Zerón P, Retamozo S, Akasbi M et al (2014) Annular erythema in primary Sjogren's syndrome: description of 43 non-Asian cases. *Lupus* 23(2):166–175 88.
7. De Winter S, van Buchem MA, Vermeer MH (2006) Annular erythema of Sjögren's syndrome. *Lancet* 367(9522):1604 89.

## **9. LO SPECIALISTA GINECOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN**

Le manifestazioni ginecologiche sono estremamente frequenti nelle donne affette dalla SS e, per la loro valutazione e trattamento, è opportuno che sia coinvolto lo specialista ginecologo. E' dunque indispensabile una valutazione ginecologica quando si presentino le circostanze di seguito indicate.

### **9.1 Secchezza vulvo-vaginale e dispareunia**

La SS causa secchezza per la mancata o ridotta secrezione da parte delle ghiandole deputate alla lubrificazione naturale di vulva e vagina, e si manifesta prevalentemente con sensazione di bruciore e prurito dell'area genitale. L'associazione della SS con l'assenza di lubrificazione vaginale in pre- e in post-menopausa è un aspetto ancora poco indagato, nonostante il forte impatto che il fenomeno determina sul discomfort della paziente e sulla qualità della sua vita sessuale ed emotiva.

La diminuita produzione di secrezioni può portare a comparsa di dolore durante i rapporti sessuali: riscontrabili in oltre il 60% dei casi e in misura maggiore che nelle donne sane di pari età (1,2). La dispareunia cronica da assenza di lubrificazione è stata da alcuni ritenuta un sintomo "sentinella", in quanto può precedere i sintomi orali ed oculari della SS (3).

In presenza di una paziente che manifesti tali problematiche, in prima istanza è consigliabile un attento counseling sessuologico volto ad acquisirne la fiducia; successivamente si può procedere alla somministrazione del McCoy Female Sexuality Questionnaire, per riuscire ad ottenere una quantificazione del problema. La naturale lubrificazione di vulva e vagina non soltanto consente lo svolgimento di una soddisfacente vita sessuale, ma aiuta anche a proteggere da infezioni fungine e batteriche. Per tale motivo, nelle pazienti affette da SS è presente un'aumentata suscettibilità a vaginiti; l'esecuzione del tampone vaginale risulterà utile nelle forme ricorrenti, al fine di identificare il microrganismo patogeno responsabile di tali manifestazioni cliniche.

Non esistono studi che dimostrino l'efficacia di cure specifiche per la secchezza vaginale nella SS. Alcune norme generali nello stile di vita possono essere consigliate per ridurre l'intensità dei sintomi e/ o il loro peggioramento. Per quanto riguarda l'alimentazione, si consiglia di evitare le diete drastiche e mantenere un alto apporto di liquidi. Occorre evitare, se possibile, i farmaci diuretici, gli anticolinergici (usati in campo oculistico per dilatare la pupilla, in campo anestesilogico e in forma inalatoria nel trattamento della bronchite cronica) perché inibiscono le secrezioni e la sudorazione, e la clonidina, un antiipertensivo che induce secchezza cutanea e mucosale. E' consigliabile fare docce o bagni caldi frequenti per umidificare la vulva ed usare detersivi delicati, evitando ammorbidenti per lavare gli indumenti intimi. E' necessario impiegare prodotti per l'igiene intima specifici, con ingredienti a pH fisiologico o con un adeguato apporto lipidico, in grado di ripristinare l'equilibrio idrolipidico alterato. Poiché la pelle della vulva è facilmente irritabile, le creme o gli oli utilizzati devono contenere ingredienti ipoallergenici ed essere preferibilmente privi di profumo. Non è consigliabile l'impiego di lavande vaginali o saponi aggressivi perché determinano una detersione eccessiva. I pantaloni attillati andrebbero evitati perché non consentono un'adeguata traspirazione cutanea.

Per facilitare i rapporti sessuali possono essere impiegati lubrificanti vaginali, che dovrebbero essere usati solo a questo scopo, poiché non comportano un'umidificazione. I lubrificanti, agenti protettivi su base acquosa, sono un presidio che fornisce soltanto un sollievo temporaneo dai sintomi cui spesso segue uno stato di irritazione vaginale. I lubrificanti a base oleosa intrappolano l'umidità, possono causare ferite e rendere difficoltoso il naturale processo di pulizia della vagina, pertanto devono essere evitati.

Gli idratanti vaginali in forma di gel o di ovuli sono polimeri complessi idrofilici e insolubili. Essi sono bioadesivi, dal momento che aderiscono alla mucina e alle cellule epiteliali della parete vaginale trattenendo acqua. In questo modo i liquidi vengono attirati nei tessuti secchi. L'efficacia sui sintomi vaginali è più bassa rispetto a quella della terapia topica estrogenica negli studi

controllati pubblicati fino ad ora. E' opportuno che questi prodotti idratanti contengano sostanze naturali che hanno un effetto emolliente e calmante come la Camomilla, la Malva, la Calendula, l'Aloe.

L'acido ialuronico, polisaccaride della famiglia dei glicosaminoglicani in grado di trattenere grandi quantità d'acqua mantenendo l'elasto-viscosità e il trasporto di acqua nei tessuti, nella formulazione in gel migliora la idratazione e la elasticità vaginale con effetto sovrapponibile alle creme vaginali contenenti estriolo (4).

Per via orale può essere utile un complemento alimentare particolarmente ricco in acidi grassi essenziali omega 3, omega 6 e omega 7 oltre che di sostanze antiossidanti (vitamina E (5), carotenoidi). La loro assunzione può migliorare l'idratazione della pelle e delle mucose.

Se la secchezza vaginale è accentuata dalla carenza estrogenica menopausale, la terapia estrogenica vaginale migliora i sintomi poiché l'assorbimento è più veloce attraverso il tessuto vaginale atrofico e assottigliato che attraverso un epitelio ben estrogenizzato. La terapia estrogenica locale è generalmente ben tollerata, aiuta la vagina a riconquistare l'ottimale lubrificazione, normalizza l'epitelio uretro-vescicale e l'ecosistema vaginale riducendo il rischio di vaginiti ed è priva degli effetti collaterali della terapia sistemica. Può essere somministrata sotto forma di compresse, ovuli, creme o di anello vaginale ed è disponibile sotto forma di estrogeni coniugati equini, estradiolo, estriolo o estrone. E' consigliabile prescriberla secondo le linee guida della International Menopause Society del 2010 (6).

Alcuni dati della letteratura hanno dimostrato un effetto benefico urogenitale delle preparazioni fitoestrogeniche, come gli isoflavoni della soia e del trifoglio rosso sull'atrofia vaginale e sulla secchezza (7).

## **9.2 Affezioni del territorio perineale**

Le malattie autoimmuni come la SS, anche se ben controllate da un punto di vista terapeutico, possono essere considerate come fattori predisponenti allo sviluppo di ascessi e fistole perianali e perineali. E' stata infatti riportata una maggiore incidenza d'insorgenza di fistole perianali e vagino-perineali, secondarie ad ascessi, nelle pazienti affette da SS.

Per questa ragione, è indispensabile sottoporre la paziente ad una accurata visita ginecologica con ispezione vaginale completata da esplorazione rettale. Contestualmente alla visita è inoltre importante eseguire un tampone vaginale con l'obiettivo di ricercare la presenza di patogeni non tipici della flora batterica vaginale autoctona eventualmente traslocati mediante il tragitto fistoloso. Per una valutazione completa è opportuno procedere all'esecuzione di un Pap-Test.

## **9.3 Disfunzione ovarica**

Le donne affette da SS manifestano, con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione generale, episodi di amenorrea o, al contrario, di meno-metrorragia. In presenza di tali manifestazioni è indicato uno studio ecografico degli organi genitali interni al fine di identificare eventuali disfunzioni ovariche.

## **9.4 Conclusioni**

I disturbi genitali secondari alla SS possono alterare fortemente la qualità di vita femminile sia a livello fisico che psicologico poiché alterano la sessualità. Tuttavia l'osservazione di alcune norme comportamentali e l'impiego di sostanze locali adeguate può alleviare i sintomi e contribuire efficacemente a ridurre i disagi. E' importante trattare alcune patologie quali i disordini metabolici o vascolari e correggere il deficit ormonale menopausale poiché, spesso tali condizioni, se associate, possono aggravare i disturbi secondari alla malattia di base.

In presenza di sintomi riferibili all'area genitale (bruciore o secchezza vaginale, dispareunia, infezioni ricorrenti, alterazioni del ciclo, sintomi dell'area perineale) una paziente affetta da SS necessiterà di:

- Visita ginecologica (eventuale counseling sessuologico)
- Se richiesti:
  - Pap test
  - Tampone vaginale
  - Ecografia pelvica

#### BIBLIOGRAFIA

1. Marchesoni D, Mozzanega B, De Sandre P, Romagnolo C, Gambari PF, Maggino T. Gynaecological aspects of primary Sjogren's syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995 Nov;63(1):49-53.
2. Priori R, Minniti A, Derme M, Antonazzo B, Brancatisano F, Ghirini S, Valesini G, Framarino-dei-Malatesta M. Quality of Sexual Life in Women with Primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol.* 2015 Aug; 42(8):1427-31. doi: 10.3899/jrheum.141475. Epub 2015 Jul 1.
3. Mulherin DM, Sheeran TP, Kumararatne DS, Speculand B, Luesley D, Situnayake RD. Sjögren's syndrome in women presenting with chronic dyspareunia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Sep; 104(9):1019-23.

4. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med.* 2013 ; 10 : 1575-84
5. Weed S. *Menopausal Years: The Wise Woman Way – Alternative Approaches for Women.* Woodstock, New York: Ash Tree, 1992.
6. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010; 13:509-22. .
7. Woods R, Colville N, Blazquez J, Cooper A, Whitehead M. Effects of red clover isoflavones (Promensil) versus placebo on uterine endometrium, vaginal maturation index and the uterine artery in healthy postmenopausal women. *Menopause Int* 2004; 10:17

## 10. SINDROME DI SJÖGREN E GRAVIDANZA

La SS è una patologia sistemica autoimmune che, come già scritto nel capitolo introduttivo, presenta un picco d'incidenza tra la V e la VI decade di vita, sebbene possa manifestarsi a qualunque età. Interessa con netta prevalenza le donne, come dimostrato dagli studi presenti attualmente in letteratura in cui il rapporto tra sesso femminile e maschile varia da 20:1 a 9:1 (1). E' a partire da questi dati epidemiologici che sorge un particolare interesse sull'impatto della patologia sull'outcome gravidico, soprattutto ai giorni d'oggi in cui l'età media alla prima gravidanza risulta essere maggiore rispetto al passato.

