SINDROME DI SJOGREN

A cura del dottor Masen Abdel Jaber U.O.C. Reumatologia - Ospedale Santa Chiara - Trento e del dottor Giuseppe Paolazzi già direttore U.O.C. Reumatologia - Ospedale Santa Chiara - Trento

DEFINIZIONE

La sindrome di Sjogren (SS) è una malattia reumatica autoimmune caratterizzata in primis da una disfunzione delle ghiandole esocrine dell'organismo. Viene classificata come una forma di connettivite.

La malattia ha una prevalenza di circa 60 casi ogni 100.000 abitanti con una netta predilezione per il sesso femminile (rapporto 12:1).

La sindrome si può presentare in tutte le fasi della vita adulta sebbene sia stata dimostrata un'incidenza maggiore nella fascia di età tra i 55 e i 65 anni.

CLASSIFICAZIONE

La malattia può essere distinta in due principali forme:

- Primaria: non associata ad altre patologie autoimmuni
- Secondaria: associata ad altre malattie autoimmuni reumatiche e non (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica, tiroidite autoimmune, morbo di Crohn)

CAUSE E PATOGENESI

Alla pari delle altre malattie autoimmunitarie, l'eziologia della SS è di tipo multifattoriale grazie al contributo di fattori genetici, ormonali, immunologici e virali, anche se ancora in parte non precisati.

L'importanza dei fattori genetici è confermata dall'associazione tra alcuni fenotipi di SS ed alcuni locus genici dell'HLA:

- DR2/DR3: forma associata alla presenza di autoanticorpi anti-SSA/SSB
- DR4: forma associata ad artrite reumatoide

La netta prevalenza del sesso femminile può essere verosimilmente attribuita all'influenza degli ormoni estrogeni, i quali aumentano l'attivazione policionale dei linfociti B e la formazione di autoanticorpi, ricoprendo quindi un ruolo di promotori dell'autoimmunità.

Nell'ambito virale il Citomegalovirus (CMV) e il virus di Epstein Barr (EBV) sono considerati possibili induttori della malattia, avendo facile accesso (tropismo) alle ghiandole salivari. In tale sede potrebbero innescare le reazioni autoimmuni verso le ghiandole stesse, sia tramite un meccanismo di attivazione aspecifica linfocitaria policlonale B sia tramite un meccanismo di mimetismo molecolare, inducendo cioè una risposta autoimmunitaria verso antigeni virali capace però di coinvolgere anche strutture *self* (appartenenti all'organismo).



Per quanto riguarda la patogenesi, la SS è scatenata sia tramite il contributo della immunità innata che di quella adattativa; come accennato è centrale inoltre l'espansione policionale (attivazione) dei linfociti B con la produzione non controllata di anticorpi (ipergammaglobulinemia). Gli autoanticorpi mediano quindi il danno autoimmunitario nei confronti delle ghiandole salivari e lacrimali. Le alterazioni patologiche possono verificarsi a livello di tutte le ghiandole dell'organismo con conseguente "sindrome sicca", timbro clinico della malattia.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La clinica all'esordio è spesso aspecifica, motivo per cui il ritardo diagnostico della malattia è in tanti casi prolungato.

La principale manifestazione è costituita dalla sindrome sicca, sintomatologia legata ad una deficitaria azione delle ghiandole esocrine.

Le sedi più frequentemente interessate sono:

- cavo orale: secchezza delle fauci con conseguente sensazione di bruciore, difficoltà a parlare a lungo o a masticare, necessità di frequente idratazione del cavo orale
- occhio: sensazione di "sabbia" o corpi estranei negli occhi, prurito palpebrale. Potenziali complicazioni
 possono essere la cheratocongiuntivite secca, la congiuntivite infettiva stafilococcica, le ulcerazioni
 della cornea e l'uveite posteriore
- organi sessuali femminili: secchezza vaginale con dispareunia (dolore e difficoltà durante i rapporti sessuali)
- vie aeree superiori: più raro ed evidente con sintomi aspecifici quali epistassi o bronchite.