Secondo le attuali conoscenze, le pazienti affette da SS non sembrerebbero avere un ridotto tasso di fertilità o un minor numero di gravidanze pro-capite (2,3). Dati discordanti sono invece presenti in letteratura circa l'incidenza di aborti spontanei; gli studi meno recenti mostrano un maggior tasso di aborti spontanei indipendentemente dalla presenza di anticorpi anti-fosfolipidi o anti-SSA/SSB (4,5). Tuttavia, va sottolineato che sono state incluse anche gravidanze antecedenti la diagnosi. Contrariamente, degli studi caso-controllo più recenti 2 su 3 concludono per un tasso di aborti spontanei sovrapponibile alla popolazione di controllo. E' però emerso un minor peso medio alla nascita rispetto ai neonati di madri sane, per cui è ipotizzabile una ridotta crescita intrauterina per motivi fisiopatologici non noti al momento (6-8).

Un ulteriore aspetto della maternità in senso più ampio è l'allattamento, secondo l'unico studio che ha indagato questo aspetto, non sembra esservi una differenza tra le donne con SS e quelle sane e non vi sono motivi per sconsigliarlo (7).

Nonostante vi siano dati incoraggianti sulle gravidanze in corso di SS, è necessario prestare attenzione nelle donne esprimenti anticorpi anti-SSA/Ro e/o anti-SSB/La, i cui figli possono essere affetti da lupus neonatale. Tale patologia è legata al passaggio passivo transplacentare degli

autoanticorpi materni anti-SSA/Ro e/o anti-SSB/La. Clinicamente può presentarsi con diverse manifestazioni nel nascituro quali: rash cutaneo, citopenia, alterazioni epatiche e cardiache (blocco cardiaco congenito completo o incompleto, miocardiopatia). Alcune manifestazioni risultano reversibili e regrediscono dopo circa 8 mesi dalla nascita con la clearance degli anticorpi materni. La complicanza più temibile e potenzialmente irreversibile è quella cardiologica, essendo associata ad una significativa mortalità in epoca fetale e neonatale. Si ipotizza che gli autoanticorpi alterino il normale sviluppo cardiologico danneggiando il tessuto di conduzione fetale e inducendo infiammazione, calcificazione e fibrosi che può esitare in un blocco della conduzione a livello del nodo atrioventricolare in un cuore di per sé strutturalmente sano (9).

Non esistono allo stato attuale sicure terapie per la regressione di un blocco cardiaco completo congenito, per quanto emergano alcune evidenze nel trattamento delle forme incomplete. I corticosteroidi fluorinati (desametasone, betametasone) assunti in gravidanza hanno mostrato alcuni benefici (riduzione del versamento pleurico o ascitico o idrope fetale, possibilità di regressione di blocchi cardiaci di basso grado) senza però efficacia sul blocco cardiaco congenito completo. Un ulteriore approccio terapeutico è stato l'utilizzo di immunoglobuline umane endovenose, il cui razionale si basa sulla loro capacità di aumentare il catabolismo di anticorpi materni e di ridurre il trasporto transplacentare. Tuttavia tale approccio non è stato associato ad una prevenzione del blocco cardiaco congenito, sebbene abbia mostrato un'efficacia nel trattamento pre- e post-natale della miocardiopatia da lupus neonatale. Dal punto di vista teorico, anche la plasmaferesi potrebbe essere d'aiuto in caso di manifestazioni cardiologiche fetali, ma la sua efficacia non è sostenuta al momento sottoposta da studi controllati. La somministrazione di beta adrenergici in gravidanza è stata altresì proposta per consentire un aumento della frequenza cardiaca fetale ma l'efficacia sulla mortalità è ancora oggetto di dibattito (10).

E' stato stimato che una paziente con anti-SSA/Ro in assenza di precedenti figli affetti da lupus neonatale abbia un rischio di avere un figlio affetto da blocco cardiaco congenito del 2%; se la

paziente ha sia anti-SSA/Ro che SSB/La il rischio aumenta al 5%. Una donna con un figlio affetto da lupus neonatale ha un rischio di blocco cardiaco congenito nel secondo nascituro di circa il 20%. Da studi retrospettivi, è emerso che l'idrossiclorochina potrebbe prevenire la ricorrenza di blocco cardiaco congenito in famiglie con un precedente figlio affetto ed è al momento in corso un trial prospettico per accertare questa relazione (10, 11).

Poiché nella maggior parte dei casi l'interessamento cardiaco in corso di LES neonatale avviene prima delle 24 settimane di gestazione, ne consegue che è raccomandato un monitoraggio settimanale con ecocardiogramma fetale tra la 16<sup>a</sup> e la 24<sup>a</sup> settimana di gestazione in donne anti-SSA/SSB positive, successivamente la frequenza dei controlli potrà essere ridotta. Questo monitoraggio consente di diagnosticare precocemente prolungamenti patologici dell'intervallo PR o alterazioni del miocardio, segni di danno potenzialmente reversibile (9). Opportuna infine una valutazione cardiologica del neonato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Patel R, Shahane A: The epidemiology of Sjögren's syndrome. Clin Epidemiol 2014; 6:247-55.
2. FN Skopouli, S Papanikolaou, V Malamou-Mitsi, N Papanikolaou, H M Moutsopoulos. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 1994; 53: 569-573
3. Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Ostensen M. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case-control study. Scand J Rheumatol 2005; 34:45-48
4. Siamopoulou-Mavridou A, Manoussakis MN, Mavridis AK, Moutsopoulos H M. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset. Ann Rheum Dis 1988; 47: 982-987

5. Julkunen H, Kaaja R, Kurki P, Palosuo T, Friman C. Fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome. A retrospective case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:65-71
6. SZ Hussein, Jacobsson LTH, Linquist P, Theander E. Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome compared to women in the general population: a nested case-control study. *Rheumatology* 2011; 50:1612-1617
7. Priori R, Gattamelata A, Modesti M et al. Outcome of pregnancy in Italian patients with primary Sjögren syndrome. *J Rheumatol* 2013; 40(7):1143-7
8. De Carolis S, Salvi S, Botta A et al. The impact of primary Sjögren's syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13(2):103-7
9. J. P. Buyon, R. M. Clancy, D. M. Friedman. Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal/foetal dyad at risk. *J Intern Med* 2009; 265(6): 653–662
10. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev* 2014; 22(6):263-7
11. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10):1827-30.

## 11. LO SPECIALISTA GASTROENTEROLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN

La SS può coinvolgere l'apparato gastrointestinale a più livelli. Non soltanto la secrezione salivare può essere compromessa ma anche quelle dell'esofago, stomaco, intestino, fegato e pancreas (1).

La riduzione della quantità di saliva determina difficoltà alla masticazione e alla deglutizione e può favorire la formazione di un bolo alimentare di composizione alterata, che contribuisce allo sviluppo di sintomi a carico di altri tratti gastrointestinali. Il coinvolgimento dell'esofago si manifesta per lo più come disfagia che, sebbene possa derivare da un'alterata produzione di saliva e quindi dalla formazione di un bolo che transita con difficoltà nell'esofago, sembra essere dovuta anche alla presenza di alterazioni motorie o di membrane esofagee, spesso descritte nei pazienti con SS. Il coinvolgimento dello stomaco può manifestarsi come dispepsia, anch'essa in parte attribuibile all'alterata composizione del bolo. Numerose osservazioni indicano che i pazienti con SS possono essere affetti da gastrite cronica atrofica con una ridotta produzione di acido. In alcuni casi è stata descritta la presenza di anticorpi anticellule parietali, e, più raramente, di anemia perniciosa. Per quanto riguarda il coinvolgimento del fegato, gli esami di funzionalità epatica possono risultare alterati in un'alta percentuale di pazienti ma le alterazioni sono comunemente di lieve entità. Non rara è l'associazione con la cirrosi biliare primitiva, l'epatite autoimmune e la steatosi epatica non alcolica. Il coinvolgimento del pancreas è raro e si esprime con la presenza di pancreatite cronica subclinica (2). La riduzione dei fluidi gastrointestinali e l'alterata composizione del contenuto intestinale possono causare stipsi. Nella maggior parte dei casi i disturbi possono essere risolti con trattamenti dietetici atti ad aumentare la fluidità del bolo alimentare (cibi morbidi e liquidi) e a evitare alimenti piccanti oppure particolarmente caldi o freddi. In letteratura sono infine descritti casi di associazione con la malattia celiaca e le malattie infiammatorie intestinali (3). Sebbene nella maggior parte dei casi le manifestazioni gastrointestinali non siano severe, è talora necessario l'intervento dello specialista e possono

rendersi necessari accertamenti diagnostici specifici (Rx esofagogramma, EGDS, funzionalità epatica e pancreatica).

## BIBLIOGRAFIA

1. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012 ;46:25-30
2. Hernández-Molina G, Michel-Peregrina ML. Sjögren's syndrome and pancreatic affection. *Reumatol Clin.* 2011; 7:130–4
3. Roblin X, Helluwaert F, Bonaz B. Celiac disease must be evaluated in patients with Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164:2387

## **12. LO SPECIALISTA ENDOCRINOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN**

La SS si associa significativamente ad un aumentato rischio per lo sviluppo di malattie endocrine autoimmuni, quali le malattie tiroidee autoimmuni, il diabete mellito di tipo 1 (DMT1) ed il morbo di Addison autoimmune (MAA) (1). La comparsa di autoanticorpi circolanti specifici per autoantigeni tiroidei, surrenalici o insulari permette di identificare soggetti con un processo autoimmune endocrino organo-specifico, su cui effettuare specifiche indagini ormonali e/o biochimiche.

La tiroidite cronica autoimmune è una componente della sindrome poliendocrina autoimmune di tipo II, caratterizzata dalla coesistenza con il MAA. La coesistenza di patologie tiroidee autoimmuni con altre malattie autoimmuni diverse dal MAA, fra cui anche la SS, è stata definita da alcuni autori sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 3. Il DMT1 ed il MAA condividono un background genetico comune con la SS e con le tiroiditi croniche autoimmuni, ed il rischio per lo sviluppo di queste malattie (per quanto significativamente minore rispetto a quello delle patologie tiroidee) è incrementato nei pazienti con SS rispetto alla popolazione generale (2,3).

La determinazione di anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO), anticorpi anti-21-idrossilasi (21OHAb) ed anticorpi anti-GAD65 (GADA) permette di documentare, se positivi, un processo autoimmune organo-specifico e di identificare soggetti ad aumentato rischio per lo sviluppo di ipo-ipertiroidismo, MAA o DMT1 rispettivamente, ma non permette di escludere la possibilità di sviluppo futuro di tali patologie in caso di negatività.

La determinazione degli anti-TPO può essere effettuata per documentare un'eventuale tiroidite cronica, ogni 5 anni in caso di loro negatività, mentre non vi è indicazione ad effettuare periodici controlli in caso di positività di questi autoanticorpi.

In donne con SS in età fertile, senza precedente storia di patologia tiroidea, la ricerca degli anti-TPO dovrebbe essere effettuata in caso di gravidanza (o nel caso in cui una gravidanza venga programmata a breve), visto l'aumentato rischio per abortività e malformazioni fetali in presenza di tiroidite cronica ed ipotiroidismo non corretto. Non esistono invece linee guida sull'utilizzazione di autoanticorpi anti-surrene o anti-insula pancreatica per identificare soggetti a rischio per lo sviluppo di MAA o DMT1 nella routinaria pratica clinica.

Vista l'associazione tra SS e patologie tiroidee autoimmuni, un'ecografia tiroidea è consigliata all'inizio del follow-up per documentare/escludere segni di tiroidite cronica autoimmune ed in ogni caso in cui venga documentata per la prima volta una positività per anti-TPO o un'alterazione ormonale tiroidea. Non vi è indicazione a programmare periodici controlli ecografici tiroidei in caso di una prima ecografia nei limiti di norma, in assenza di anti-TPO e in presenza di normale funzione tiroidea.

La determinazione di TSH e FT4 dovrebbe essere effettuata:

- ogni 6-12 mesi in soggetti positivi per anti-TPO o con segni ecografici di tiroidite cronica, per escludere la comparsa di un ipotiroidismo o di una tireotossicosi clinica o subclinica;
- in ogni paziente con SS con sintomi o segni clinici di sospetto ipotiroidismo o tireotossicosi;
- in ogni donna con SS che programmi una gravidanza, o in caso di documentata gravidanza.

La determinazione di FT3 e degli anticorpi anti-recettore del TSH dovrebbe essere riservata ai casi con documentato o sospetto ipertiroidismo, in aggiunta alla determinazione di anti-TPO e all'effettuazione dell'ecografia tiroidea.

Una consulenza endocrinologica è necessaria in tutti i casi con documentati segni ormonali di ipotiroidismo o tireotossicosi, anche subclinici, per la corretta definizione diagnostica e la terapia del caso. Inoltre, una consulenza endocrinologica dovrebbe essere richiesta per ogni donna con

malattia tiroidea autoimmune che stia programmando una gravidanza o che presenti una gravidanza accertata, indipendentemente dallo stato ormonale e dalla terapia in atto.

Non vi è indicazione ad effettuare routinariamente la determinazione di ACTH, cortisolo o di altri ormoni in assenza di specifici segni o sintomi di patologia endocrina quali astenia, melanodermia.

In caso di positività per 21OHAb è necessario richiedere una consulenza endocrinologica per la corretta definizione del grado di disfunzione surrenalica e per l'eventuale terapia del caso.

A causa del basso valore predittivo degli autoanticorpi anti-insula pancreatica per lo sviluppo di DM1, è consigliabile effettuare periodiche determinazioni della glicemia basale (ed eventualmente anche il carico orale di glucosio e la determinazione dell'HbA1c, in caso di una glicemia basale nel range della ridotta tolleranza ai carboidrati), come parte di indagini ematobiochimiche di routine, per identificare soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati o con diabete mellito.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. Endocrine alterations in primary Sjogren's syndrome: an overview. *J Autoimmun.* 2012 ;39:354-8
2. Binder A, Maddison PJ, Skinner P, Kurtz A, Isenberg DA. Sjögren's syndrome: association with type-1 diabetes mellitus. *Br J Rheumatol.* 1989;28:518-20
3. Mavragani CP, Schini M, Gravani F, Kaltsas G, Moutsopoulos HM. Brief report: adrenal autoimmunity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2012;64:4066-71

### **13. LO SPECIALISTA CARDIOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN**

Nei pazienti affetti da SS è importante considerare il profilo di rischio cardiovascolare (1). Negli ultimi anni è emerso, infatti, che pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche ed autoimmuni sistemiche possono avere un rischio aumentato di eventi cardiovascolari rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso non affetta da tali patologie, in particolare d'infarto del miocardio ed eventi cerebrovascolari. Tale problematica assume ancora maggiore rilevanza se si considera che i suddetti eventi possono verificarsi in questi pazienti anche in giovane età, esercitando quindi un impatto rilevante sulla comorbidità cardiovascolare a lungo termine.

Un ulteriore fattore da considerare è che, nei pazienti affetti da tali patologie, è stata riscontrata una più alta prevalenza di fattori di rischio tradizionali, quali l'ipertensione e la dislipidemia. Tali fattori di rischio, peraltro, sono spesso non diagnosticati o non adeguatamente trattati in quanto al momento attuale mancano delle linee guida validate sul corretto approccio diagnostico e terapeutico della comorbidità cardiovascolare nei pazienti affetti da patologie autoimmuni sistemiche.

Analogamente a quanto ampiamente evidenziato in pazienti affetti da artrite reumatoide o lupus eritematoso sistemico, anche donne di età media affette da SS sembrano avere una maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare rispetto a donne sane di pari età. In particolare, è stato dimostrato un aumento significativo della prevalenza d'ipertensione arteriosa ed ipercolesterolemia, a fronte di una minore prevalenza di obesità, diabete mellito ed abitudine al fumo di sigaretta (1). La dimostrazione dell'aumentata prevalenza d'ipertensione arteriosa ha ulteriore rilevanza prognostica, in quanto evidenziata in una popolazione di pazienti non sottoposti a terapie immunosoppressive croniche potenzialmente associate a maggior rischio d'indurre elevati valori pressori. Ciò suggerisce pertanto la necessità di effettuare un monitoraggio costante dei valori pressori e della colesterolemia nei soggetti affetti da SS, allo scopo d'instaurare

precocemente i più adeguati presidi terapeutici volti a ridurre il rischio di eventi cardiovascolari a lungo termine.

Nei pazienti affetti da SS è stato inoltre evidenziato un aumentato rischio di aterosclerosi accelerata della parete carotidea e femorale (2,3). Tale danno aterosclerotico precoce della parete vasale si manifesta in questi pazienti sia come una disfunzione endoteliale, condizione per cui le cellule dello strato interno della parete vasale non sono più in grado di rispondere fisiologicamente a variazioni dell'equilibrio del vaso, sia come una aumentata rigidità della parete aortica che, infine, come un aumentato spessore della parete delle arterie carotidi e femorali, espressione di un danno organico, in genere irreversibile, della parete stessa.

Al momento attuale non esiste una evidenza definitiva che supporti la necessità di effettuare esami strumentali, quali l'eco-doppler carotideo e/o femorale o la valutazione della rigidità della parete aortica, come screening del danno aterosclerotico precoce della parete vasale. Tuttavia, è stato dimostrato che i pazienti caratterizzati da particolari elementi clinici e/o parametri laboratoristici tipici della patologia potrebbero essere più a rischio di sviluppare aterosclerosi accelerata ed eventi cardiovascolari maggiori. In considerazione di ciò, si potrebbe raccomandare l'esecuzione di accertamenti strumentali volti a valutare una condizione di aterosclerosi subclinica nei pazienti con i seguenti elementi:

- lunga durata di malattia
- interessamento infiammatorio delle articolazioni
- tumefazioni ricorrenti della ghiandola parotide
- presenza di fenomeno di Raynaud
- leucopenia
- presenza degli anticorpi anti-SSA ed anti-SSB

## BIBLIOGRAFIA

1. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, Bini V, Alunno A, Bombardieri S, De Vita S, Valesini G, Giacomelli R, Gerli R. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Int Med* 2015 [Epub ahead of print].
2. Gerli R, Vaudo G, Bartoloni Bocci E, Schillaci G, Alunno A, Luccioli F, Hijazi R, Mannarino E, Shoenfeld Y. Functional impairment of the arterial wall in primary Sjögren's syndrome: combined action of immunologic and inflammatory factors. *Arthritis Care Res* 2010; 62:712-718.
3. Vaudo G, Bartoloni Bocci E, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, Vitali C, Delle Monache F, Marchesi S, Mannarino E, Gerli R. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3890-97.

## **14. LO SPECIALISTA NEFROLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN**

Le manifestazioni renali della SS colpiscono dal 4,2 al 67 % dei pazienti, a seconda dei criteri diagnostici adottati (1-7) e possono coinvolgere ogni parte del nefrone. Dal punto di vista patogenetico, infatti, il coinvolgimento renale può interessare sia il distretto tubulo-interstiziale (6-33% dei casi) sia glomerulare (3-23% dei casi), con meccanismi differenti e possibile progressione fino a quadri di completa perdita funzionale dell'organo. Questa condizione, nota come ESRD (end stage renal disease), è caratterizzata dal progressivo ed irreversibile deterioramento della funzione renale che richiede nelle fasi precoci una terapia dietetica e farmacologica (terapia conservativa) e nelle fasi avanzate un trattamento sostitutivo rappresentato dalla dialisi (emo- e peritoneo-dialisi) o dal trapianto renale.

### **14.1 Nefriti tubulo-interstiziali**

Le nefriti tubulo-interstiziali sono le forme più precoci e possono manifestarsi con (1-7):

- acidosi tubulare prossimale;
- acidosi tubulare distale, caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-anidrasi carbonica, potenzialmente letale (paralisi ipokaliemica);
- nefrocalinosi;
- diabete insipido nefrogenico;
- sindrome di Fanconi.

Dal punto di vista patogenetico il danno organico tubulare rispecchia il quadro di “epitelite autoimmune” con infiltrazione linfocitaria descritto a livello delle ghiandole salivari ed esocrine. La presenza del suddetto infiltrato nell'interstizio renale è responsabile della progressiva deposizione della matrice extracellulare e dell'atrofia cellulare che nel tempo possono indurre danno renale cronico.

## **14.2 Glomerulopatie SS-associate**

Le forme glomerulari sono meno frequenti, più tardive e possono manifestarsi con (1-7):

- glomerulonefrite membranoproliferativa crioglobulinemica;
- nefropatia da IgA;
- glomerulonefrite membranosa;
- glomerulo sclerosi focale segmentale;
- malattia a lesioni minime;
- amiloidosi secondaria;
- vasculite p-ANCA associata.

Dal punto di vista patogenetico il danno glomerulare è causato nella maggioranza dei casi dalla formazione di immunocomplessi e conseguente attivazione del complemento (riduzione di C3 e C4 a livello ematico). Tali forme si associano ad un maggior rischio di linfoma e ad una maggiore mortalità (3).

## **14.3 Clinica e diagnosi**

I pazienti con coinvolgimento renale presentano in quasi il 90% dei casi positività alla ricerca degli anticorpi ANA e positività degli anticorpi anti-Ro/SSA o anti-La/SSB (8).

Nella maggior parte dei casi le manifestazioni renali possono essere sfumate e asintomatiche. Infatti, in un gran numero di pazienti, l'iniziale coinvolgimento renale è caratterizzato da anomalie urinarie isolate (frequentemente ematuria, proteinuria, cilindruria, alterazioni del pH urinario) o da lieve insufficienza renale cronica (IRC).

Solo in rari casi si assiste ad un esordio clinico con insufficienza renale acuta (IRA) e rapidamente progressiva. In questa particolare condizione diventa necessaria e fondamentale la diagnosi

istologica, ove eseguibile, per instaurare rapidamente un'adeguata terapia immunosoppressiva. Il temporaneo trattamento sostitutivo della funzione renale (dialisi) può in alcuni casi risultare necessario.