Sintomi sistemici aspecifici quali astenia, malessere generale e febbricola possono essere presenti all'esordio. Da segnalare la potenziale presenza di ingrossamento delle ghiandole parotidi, spesso bilaterale, la quale impone comunque un approfondimento diagnostico al fine di escludere patologie maligne quali i linfomi.

Altre manifestazioni cliniche possono essere le seguenti:

- articolari: sono presenti nel 50% di casi di SS, spesso come artralgie o dolore diffuso cronico aspecifico
 mentre sono meno comuni gli episodi di artrite, casi in cui è necessario escludere una forma di artrite
 reumatoide.
- cutanee: il fenomeno di Raynaud si presenta nel 30-35% dei pazienti, accompagnato da un aspetto
 edematoso delle mani, in assenza di ulcere digitali. Possono manifestarsi anche porpora
 ipergammaglobulinemica ed eritema anulare (lesione eritematosa rilevata, con area centrale pallida,
 localizzata al volto, agli arti superiori e al dorso), oltre a secchezza cutanea, prurito e ridotta
 sudorazione.
- endocrine: particolarmente frequente è l'impegno tiroideo con gozzo eutiroideo o tiroidite autoimmune con ipotiroidismo.
- neurologiche: non raro l'interessamento nervoso periferico, in particolare degli arti inferiori (si manifesta generalmente con parestesie, formicolio e bruciore agli arti). Raro ma grave è l'interessamento del sistema nervoso centrale di tipo vasculitico che clinicamente si manifesta con sintomi e segni legati all'area cerebrale interessata.
- polmonari: sono spesso presenti sintomi aspecifici quali tosse o secchezza delle vie aeree superiori





- mentre uno sviluppo di franca interstiziopatia polmonare è meno comune.
- ematologico: si può manifestare con una leucopenia o una trombocitopenia, la maggior parte dei casi non clinicamente rilevanti.
- malignità: temibile è lo sviluppo di linfoma a cellule B, il cui rischio nei pazienti affetti da sindrome di Sjogren è decine di volte (x40) superiore rispetto alla popolazione generale. Queste neoplasie maligne possono essere sia a interessamento ghiandolare che extraghiandolare. I fattori di rischio predittivo sono: presenza di ingrossamento delle parotidi, linfoadenomegalia, alta attività di malattia (documentata da un indice definito ESSDAI).

PARAMETRI DI LABORATORIO

Reperti spesso presenti sono una anemia normocromica normocitica secondaria all'infiammazione cronica e un aumento degli indici di flogosi, in particolare della VES. Nel 20% dei pazienti vi può essere leucopenia o trombocitopenia.

Sul fronte autoimmunitario si può assistere a positività del fattore reumatoide, anche ad alto titolo e la presenza di crioglobuline. I marker sierologici della SS sono tuttavia gli anticorpi anti-Ro/SSA (40-60% dei casi) e gli anti-La/SSB (30-50%), descritti all'interno del pannello degli anticorpi anti-ENA. Gli anticorpi antinucleo (ANA) sono positivi in circa l'80% dei casi.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

L'impegno oculare viene indagato tramite test volti a quantificare la secrezione lacrimale:

- test di Schirmer: valuta la secrezione lacrimale tramite una striscia di carta assorbente messa a contatto con la ghiandola lacrimale inferiore. Il test è positivo se, dopo 5 minuti, la striscia è imbibita meno di 5 mm.
- break up time test (BUT) o tempo di rottura del film lacrimale: si esegue colorando il film corneale con fluoresceina e osservando la sua rottura con lampada a fessura. Un tempo di rottura inferiore a 10 secondi è da considerarsi patologico.
- test al Rosa Bengala: il Rosa Bengala è un colorante che può essere impiegato per identificare i danni della superficie oculare.