Indagare il coinvolgimento renale è utile ad impostare un valido approccio terapeutico; pertanto risulta necessario effettuare un'accurata valutazione laboratoristica e strumentale.

In tale contesto, possono risultare utili e dirimenti i seguenti esami laboratoristici:

- creatinina, azotemia
- elettroliti ematici (sodio, potassio, cloro, calcio, fosforo)
- pH ematico, bicarbonatemia
- esame urine standard (con particolare attenzione a proteinuria, sedimento, ph, peso specifico)
- protidogramma
- beta 2 microglobulina sierica ed urinaria
- osmolarità plasmatica ed urinaria
- elettroforesi delle proteine urinarie ed esame urine delle 24 ore completo
- proteinuria di Bence-Jones

Inoltre, dovrebbe essere sempre eseguita un'ecografia renale con attenta valutazione dello spessore corticale.

Un danno renale deve essere sempre ipotizzato, quando si assiste a:

- improvviso aumento dei valori di creatininemia di almeno 1,5 volte rispetto i valori basali, o riduzione del filtrato glomerulare del 25%
- contrazione della diuresi
- ipertensione arteriosa
- riscontro di ematuria o microematuria al sedimento urinario

- riscontro di proteinuria superiore a 0,3 gr/die
- riscontro di persistente ipokaliemia (<3,5 mmol/L) con bicarbonati plasmatici ridotti (< 22 mmol/L)

Nei casi in cui il coinvolgimento renale appaia molto probabile, risulta utile eseguire una valutazione istologica attraverso una biopsia renale eco-guidata. Questa procedura, sebbene invasiva, permette una corretta stadiazione del danno renale e una valida diagnosi differenziale con altre forme glomerulari primitive o secondarie.

La suddetta procedura diagnostica trova indicazione in presenza di (9):

- rapido peggioramento degli indici di funzionalità renale (in assenza di cause pre-renali o post-renali)
- proteinuria persistentemente > 1 gr/die

#### **14.4 Terapia**

Sebbene, negli ultimi anni si è assistito ad un miglioramento delle tempistiche e dell'efficienza diagnostica, non esistono al momento strumenti terapeutici specifici e ben standardizzati per fronteggiare le complicanze renali di questa complessa condizione patologica.

E' indubbio che conoscere il quadro istologico permette, per quanto possibile, una personalizzazione della scelta terapeutica con miglioramento dell'outcome a breve e lungo termine e minimizzazione degli eventi avversi farmaco-mediati.

Nelle forme glomerulari, analogamente ad altri quadri di coinvolgimento renale in corso di malattie sistemiche immuno-mediate, il trattamento di prima linea è sicuramente la terapia steroidea (metilprednisolone, prednisolone). Per il controllo della proteinuria ed dell'ipertensione arteriosa, spesso contestuale, utile è l'aggiunta in terapia di inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori o sartani).

In mancanza di una risposta alla terapia di prima linea o in presenza di quadri istologici particolarmente severi (lesioni proliferative extracapillari o necrotiche, quadro di glomerulonefrite membranosa) potrebbe essere utile avviare una terapia di associazione con farmaci immunosoppressori o immunomodulatori (ciclofosfamide, idrossiclorochina, rituximab). Plasmaferesi e immunoglobuline (IG) endovena rappresentano delle opzioni terapeutiche per i casi particolarmente severi (10).

Nei casi di coinvolgimento tubulare e, in particolare in presenza di acidosi tubulare renale distale, va valutata l'opportunità di inserire in terapia una supplementazione di potassio e di bicarbonati per evitare gravi e potenzialmente letali complicanze neurologiche (tetraplegia ipokaliemica).

In presenza di danno renale dovrebbero essere scoraggiato l'utilizzo di FANS per il controllo del dolore e, per i farmaci a nota escrezione renale, dovrebbe essere adeguata la posologia al livello di filtrazione glomerulare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Goules A et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000, 79:241-249.
2. Bossini N et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16:2328–2336.
3. Goules A et al. Clinically Significant Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis&Rheumatism* 2013, 65:2945–2953.
4. Maripuri S et al. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4:1423–1431.
5. Ren H et al. Renal involvement and followup of 130 patients with primary. Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2008, 35:278–284.

6. Lin DF et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123:3252–3257.
7. Kidder D et al. Kidney biopsy findings in primary Sjögren syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:1363–1369.
8. Aasarod K et al. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *QJM* 2000; 93:297–304.
9. Kronbichler A et al. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC Medicine* 2013; 4:11–95.
10. Tincani et al: Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Medicine* 2013; 4:11–93.

## **15. LO SPECIALISTA NEUROLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN**

Le manifestazioni neurologiche a carico del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP) sono state frequentemente descritte nella SS con una prevalenza variabile, in relazione ai diversi criteri diagnostici utilizzati e ai quadri clinici, dall'8,5 al 70% dei pazienti. L'impegno neurologico può precedere la diagnosi di SS ed indurne il sospetto o può insorgere successivamente, talvolta fino a 8 anni dopo la diagnosi (1-4).

### **15.1 Neuropatie periferiche**

Lo spettro clinico è ampio; le neuropatie sensitive sono le più frequenti e possono presentarsi come forma distale, forma assonale distale e forma atassica da coinvolgimento dei gangli delle radici dorsali. Sono state descritte anche forme sensitivo-motorie, mononeurite multipla, neuropatie autonome, poliradiculoneuropatie e neuropatie dei nervi cranici (1).

Una patogenesi vasculitica è stata proposta per la mononeurite multipla e per la neuropatia assonale sensitivo-motoria. Al contrario, la patogenesi della neuropatia sensitiva dipende dall'infiltrazione linfocitaria dei gangli delle radici dorsali senza alcun processo vasculitico. Gli anticorpi anti-neuronali e anti-recettori muscarinici M1 e M3 sono generalmente negativi.

La diagnosi precoce di neuropatia da SS, l'individuazione del sottotipo clinico ed elettromiografico, con eventuale esame biptico, sono fondamentali per la scelta del trattamento.

Due sottotipi di neuropatia associata a crioglobulinemia sono caratteristiche della SS. La prima è una polineuropatia distale, grossolanamente simmetrica, prevalentemente sensitiva con disestesie e perdita di sensibilità con distribuzione a calza. La seconda è una mononeurite multipla a insorgenza acuta o subacuta, spesso associata a vasculite necrotizzante del nervo osservabile con

la biopsia del nervo surale. I sintomi presentano caratteristicamente un'esacerbazione con l'esposizione al freddo.

Per quanto riguarda i nervi cranici, il nervo cocleare può essere compromesso, con sintomi vestibolari e uditivi. Frequente è anche il coinvolgimento del nervo trigemino e del nervo facciale.

Sintomi quali sensazione di bruciore, formicolio, disestesia, allodinia suggestivi di una neuropatia delle piccole fibre si riscontra nel 10-15% dei pazienti con SS e lo studio elettromiografico è positivo nel 45% di questi casi. Il dolore neuropatico è localizzato per lo più a livello distale, non si associa un deficit della motilità e i riflessi osteotendinei sono normali. La neuropatia può essere confermata con la biopsia cutanea con lo studio della densità delle fibre nervose epidermiche.

Il trattamento delle neuropatie periferiche correlate alla SS nelle forme lievi è di solito limitato all'uso di analgesici. Le forme più gravi sensitivo-motorie e le neuronopatie possono essere trattate con prednisone, azatioprina, ciclofosfamide e immunoglobuline endovena. Il Rituximab sembra essere efficace nelle gravi neuropatie associate a crioglobulinemia.

## **15.2 Manifestazioni neurologiche centrali**

Il coinvolgimento del SNC nella SS è frequente, anche se gli studi sono fortemente discordanti per quanto riguarda la prevalenza stimata. L'interessamento del SNC si accompagna nel 30-50% dei casi alle neuropatie periferiche. Può presentarsi con lesioni focali (mielite trasversa acuta o progressiva, altri sintomi tipici della sclerosi multipla, deficit sensitivi, neuropatia ottica) o diffuse (disturbi cognitivi, meningite asettica subacuta, encefalopatia, sintomi psichiatrici, corea, convulsioni) (2). Nel 40% dei casi può comportare una disabilità nonostante il trattamento.

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) mostra di solito lesioni multiple della sostanza bianca così come l'esame del liquido cefalo-rachidiano rivela spesso bande oligoclonali e sintesi intratecale d'immunoglobuline, entrambi segni comuni alla sclerosi multipla. D'altro canto il riscontro di una SS in pazienti con diagnosi confermata di sclerosi multipla secondo alcuni studi

può arrivare fino a circa il 5% e lo screening deve essere quindi condotto sistematicamente in presenza di sintomi suggestivi.

In alcuni casi il coinvolgimento del SNC in pazienti con SS si presenta come una vasculite con manifestazioni focali di tipo ictale. A volte si tratta di un danno ischemico o da emorragia intracerebrale o subaracnoidea. Diverse altre manifestazioni neurologiche focali sono state descritte in pazienti con SS, come oftalmoplegia internucleare, nistagmo, distonia, atetosi, tremore intenzionale, corea, parkinsonismo L-dopa resistente, crisi epilettiche focali e generalizzate, sintomi cerebellari e tetraparesi spastica. Altra complicanza possibile è la meningo-encefalite che insorge con cefalea, artralgie simil-influenzali, confusione mentale e segni meningei con o senza febbre. Possono essere presenti segni neurologici focali come paralisi di nervi cranici, coinvolgimento cerebellare o convulsioni. La RMN dell'encefalo può essere normale o mostrare alterazioni infiammatorie iperintense in T2 della sostanza bianca e della corteccia o segni di vasculite cerebrale. Il liquor conferma una meningite linfocitaria asettica, con un massimo di 900 cellule/mm<sup>3</sup>.

La perdita bilaterale della vista secondaria a neuropatia ottica retrobulbare è stata ampiamente descritta in letteratura. In alcuni casi, la neuropatia ottica bilaterale è la prima manifestazione della SS. In circa il 12-15% dei pazienti, la diagnosi si basa sul riscontro di potenziali evocati visivi alterati.

Il coinvolgimento del midollo spinale nella SS non è raro. La mielite acuta è la forma più frequente ma lo spettro di gravità è molto vario. Si possono avere forme gravi di mielite trasversa, con tetraparesi o paraparesi e incontinenza sfinterica, forme meno gravi subacute, mieliti cervicali laterali con emiplegia, forme posteriori di mielopatia con predominanza di sintomi sensitivi e forme ricorrenti di sindrome di Brown-Séquard. La RMN del midollo spinale rivela estese aree d'iperintensità nelle sequenze pesate in T2 con prevalente coinvolgimento cervicale.

I disturbi cognitivi sono di comune riscontro nella SS mostrandosi come deficit di concentrazione e di memoria, deficit delle funzioni esecutive, deficit visuospaziali. La RMN dell'encefalo è di solito normale o può rivelare alterazioni della sostanza bianca sottocorticale fronto-parietale. La SPECT può evidenziare ipoperfusione corticale a livello frontale e temporale.

Le mielopatie acute e croniche sono spesso gravi e portano a invalidità permanente. La risposta ai corticosteroidi è di solito scarsa. L'infusione di ciclofosfamide associata con 1 g di metilprednisolone per via endovenosa è considerata la terapia di prima linea.

Non vi sono linee guida per il trattamento delle forme simil-sclerosi multipla, di vasculite cerebrale e con declino cognitivo, ma le infusioni di metilprednisolone e ciclofosfamide sono risultate efficaci in oltre il 50% dei pazienti. L'efficacia di farmaci biologici come il Rituximab o il Belimumab deve essere ancora dimostrata ed il loro uso va attentamente valutato dagli specialisti curanti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J Autoimmun* 2012;39:27–33
2. Moreira I, Teixeira F, Martins Silva A et al. Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int* 2015; 35:289–94
3. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL et al (2004) Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 83:280–291
4. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, Pontecorvo S, Marianetti M, Vento C, Tinelli E, Francia A. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: a focus on central nervous system. *PLoS One*. 2014 Jan 20;9(1)

## **16. LO SPECIALISTA PNEUMOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN**

La SS può essere associata a manifestazioni cliniche polmonari estremamente eterogenee che possono coinvolgere tutte le strutture dell'apparato respiratorio. La presenza di un coinvolgimento polmonare, clinico o subclinico, nei pazienti con SS è associato ad un aumento della morbilità e della mortalità. Considerando soltanto l'interessamento polmonare clinicamente significativo, diversi studi riportano una prevalenza tra il 9 e il 12 % dei pazienti con SS. Se ricercato anche nei pazienti asintomatici con un attento esame clinico o con l'ausilio di test funzionali ed esami radiologici, il coinvolgimento polmonare subclinico sembra essere più frequente interessando una percentuale variabile dal 43 al 75 % dei pazienti. E' stato riscontrato più frequentemente nei pazienti che presentano alcune caratteristiche di laboratorio, come l'ipergammaglobulinemia e la presenza di autoanticorpi anti-SSA/Ro. Il sesso maschile, l'età avanzata al momento della diagnosi ed il fumo di tabacco sono ulteriori fattori di rischio.

### **16.1 Alterazioni delle vie aeree superiori**

Croste nasali ed episodi di epistassi sono spesso causate dalla secchezza della mucosa delle prime vie aeree. La xerotrachea, dovuta all'infiltrazione linfocitaria e all'atrofia delle ghiandole della sottomucosa, è responsabile di una ridotta clearance muco-ciliare. Tali alterazioni si traducono sul piano clinico in una sintomatologia caratterizzata da tosse non produttiva. La disfunzione delle vie aeree superiori predispone a patologie delle vie inferiori quali atelettasie, bronchiectasie, bronchiti e broncopolmoniti.

### **16.2 Alterazioni delle vie aeree inferiori**

La frequenza di tali alterazioni è variabile tra il 22 e il 46% dei pazienti ed è consigliabile ricercarle con l'ausilio dei test di funzionalità respiratoria.

Le bronchioliti follicolari sono una delle più comuni manifestazioni polmonari della SS e rappresentano un raro tipo di bronchiolite caratterizzato dalla presenza di follicoli linfoidi iperplastici. I sintomi associati sono tosse secca, bronchiti ricorrenti e dispnea. L'iperreattività bronchiale è altresì frequentemente descritta nei pazienti con SS; si manifesta con un aumento della tosse dopo esposizione ad irritanti ambientali (fumo, spray ed aria condizionata). L'intensità dell'iperreattività bronchiale dipende dalla durata di malattia ed è correlata al grado di xerosi tracheale. Diversi pattern istologici di patologia interstiziale (Interstitial Lung Disease-ILD) sono stati associati al coinvolgimento polmonare nella SS, talvolta presenti contemporaneamente nello stesso paziente. La forma predominante di ILD è la polmonite interstiziale linfocitica (LIP); le manifestazioni cliniche comprendono tosse e dispnea ed i test di funzionalità polmonare mostrano un pattern spirometrico di tipi restrittivo con una riduzione della capacità di diffusione del CO (DLCO). Nel caso in cui si sospetti una patologia interstiziale del polmone è indispensabile una valutazione radiologica appropriata che preveda l'esecuzione di una TC del torace ad alta risoluzione (HRCT). I più comuni quadri radiologici in questi casi comprendono opacità a vetro smerigliato, noduli centrolobulari, opacità lineari, ispessimenti settari, bronchiectasie e cisti.

Il coinvolgimento pleurico è piuttosto raro nei pazienti con SS. In questi casi, l'esame del liquido pleurico rivela caratteristicamente un aumento di linfociti, la presenza di anti-SSA e la riduzione del complemento. L'ipertensione polmonare, caratterizzata da una pressione polmonare media superiore a 25 mmHg è, in genere, una complicanza poco frequente nei pazienti con SS.

### **16.3 Esami da effettuare nei pazienti con SS**

Le indagini raccomandate per valutare la presenza e la severità dell'interessamento polmonare sono esami radiologici (Rx del torace e HRCT), test di funzionalità polmonare (SPT) ed il lavaggio broncoalveolare (BAL).

L'HRCT è un metodo relativamente non invasivo che consente d'individuare sia le alterazioni parenchimali (interstiziopatie) sia quelle delle vie aeree. Rappresenta il più importante mezzo per identificare precocemente le interstiziopatie e una riduzione della funzione polmonare.

Gli SPT comprendono la spirometria semplice e la determinazione della DLCO. Alla spirometria semplice è possibile rilevare diversi pattern patologici: ostruttivo (se prevale il coinvolgimento delle vie respiratorie distali), restrittivo (in caso di interstiziopatia) e misto. La DLCO è un esame particolarmente sensibile in quanto è in grado di rilevare un interessamento dell'apparato respiratorio in fase precoce.

Il BAL nei pazienti con SS tipicamente rivela un aumento delle cellule infiammatorie, in particolare linfociti CD4 e CD8. La metà dei pazienti con SS senza segni clinici, radiologici, o alterazioni funzionali, presenta anormalità nel liquido di lavaggio bronchiale. Tuttavia, considerando che si tratta di una metodica invasiva, la sua esecuzione va riservata ai pazienti con alterazioni alla HRCT.

La valutazione della funzionalità polmonare (SPT) e del quadro radiologico con HRCT è consigliabile periodicamente anche nei pazienti in trattamento con methotrexate, in seguito agli effetti collaterali polmonari del farmaco.

#### **16.4 Schema proposto per diagnosi e follow-up**

Alla diagnosi:

- Valutazione ORL (per le cavità nasali e la presenza eventuale di sinusite)
- Spirometria e DLCO
- Rx torace
- HRCT (se presenti alterazioni negli esami precedenti)
- BAL (se alterazioni importanti alla HRCT)

Con cadenza annuale:

- Spirometria e DLCO
- HRCT (se presenti alterazioni negli esami precedenti)

Nei pazienti in terapia con methotrexate:

- Spirometria e DLCO
- HRCT (se presenti alterazioni negli esami precedenti)

## **17. LO SPECIALISTA PSICHIATRA E LO PSICOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN**

Allo stato attuale, i dati sul funzionamento neuro-cognitivo di pazienti con SS sono di difficile interpretazione a causa di differenze nella selezione dei pazienti tra i vari studi presenti in letteratura e la mancanza di protocolli standard di valutazioni di tipo neuro-cognitivo. Studi di neuro-imaging hanno mostrato il coinvolgimento cerebrale di aree frontali e sottocorticali durante compiti cognitivi che hanno messo in rilievo la presenza di difficoltà di attenzione, deficit di memoria e lentezza cognitiva. Dal punto di vista clinico il decorso della malattia porta ad un peggioramento della qualità di vita, innescando disturbi come ansia, depressione e insonnia, portando il paziente all'isolamento sociale, con gravi implicazioni personali e familiari (1,2).

La prevalenza dei disturbi depressivi nella SS è compresa tra il 30 e il 50%, notevolmente superiore a quella della popolazione generale (10-12%). I sintomi depressivi e d'ansia possono influire negativamente sulle prestazioni cognitive e sembrano predire la comparsa della sensazione di fatica, uno dei sintomi che maggiormente colpisce i soggetti affetti da SS e che ne costituisce una delle principali cause di compromissione dell'attività lavorativa o di richiesta di cure mediche.

La valutazione psichiatrica è opportuna per impostare un trattamento congruo in caso di disturbi depressivi e d'ansia, che possono non solo peggiorare la sintomatologia e la qualità della vita dei soggetti affetti da SS ma anche costituire un fattore di rischio per comportamenti suicidari.

Il primo passo per la costruzione di un intervento riabilitativo di tipo psicologico, invece, è un'attenta valutazione attraverso l'uso di test standardizzati sia di tipo clinico, cognitivo e di cognizione sociale specifici per le caratteristiche della malattia, allo scopo di avere un quadro completo della sintomatologia del paziente. La cognizione sociale è una abilità complessa che permette a tutti noi di interagire con l'ambiente sociale, di comprendere gli stati mentali ed

emozionali altrui e di avere empatia. Nessuno studio tuttavia ha indagato, allo stato attuale, la presenza o meno di compromissione delle componenti alla base della abilità di cognizione sociale in pazienti con SS.

Il supporto psicologico diretto ai pazienti con SS ha un duplice obiettivo: raggiungere l'accettazione della malattia e della sua cronicità e fornire gli strumenti necessari a modificare il modo di affrontare le disabilità conseguenti.

Le caratteristiche dell'intervento potranno variare a seconda dell'età ed esigenze del paziente, del quadro clinico e dell'andamento degenerativo della malattia. I percorsi terapeutici più efficaci sembrano essere la terapia cognitivo-comportamentale, il self-management e le tecniche educative. Importante per il supporto psicologico è la formazione di gruppi di sostegno, con effetti positivi anche sulla condivisione delle problematiche e sull'integrazione sociale. Il trattamento deve rendere il paziente e i suoi familiari consapevoli del decorso della malattia e dei sintomi correlati, evitare l'isolamento sociale, prevenire e migliorare le manifestazioni cliniche della malattia, individualizzare la riabilitazione sulle specifiche esigenze del singolo soggetto al fine di ottenere una migliore qualità della vita ed un maggior benessere psicologico, sociale ed emozionale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wong JK, Nortley R, Andrews T, D'Cruz D. Psychiatric manifestations of primary Sjögren's syndrome: a case report and literature review. *BMJ Case Rep.* 2014, 23;2014
2. Van Leeuwen N, Bossema ER, Knoop H et al. Psychological profiles in patients with Sjögren's syndrome related to fatigue: a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:776-83

## 18. SINDROME DI SJÖGREN E LINFOMA

### 18.1 Generalità

La SS è la malattia autoimmune col maggior rischio di linfoma, stimato intorno al 5-10% dei pazienti. Nella maggior parte dei casi si tratta di un linfoma del tessuto linfoide associato alle mucose (MALT) e a sede ghiandolare parotidea. Generalmente, i linfomi MALT dei pazienti con SS sono a basso grado di aggressività e vengono diagnosticati in stadio I, in pazienti con performance status normale. Tuttavia, è possibile osservare anche linfomi ad alto grado di aggressività, tipo diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) sia de novo, o, come accade più spesso, come evoluzione di un linfoma a basso grado.