L'interessamento orale può essere documentato da:

- biopsia delle ghiandole salivari minori: rappresenta l'esame più specifico per la diagnosi della malattia ("gold standard") e si esegue con una piccola incisione all'interno del labbro, procedendo poi a una quantificazione degli infiltrati linfocitari
- scialografia: si esegue introducendo un mezzo di contrasto idrosolubile nel dotto di Stenone. Si
 osservano tipicamente dilatazione alternata a restringimenti del dotto stesso e dei dotti principali
 oppure presenza di microcalcificazioni. È una indagine poco utilizzata in quanto invasiva e spesso
 dolorosa
- ecografia delle ghiandole salivari maggiori: per quanto scarsamente specifica può evidenziare alterazioni frutto di un danno progressivo e cronico (atrofia e fibrosi)
- flusso salivare non stimolato: misurazione del flusso di saliva prodotta nell'arco di 15 minuti con test positivo se <1.5 ml in 15 minuti.



CRITERI PER LA DIAGNOSI

I criteri classificativi utilizzati per la diagnosi sono stati revisionati nel 2016 e comprendono due macrocategorie:

- 1. Risposta positiva ad una delle seguenti domande:
 - ha una sensazione quotidiana e fastidiosa di secchezza oculare da almeno 3 mesi?
 - ha una sensazione ricorrente di sabbia negli occhi?
 - fa uso di lacrime artificiali più di tre volte al giorno?
 - ha una sensazione quotidiana di secchezza orale da almeno 3 mesi?
 - è costretto a bere frequentemente quando mangia cibi secchi?
- 2. Punteggio di minimo 4 punti nella somma dei seguenti item:
 - esame istologico positivo: scialoadenite focale linfocitaria con focus score >1/4mm² (focus: aggregato di almeno 50 cellule mononucleate in prossimità di un acino apparentemente intatto)
 3 punti
 - positività anticorpi anti SSA/Ro 3 punti
 - positività test al Rosa Bengala (in almeno un occhio)
 positività test di Schirmer (in almeno un occhio)
 1 punto
 - flusso salivare non stimolato <0.1 ml/min 1 punto

La diagnosi si pone se entrambe le macrocategorie sono positive e in assenza di altre potenziali cause che possano spiegare la sindrome sicca tra cui:

- assunzione di farmaci: anti-ipertensivi, antidepressivi ed ipno-inducenti
- ostruzione dei dotti lacrimali
- utilizzo di lenti a contatto
- linfoma
- crioglobulinemia di tipo II
- AIDS

PRINCIPI TERAPEUTICI

- 1. Terapia preventiva
 - Igiene orale, visite oculistiche periodiche, umidificazione degli ambienti, evitare periodi prolungati davanti a schermi.
- 2. Terapia sintomatica
 - Per il trattamento della secchezza oculare è consigliato l'uso di lacrime artificiali a base di metilcellulosa o di polivinil alcool.
 - Per il trattamento della secchezza orale è consigliata la frequente assunzione di liquidi, l'uso di spray
 o gel idratanti del cavo orale.
 - In casi selezionati può essere usata anche la pilocarpina cloridrato, inducente della secrezione ghiandolare.



- 3. Terapia sistemica: viene utilizzata nelle forme con interessamento multi-organo. Si basa sull'utilizzo di:
 - anti-infiammatori non steroidei per il trattamento delle artralgie
 - steroide a bassa dose
 - idrossiclorochina (nelle forme più lievi di malattia o con impegno articolare)
 - immunosoppressori come Methotrexate e Azatioprina vengono riservati ai casi di grave impegno d'organo.

Da ricordare

- Malattia autoimmune più frequente nel sesso femminile e potenzialmente associata ad altre malattie autoimmuni.
- > Clinicamente caratterizzata da sindrome sicca e manifestazioni sistemiche aspecifiche.
- Diagnosi basata su clinica, positività autoanticorpale (anti SSA/SSB) e biopsia delle ghiandole salivari minori.
- ➤ Il trattamento è incentrato sulla terapia palliativa: idratazione del cavo orale e sostituti lacrimali. La terapia farmacologica viene riservata a casi con impegno articolare o extraghiandolare.
- Fondamentale il monitoraggio clinico e laboratoristico, con il fine anche di escludere lo sviluppo di linfoma, di cui la sindrome di Sjogren rappresenta un fattore di rischio.