Nella maggior parte dei casi la diagnosi di linfoma segue o è concomitante alla diagnosi di SS, più raramente la precede.

Sono stati identificati i principali fattori di rischio associati a sviluppo o presenza di linfoma in corso di SS. Tali fattori di rischio possono essere distinti in:

- a) clinici: tumefazione parotidea persistente, splenomegalia, linfadenopatia, vasculite crioglobulinemica, sesso maschile.
- b) laboratoristici: crioglobulinemia sierica, aumento della beta2microglobulina sierica, aumento delle catene leggere libere sieriche, ipogammaglobulinemia di recente insorgenza, consumo delle frazioni del complemento C3 e/o C4, leucopenia <3000 cell/mmc, linfopenia CD4+, gammapatia monoclonale, positività per gli anti-SSB.
- c) istopatologici: presenza di monoclonalità B linfocitaria in situ nella biopsia delle ghiandole salivari minori o maggiori, presenza di centri germinativi nella biopsia delle ghiandole salivari minori.

In particolare, la tumefazione parotidea persistente (> 2 mesi) e la presenza di crioglobuline sieriche o una vera e propria vasculite crioglobulinemica rappresentano i fattori di rischio più rilevanti per il linfoma nei pazienti con SS (1-6).

Identificazione dei pazienti a maggior rischio e follow-up

Sulla base dei dati esposti, lo Specialista identificherà i pazienti a maggior rischio di linfoma e pianificherà il follow-up come segue:

- anamnesi ed esame obiettivo ogni 6 mesi
- esami ematochimici comprensivi di elettroforesi sieroproteica, crioglobuline, frazioni C3 e C4 del complemento, beta2microglobulina sierica, fattore reumatoide, LDH ogni 6 mesi
- ecografia delle ghiandole salivari maggiori annualmente
- RX torace ed ecografia addome-pelvi ogni 24 mesi
- In presenza di sintomi, esofago-gastro-duodeno-scopia.

Dal momento che è possibile osservare la comparsa di linfoma anche in pazienti senza fattori di rischio noti, tutti i pazienti con SS dovrebbero eseguire:

- anamnesi ed esame obiettivo almeno una volta all'anno
- esami ematochimici comprensivi di elettroforesi sieroproteica, crioglobuline, frazioni C3 e C4 del complemento, beta2microglobulina sierica, fattore reumatoide, LDH una volta all'anno
- ecografia ghiandole salivari maggiori annualmente
- RX torace ed ecografia addome-pelvi una volta effettuata la diagnosi
- In presenza di sintomi, esofago-gastro-duodeno-scopia.

## **18.2 Diagnosi**

Tutti i pazienti con tumefazione persistente della ghiandola parotide dovrebbero essere sottoposti a biopsia diagnostica, previa valutazione chirurgica specialistica ed esecuzione di Risonanza Magnetica Nucleare delle ghiandole parotidi.

In presenza di una diagnosi di linfoma, il paziente va inviato all'attenzione dello Specialista Ematologo. La decisione sul successivo follow-up ed iter terapeutico dovrà essere presa in accordo tra i vari Specialisti, tenuto conto dello stadio della malattia linfoproliferativa e della tipologia di impegno d'organo della malattia autoimmune.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2014 Oct 15. doi: 10.1111/bjh.13192.
2. Horvath IF, Szanto A, Papp G, Zeher M. Clinical course, prognosis, and cause of death in primary Sjögren's syndrome. *J Immunol Res* 2014; 2014:647507.
3. Giannouli S, Voulgarelis M. Predicting progression to lymphoma in Sjögren's syndrome patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(4):501-12.
4. Bombardieri M, Pitzalis C. Ectopic lymphoid neogenesis and lymphoid chemokines in Sjögren's syndrome: at the interplay between chronic inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13(10):1989-96.
5. Jonsson MV, Skarstein K, Jonsson R, Brun JG. Serological implications of germinal center-like structures in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34:2044-9.
6. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, Gattamelata A, Maset M, Modesti M, Tavoni A, De Vita S, Gerli R, Valesini G, Bombardieri S. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(5):839-44.
7. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, Bartoloni E, Baldini C, Quartuccio L, Priori R, Valesini G, De Vita S, Bombardieri S, Gerli R, Giacomelli R. A retrospective, multicenter study evaluating the prognostic value of minor salivary gland histology in a large cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Lupus* 2014 Oct 8. pii: 0961203314554251.

8. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, Brokstad K, Jonsson R, Jonsson MV. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1363-8.
9. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni Bocci E, Carubbi F, Maset M, Gregoraci G, Della Mea V, Salvin S, De Marchi G, Luciano N, Colafrancesco S, Alunno A, Giacomelli R, Gerli R, Valesini G, Bombardieri S, De Vita S. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. *J Autoimmun* 2014; 51:75-80.

## 19. LA SINDROME DI SJÖGREN NELL'ANZIANO

La clinica e la terapia della SS nel paziente anziano presenta molte similitudini, ma altrettante differenze, con quella del paziente giovane e adulto, sia da un punto di vista anatomico-fisiologico che per la frequente presenza di altre condizioni morbose e per gli aspetti di farmacocinetica legati alla senescenza dei diversi apparati. La diagnosi di SS nell'anziano costituisce quindi una nuova sfida per il medico, poiché è frequentemente sottostimata in questa categoria di pazienti in cui spesso i sintomi vengono trattati singolarmente e non nel contesto di una patologia sistemica. Ciò è in parte dovuto al fatto che le modalità di presentazione delle patologie autoimmuni nella terza età sono spesso atipiche e confuse con altre patologie. Solo una diagnosi precoce ed una corretta ed accurata diagnosi differenziale può prevenire le complicazioni associate con la patologia e migliorare lo stato di salute dei pazienti anziani.

La prevalenza della SS nella popolazione anziana mostra un'ampia variabilità, da 1.4% a 14%, a seconda della popolazione studiata, della numerosità del campione e dei criteri classificativi utilizzati (1).

La disfunzione salivare e lacrimale in corso di SS ha un importante ruolo clinico e diagnostico, anche nel paziente anziano. Sino al 30% della popolazione over 65 anni lamenta, infatti, sensazione di bocca e/o occhi secchi. Specialmente nell'anziano, oltre alle patologie autoimmuni, molte condizioni possono determinare una sintomatologia legata alla secchezza delle mucose: disidratazione, terapie polifarmacologiche, chemioterapia, radioterapia di testa e collo. Con il passare degli anni il numero di cellule secernenti diminuisce, mentre aumenta la componente adiposa e fibrotica nella ghiandola e si hanno modificazioni nella composizione chimica delle secrezioni (2). Come già accennato, i farmaci rappresentano la principale causa di xerostomia e xeroftalmia nell'anziano (vedi Tabella 3). Altre cause importanti sono la malnutrizione ed il diabete mellito (3). Nei pazienti anziani con sospetto di SS, la diagnosi differenziale dei sintomi

oculari dovrebbe includere blefariti, ipovitaminosi A, pemfigo oculare, disfunzioni del V nervo cranico, alterazioni palpebrali. Come risultato del processo infiammatorio e della secondaria ipofunzione delle ghiandole salivari, sono di frequente riscontro nei pazienti anziani disfagia, patologie dei denti e delle mucose dell'orofaringe, sino a difficoltà nell'articolare il linguaggio, ipersensibilità e sensazione di bruciore delle mucose, alterazioni del gusto e patologie infettive. Disordini endocrinologici come diabete mellito, ipertiroidismo, ipotiroidismo, pancreatite cronica o patologie infettive (HIV, HCV) possono causare tumefazione delle ghiandole parotidi anche negli anziani.

Pochissimi studi hanno invece indagato l'espressione clinica ed immunologica della SS insorta dopo i 65 anni, con risultati non sempre omogenei. Per alcuni Autori la SS nei pazienti anziani sembra avere un decorso meno aggressivo, caratterizzato da un minor coinvolgimento renale, ematologico e linfonodale (4). Al contrario, uno studio spagnolo non ha trovato alcuna differenza clinica o immunologica degna di nota nei pazienti anziani rispetto ad una popolazione di pazienti più giovane (5). Infine, sintomi aspecifici legati a condizioni quali astenia, perdita di peso e dolore muscolare sono più comuni negli anziani affetti da SS, spiegando così in parte il lungo ritardo tra comparsa dei sintomi e la diagnosi della patologia. I pazienti con SS lamentano astenia, con ripercussioni sulla qualità di vita e sulle attività sociali. Diversi fattori, molti dei quali tipici della terza età, sembrano giocare un ruolo nello sviluppo di tale condizione: disregolazione del sistema immunitario, disturbi del sonno, dovuti a secchezza delle mucose, dolore, vescica irritabile, depressione, ansietà, sindrome delle gambe senza riposo, nicturia, fibromialgia, patologie endocrinologiche, anemia, deficit di vitamine (B12, D); disfunzione renale o polmonare, disfunzione del sistema nervoso autonomo (6). E' da notare come nella popolazione anziana una riduzione della capacità fisica dovuta ad inattività ed uno stile di vita sedentario possono non solo essere una conseguenza, ma al tempo stesso contribuire allo sviluppo della fatica stessa.

Gli effetti dell'età devono sempre essere considerati durante tutto il percorso diagnostico-terapeutico del paziente anziano affetto da SS. Semplici regole possono aiutare il medico a comprendere e trattare al meglio la complessità delle patologie che spesso coesistono nei pazienti anziani. In particolare il medico non dovrebbe

- a. confondere l'età avanzata con la malattia;
- b. confondere la malattia con l'età avanzata;
- c. ignorare l'aumentato rischio di eventi avversi farmacologici;
- d. dimenticare che l'anziano ha spesso altre patologie concomitanti.

Il trattamento di SS nell'anziano non differisce da quello nel giovane-adulto. Gli obiettivi del trattamento sono controllare le manifestazioni ghiandolari ed extra-ghiandolari, prevenire il danno d'organo e la perdita di funzione, e diminuire la morbilità e la mortalità. Da quanto esposto appare chiaro come sia importante disporre di misure precise per quantificare la fragilità dell'anziano, così come la frequenza e la severità delle comorbidità che dovrebbero essere sempre considerate in tutti gli studi clinici, terapeutici od epidemiologici, comprendenti i pazienti anziani affetti da SS, quindi con un profilo medico complesso. Anche in questo caso, in analogia con quanto detto a proposito delle comorbidità, l'anziano si pone in una posizione del tutto particolare, poiché i trials clinici tendono spesso ad escludere i pazienti con patologie concomitanti, con evidenti difficoltà di rappresentatività e di estrapolazione dei risultati osservati. Un attento monitoraggio dei pazienti anziani in trattamento è quindi fondamentale.

Un altro punto da considerare è che i criteri classificativi sono stati definiti sulla base di studi effettuati su di una popolazione di pazienti più giovane (età media 40-60 anni), e che la loro utilità nella popolazione anziana non è stata ancora ampiamente confermata. A esempio la biopsia di ghiandole salivari minori, che rappresenta una dei criteri oggettivi tanto per la classificazione Americano-Europea del 2002 quanto per la classificazione ACR del 2012, può risultare positiva anche in controlli anziani sani (8,9). Inoltre il fumo di sigaretta attuale o pregresso sembrerebbe

ridurre il coinvolgimento infiammatorio ghiandolare (10). Infine, i criteri d'esclusione tengono conto di sintomi/segni che possono essere attribuiti a molti farmaci utilizzati dai pazienti anziani.

#### BIBLIOGRAFIA.

1. Moerman RV, Bootsma H, Kroese FG, Vissink A. Sjögren's syndrome in older patients: aetiology, diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2013 Mar;30(3):137-53
2. Nagler RM, Hershkovich O. Age-related changes in unstimulated salivary function and composition and its relations to medications and oral sensorial complaints. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17(5):358-66
3. Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(3):535-43
4. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9482):321-31
5. Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosas J et al (1999) Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus* 8:20-23
6. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):844-53
7. Rockwood K. Frailty and its definition. A worthy challenge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1069-70
8. Radfar L, Kleiner DE, Fox PC, et al. Prevalence and clinical significance of lymphocytic foci in minor salivary glands of healthy volunteers. *Arthritis Rheum* 2002 Oct 15; 47 (5): 520-4
9. Xu KP, Katagiri S, Takeuchi T, et al. Biopsy of labial salivary glands and lacrimal glands in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1996 Jan; 23 (1): 76-82

10. Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L, et al. Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients: can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjogren's syndrome?  
*Ann Rheum Dis* 2000 Jan; 59 (1): 54-60

## 20. TERAPIA SISTEMICA DELLA SINDROME DI SJÖGREN

La terapia della SS è prevalentemente di tipo sintomatico, focalizzata dunque sul controllo della sindrome secca. Non vi sono allo stato attuale linee guida evidence-based, per cui ad oggi le decisioni terapeutiche sono basate sull'esperienza personale, sull'opinione degli esperti e sugli studi riportati in letteratura, tra cui esigui trial clinici randomizzati condotti su un numero ridotto di pazienti.

La terapia sistemica con FANS, steroidi o immunosoppressori, è generalmente indicata per il controllo delle manifestazioni extraghiandolari. Nei pazienti in cui prevalgono sintomi muscolo-scheletrici, in particolare artromialgie, vengono utilizzati con beneficio FANS, l'idrossiclorochina e steroidi a basso dosaggio. Il methotrexate viene invece impiegato in presenza di una franca artrite, ma il suo utilizzo sembra essere in grado di ridurre le tumefazioni parotidiche ricorrenti, gli episodi di porpora e la tosse stizzosa. E' stato segnalato solo un minimo miglioramento della sindrome secca con farmaci sistemici quali azatioprina, ciclosporina, leflunomide e micofenolato, pertanto essi vengono utilizzati molto raramente per lo scarso rapporto tra beneficio ed effetti avversi. Come si evince da isolati case report e studi retrospettivi, in presenza di forme severe di malattia, anche rapidamente progressive (glomerulonefrite, neuropatia, interstiziopatia polmonare, mielite o severa vasculite), sono raccomandate infusioni endovenose di corticosteroidi e ciclofosfamide, seguite eventualmente da plasma exchange.

### BIBLIOGRAFIA

1. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M; EULAR-SS task force group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2014; 26:520-seven.
2. Fazaá A, Bourcier T, Chatelus E, Sordet C, Theulin A, Sibilia J, Gottenberg JE. Classification criteria and treatment modalities in primary Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:543-51

3. Cornec D, Jamin C, Pers JO. Sjögren's syndrome: where do we stand, and where shall we go? *J Autoimmun.* 2014; 51:109-14.
4. Mavragani CP, Nezos A, Moutsopoulos HM. New advances in the classification, pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:623-9
5. Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bové A, Kostov BA, Ramos-Casals M. Primary Sjögren syndrome: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:279-89

## 21. TERAPIE INNOVATIVE NELLA SINDROME DI SJÖGREN

Negli ultimi anni nuovi farmaci biotecnologici sono stati introdotti nel trattamento di molte patologie autoimmuni sistemiche. Poiché le molecole bersaglio di tali farmaci sono potenzialmente implicate anche nella patogenesi della SS, diversi studi clinici sono stati sino ad ora condotti allo scopo di valutare l'efficacia di queste terapie, usando schemi di somministrazione e dosaggi terapeutici simili a quelli usati in altre malattie autoimmuni. Allo stesso tempo, grandi sforzi sono stati compiuti per comparare e validare diversi indici di attività di malattia da poter utilizzare nei trial clinici, come il SS disease activity index-SSDAI e il SS clinical activity index-SSCAI. L'EULAR (European League Against Rheumatism) ha promosso una collaborazione globale volta a trovare un consenso sulle misure di outcome nella SS, implementando due ulteriori indicatori: un questionario volto a valutare i sintomi dei pazienti, EULAR SS Patient Reported Index (ESSPRI), e un indice di attività per le complicanze sistemiche, EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI).

Nonostante nessun trattamento biotecnologico sia stato ancora approvato per la SS, sino ad ora sono stati condotti diversi studi clinici, con risultati incoraggianti, per alcuni di questi nuovi farmaci. I dati più consistenti sono stati ottenuti con le terapie dirette contro le cellule B, dimostrando efficacia nel controllare sia il coinvolgimento ghiandolare sia molte delle manifestazioni sistemiche e complicanze, inclusi i linfomi non-Hodgkin. In particolare, il rituximab (RTX) è l'agente biologico anti-CD20 utilizzato nei pazienti affetti da SS maggiormente con due protocolli che prevedono o un dosaggio di  $375\text{mg}/\text{m}^2$  somministrato al giorno 0, 7, 12 e 21, oppure un dosaggio di 1000 mg ai giorni 1 e 15. Il RTX sembra in grado di determinare una transitoria deplezione delle cellule B circolanti, indipendentemente dalla posologia e dagli schemi utilizzati. Nonostante i dati presenti in letteratura non supportino l'efficacia del RTX sulla sindrome secca nella SS, si ritiene che tale farmaco possa essere considerato una valida opzione terapeutica in pazienti selezionati. In particolare potrebbe essere efficace in monoterapia sulla

tumefazione parotidea non associata a linfoma del MALT, in diverse manifestazioni sistemiche e, più in generale, nei pazienti con malattia attiva e di recente insorgenza. E' stato infatti osservato in diversi studi non controllati come il RTX sia efficace sul coinvolgimento articolare, vasculitico, polmonare e neurologico, ed in particolare sulle manifestazioni extraghiandolari secondarie a vasculite crioglobulinemica in corso di SS. Inoltre è possibile una riduzione nella dose giornaliera di corticosteroidi nei pazienti affetti da SS in trattamento con RTX, diminuendo il rischio di eventi avversi steroide-associati. Infine, diversi studi hanno osservato una significativa riduzione in alcuni parametri di laboratorio, come ad esempio VES, PCR, crioglobulinemia, fattore reumatoide, beta2-microglobulina ed immunoglobuline sieriche.

Più recentemente è stato utilizzato il belimumab, un anticorpo monoclonale umano diretto contro il B-Lymphocyte Stimulator (BLyS). Il BLyS è un fattore di sopravvivenza linfocitaria, i cui livelli sierici e tissutali sono incrementati nei pazienti con SS, così come in altre malattie autoimmuni sistemiche, come il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide. Il belimumab è stato il primo farmaco biotecnologico approvato per il trattamento del lupus eritematoso sistemico. Dati preliminari suggeriscono una possibile efficacia clinica e biologica di belimumab anche nella SS. L'utilizzo combinato di diverse terapie biotecnologiche che abbiano come target, direttamente o indirettamente, il linfocita B è stato ipotizzato e sarà probabilmente oggetto di trial clinici nel prossimo futuro.

Nonostante la loro comprovata efficacia nelle artriti croniche infiammatorie, i farmaci anti-TNF non sono stati associati ad alcun beneficio nei pazienti affetti da SS in trial randomizzati controllati.

Recentemente sono stati pubblicati anche i dati relativi all'utilizzo del farmaco abatacept, diretto contro il CTLA4, un modulatore selettivo di co-stimolazione per i linfociti T, in commercio da diversi anni nel trattamento dell'artrite reumatoide moderata-severa. Tale farmaco si è dimostrato

in grado di ridurre l'infiltrato infiammatorio ghiandolare e di migliorare diversi parametri clinici e laboratoristici.

Numerose altre terapie dirette contro i linfociti B o T, varie citochine e chemochine e Toll-like receptors (TLRs) sono ancora in fase iniziale di sperimentazione e potrebbero rappresentare valide alternative terapeutiche nei pazienti affetti da SS (Tabella 5) (1,2).

## BIBLIOGRAFIA

1. Sada PR, Isenberg D, Ciurtin C. Biologic treatment in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:219-30.
2. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, Bartoloni E, Ciccia F, Triolo G, Gerli R, Giacomelli R. Rituximab in primary Sjögren's syndrome: a ten-year journey. *Lupus*. 2014;23:1337-49.

**Tabella 5. Potenziali anticorpi monoclonali impiegabili nella SS**

<b>BERSAGLIO</b>	<b>NOME</b>
<b>CELLULE B</b>	
CD20	Rituximab, Ocrelizumab, Afutuzumab, Ibritumomab tiuxetan, Ofatumumab, TRU-015, Tositumomab, Veltuzumab
CD19	Taplitumomab paptox
CD22	Epratuzumab, Inotuzumab
Altre molecole	Detumomab, Galiximab
<b>CITOCINE</b>	
Blys/BAFF ± APRIL	Belimumab, Atacicept, Anti-BR3, Briobacept/BR3-Fc
IL-6	Tocilizumab, Elsilimomab, ALD518 IL-6 e Siltuximab
IL-12, IL-23	Briakinumab, Ustekinumab
Interferon-alpha	Rontalizumab, Sifalimumab
Interferon-gamma	Fontolizumab
LT R	Baminercept
IL-1Ra	Anakinra
<b>MOLECOLE DI ADESIONE</b>	
VCAM-1	K-13182
CD11/CD18	Efalizumab (targeting CD11a), Erlizumab (targeting CD18), Rovelizumab (CD11/CD18)
TLR-7	IRS-954
<b>INTERAZIONE CELLULA-CELLULA</b>	
LFA-3/CD2	Alefacept
CD80/CD86/CD28/CTLA-4	Abatacept, Tremelimumab, Ipilimumab
CD40L (CD154)/CD40	Ruplizumab, Toralizumab

## **22. TERAPIA NON FARMACOLOGICA**

Il trattamento della SS prevede una terapia farmacologica e un trattamento non farmacologico, mirato prevalentemente alla gestione e riduzione dei sintomi (1). Il trattamento non farmacologico prevede un approccio di tipo comportamentale alla malattia, con conseguente necessità di modificare lo stile di vita; è necessario affrontare i seguenti aspetti che saranno trattati in maniera più dettagliata:

1-gestione dell'ambiente

2-terapia nutrizionale

3-trattamento cute e mucose, inclusa igiene adeguata del cavo orale, occhi e naso

4-attività fisico-riabilitativa

### **22.1. Ambiente**

L'ambiente esterno può modificare ed esacerbare la sintomatologia riferibile alla disfunzione ghiandolare oculare, salivare e cutanea. Al fine di una riduzione della sintomatologia sono fondamentali la gestione di umidità, sole, vento, fumi e polveri.

**Umidità.** E' opportuno mantenere l'umidità ambientale tra il 30%-50% sia nell'ambiente domestico che lavorativo, mediante installazione di adeguata apparecchiatura negli impianti di riscaldamento/condizionamento d'aria oppure, se non possibile attraverso l'uso di un umidificatore da posizionare nell'ambiente, da mantenere in uso per almeno 4-6 ore al giorno. Un'ulteriore alternativa, nel periodo invernale, può essere l'uso di asciugamani o panni umidi da mantenere sopra i radiatori.

**Esposizione al sole.** L'esposizione solare facilita la disidratazione cutanea e mucosa, peggiorando la percezione di xerostomia e xerosi/prurito cutaneo. E' utile indossare indumenti protettivi (cappelli, occhiali da sole, ombrelli), applicare ogni 3-4 ore prodotti ad elevato filtro di protezione solare (da preferire la formulazione in crema anziché mousse, gel o olii, per un maggiore effetto idratante). E' da evitare l'utilizzo di lampade abbronzanti, in quanto responsabili di irritazione e disidratazione cutanea.

**Fumi e polveri.** Evitare l'abitudine tabagica e i luoghi in cui sono presenti fumo e polveri, al fine di ridurre l'irritazione cutanea e mucosa. In caso di esposizione a fumo e polveri, è opportuno indossare occhiali, provvedere a lavaggio di cute ed occhi ed alla successiva applicazione di topici (lubrificanti oculari, idratante cutanea), per ridurre la sintomatologia irritativa locale.

### **22.2. Terapia nutrizionale**

L'alimentazione riveste un ruolo fondamentale sia per le immediate ripercussioni sulla sintomatologia del cavo orale (xerostomia e conseguente disfagia), ma anche per il benessere generale dell'organismo. Fondamentale l'assunzione di adeguata quantità di acqua (almeno 2 litri al giorno), meglio se assunta a piccoli sorsi e addizionata con qualche goccia di limone, per sfruttare l'effetto scialagogo.

Utile è l'intervento del nutrizionista che potrà fornire preziose indicazioni circa gli alimenti da valorizzare o penalizzare, e suggerimenti riguardanti le modalità di cottura dei cibi.

### **22.3. Topici per cute e mucose**

In associazione ad un'adeguata idratazione sistemica, l'uso di topici è fondamentale per ridurre la xerosi di cute e mucose e il conseguente discomfort. I consigli di cura per la gestione dei sintomi cutanei, oculari, orali devono associarsi all'utilizzo dei sostituti lacrimali e salivari.

Cura della cute. La cute, tendenzialmente disidratata e con propensione alla desquamazione, richiede utilizzo di prodotti non aggressivi e con buon potere emolliente ed idratante da applicare 1-2 volte al giorno. Per la detersione del corpo utilizzare acqua tiepida in associazione a detergenti neutri privi di parabeni e altri additivi potenzialmente irritanti, tamponando la cute senza sfregare.

Cura degli occhi. Importante eseguire una corretta igiene degli occhi, utilizzando saponi non aggressivi. A cadenza settimanale possono essere utilizzati impacchi lenitivi, disponibili in commercio o home-made (cialde di cotone imbevute con soluzione di camomilla o tiglio tiepidi).

Cura della bocca. Per le labbra è importante l'applicazione di crema o balsamo emolliente, meglio in formulazione oleosa, da usare da solo o come base per applicazione di trucco. Opportuno, in

caso di xerostomia importante, l'uso di un gel per idratazione della porzione interna della labbra e della mucosa orale. Esistono in commercio alcuni sostituti salivari in formulazione gel o spray che favoriscono l'integrità della mucosa e svolgono una protezione anti-batterica del cavo orale. In caso di lesioni può essere di ausilio il ricorso a formulazioni contenenti sostanze cicatrizzanti.

#### **22.4. Attività fisico-riabilitativa**

Vedi capitolo dedicato.

#### **BIBLIOGRAFIA**

Hackett KL, Deane KH, Strassheim V, Deary V, Rapley T, Newton JL, Ng WF. A systematic review of non-pharmacological interventions for primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2025-32

### **23. IL RUOLO DELLA RIABILITAZIONE**

Il progetto riabilitativo presuppone un'attenta valutazione della persona e del suo stato di salute da parte di un team multidisciplinare composto sia da figure mediche che tecniche. Il fisioterapista, sulla base della diagnosi, deve concordare con il personale medico un protocollo riabilitativo personalizzato alle esigenze del paziente. La disabilità in corso di SS è il risultato dell'interazione tra fattori fisici, correlati alla patologia di base, e fattori indipendenti dalla malattia, di tipo psicosociale.

Nella SS, così come in altre patologie croniche, è di fondamentale importanza la prevenzione primaria nelle fasi iniziali di malattia, quando il progetto riabilitativo dovrebbe prevedere sia indicazioni specifiche di tipo comportamentale al paziente, sia approcci terapeutici individualizzati.

Sarebbe auspicabile lo svolgimento di programmi informativi ed educazionali da parte delle diverse figure mediche e riabilitative per il paziente. Questo percorso è indispensabile per una corretta conoscenza della malattia da parte della persona unitamente alla gestione della stessa e l'adozione di stili di vita comportamentali compatibili con le diverse manifestazioni della malattia e rappresenta il presupposto per la realizzazione di un programma di esercizi autogestiti e mirati a risolvere le problematiche individuali. Altrettanto fondamentale è il mantenimento di una buona forma fisica con attività aerobica o ginnastiche dolci (yoga, tai-chi, integrazione funzionale). Quest'ultime propongono movimenti minimi e non faticosi che consentono di imparare a muoversi in modo alternativo, di trovare diverse relazioni tra le varie parti del corpo e distribuire meglio la fatica. In un secondo tempo, può essere efficace l'attività fisica aerobica come il cammino a passo veloce, nuoto, danza e l'utilizzo della cyclette. Non andrebbero trascurate l'ergonomia posturale e gestuale unita alla terapia occupazionale, complementare all'economia articolare, che intervengono nell'ambito lavorativo, domestico e ludico della persona. Esse possono essere definite come l'insieme di suggerimenti, formulati dal fisiatra nell'ambito di un programma terapeutico, che hanno lo scopo di far acquisire al paziente gestualità corrette che

prevenivano danni articolari. Anche la rieducazione posturale può essere indicata; si tratta di una rieducazione neuro-muscolare che cerca di ripristinare le condizioni anatomico-funzionali del soggetto, perse a causa di traumi, attività improprie o prolungate, e sostituite da pattern posturali e di movimento inefficienti e disfunzionali. Infine utili possono rivelarsi alcune tecniche di massaggio antalgico, decontratturante, linfodrenaggio. Il massaggio crea le condizioni favorevoli al rilassamento muscolare, riduce il dolore e, se effettuato prima della seduta riabilitativa, predisporre positivamente il paziente ad eventuali successive tecniche.

Altrettanto importante è la prevenzione secondaria ovvero il progetto riabilitativo da mettere in atto al fine di prevenire complicanze e danni permanenti degli organi coinvolti dalla malattia. La riabilitazione respiratoria può rendersi necessaria per ristabilire un corretto equilibrio muscolo-scheletrico e per mantenere e/o incrementare i volumi polmonari. Per l'impegno muscolo-scheletrico e neuropatico e il dolore a questo associato si può prevedere la riabilitazione in acqua che, grazie alle caratteristiche che le sono proprie, induce spontaneamente all'esecuzione di movimenti che risultano, invece, poco naturali sulla terra oppure particolarmente dolorosi. È importante associare la ginnastica respiratoria nel corso della seduta. Anche le cosiddette cure termali possono giovare. Molto utili la riabilitazione motoria di gruppo (rieducazione posturale globale di cui si è già scritto, esercizi propriocettivi, esercizi per incrementare la massa muscolare e mantenere la massa ossea), le terapie manuali (pompaggio, mobilizzazioni attive e passive, linfodrenaggio) e le terapie fisiche, tra cui TECAR, TENS, LASER, onde d'urto etc. Sarà compito del fisiatra stabilire quale percorso riabilitativo sia più indicato nel singolo paziente con SS. Infine, in casi selezionati, laddove sia presente un coinvolgimento multi-organo avanzato, potranno essere messi in atto progetti riabilitativi più complessi che prevedano l'uso di ausili e/o tutori, il massaggio connettivale e quanto altro si renderà necessario.

## BIBLIOGRAFIA

Strömbeck B, Jacobsson LT. The role of exercise in the rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19:197-203

## Minimal clinical Follow-up ed indagini «on demand» (Box 4)

Da ripetere almeno ogni 6 mesi

- Esami bioumorali: emocromo, VES, PCR, IgG, IgA, IgM, C3, C4, SGOT/SGPT, fosfatasi alcalina, gamma-GT, amilasi, LDH, CPK, clearance delle creatinina, esame urine
- Visita reumatologica

Da ripetere almeno annualmente

- Visita oculistica
- Visita odontoiatrica

Da eseguire almeno annualmente in presenza di fattori di rischio per linfoma:

- Ecografia delle ghiandole salivari maggiori
- Ecografia delle stazioni linfonodali
- Ecografia dell'addome completa
- *Eventuali procedure addizionali devono essere calibrate sulla base del decorso clinico*

Indagini clinico strumentali «on demand» in relazione all'impegno d'organo:

Indagini guidate dal team multidisciplinare in relazione alla caratterizzazione delle singole forme di impegno sistemico malattia-associate presentate dal paziente (i.e. ematologico, cardiaco, polmonare, renale, gastroenterico, neurologico)

Indagini clinico strumentali «on demand» in relazione al monitoraggio terapia

Indagini clinico strumentali «on demand» in relazione alle comorbidità (i.e. cardiovascolare, ipovitaminosi D, osteoporosi, f. di Raynaud, malattie autoimmuni associate)

