

# Epidemiologia della sindrome di Sjogren primaria: revisione sistematica della letteratura e metaanalisi

Baodong Qin<sup>1</sup>, Jiaqi Wang<sup>2</sup>, Zaixing Yang<sup>1</sup>, Min Yang<sup>1</sup>, Ning Ma<sup>1,3</sup>, Fenglou Huang<sup>1,4</sup>, Renqian Zhong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Laboratory Diagnostics, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, China; <sup>2</sup>Department of Stomatology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, China; <sup>3</sup>Department of Laboratory Diagnostics, 85 Hospital Of People's Liberation Army, Shanghai, China; <sup>4</sup>Naval Convalescent Department, Hangzhou Sanatorium, Nanjing Military District, Hangzhou, Zhejiang, China

Per informazioni contattare: Renqian Zhong, Department of Laboratory Diagnostics, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, 415 Fengyang Road, Shanghai, China; [13901628473@163.com](mailto:13901628473@163.com)

## ABSTRACT

**Oggetto.** Studi epidemiologici sulla forma primaria della sindrome di Sjogren (pSS) sono cruciali per descrivere la dimensione del fenomeno in relazione alla società e al sistema sanitario pubblico e per fare luce sull'eziologia. Studi epidemiologici precedenti sulla pSS hanno fornito risultati variabili. Noi abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura sulla epidemiologia della pSS per stabilire i tassi di prevalenza (PRs) e di incidenza (IRs) e accertare la presenza di eventuali variazioni su base geografica nella pSS.

**Metodi.** E' stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura in *PubMed* e *Embase* (aggiornata al 22 Ottobre 2013) per identificare tutti gli studi epidemiologici sulla pSS. I tassi di incidenza e prevalenza della pSS sono stati sinteticamente espressi rispettivamente come IRs e PRs e intervalli di confidenza (Cis) al 95%.

**Risultati.** La ricerca bibliografica ha prodotto 1880 risultati pertinenti. Solo 21 rispettavano pienamente i criteri di inclusione. Secondo un modello "random-effect", l'IR raggruppata per pSS era 6,92 per 100000 persone-anno (95% CI compreso tra 4,98 e 8,68). La PR totale era 60,82 casi per 100000 abitanti (95% CI compresa tra 43,69 e 77,94) con un lieve abbassamento a 43,03 casi per 100000 abitanti (con CI compreso tra 25,74 e 60,31) quando si consideravano solo gli studi basati sulla popolazione. Il rapporto tra donne e uomini nei dati sull'incidenza era di 9,15 (95% CI compreso tra 3,35 e 13,18). Il rapporto tra donne e uomini nei dati di prevalenza era 10,72 (95% CI compreso tra 7,35 e 15,62). L'età media complessiva dei pazienti con pSS era di 56,16 anni (95% CI compreso tra 52,54 e 59,78).

**Conclusioni.** I tassi di incidenza e prevalenza della pSS mostrano un'ampia variabilità nel mondo. I risultati ottenuti ci aiutano a comprendere meglio l'epidemiologia globale della pSS. Sono necessari ampi studi di popolazione che combinino strategie accurate di ricerca e accertamento di casi.

## **La sindrome di Sjogren è una malattia orfana? Una valutazione critica degli studi di prevalenza in Europa**

*Divi Cornec<sup>1</sup>, Laurent Chiche<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Service de Rhumatologie, CHRU Brest, ESPRI/ERI29, Université de Bretagne Occidentale, Brest, France;*

<sup>2</sup>*Service de Médecine Interne, Hôpital de la Conception, AP-HM, Université Aix-Marseille, Marseille, France*

*Per informazioni contattare: Dr Divi Cornec, Service de Rhumatologie, Hôpital de la Cavale Blanche, BP 824, Brest, Cedex F 29609, France; divi.cornec@chu-brest.fr*

Una meta-analisi degli studi epidemiologici della forma primaria della sindrome di Sjogren (pSS) è stata recentemente pubblicata nella rivista *Annals of the Rheumatic Diseases* da Qin e colleghi<sup>1</sup>. Secondo questo studio, la prevalenza stimata della pSS nel mondo è 60,82 per 100000 abitanti, cioè una persona ogni 1644. Quindi la prevalenza della pSS non coinciderebbe con la definizione di malattia rara. Tuttavia la straordinaria eterogeneità dei risultati ottenuti dai differenti studi inclusi è sbalorditiva: la prevalenza di questa malattia nei singoli studi va da 11,34 a 3790,09 per 100000 persone.

In Europa, una malattia è considerata rara quando interessa meno di una persona ogni 2000: questa è la definizione di malattia orfana. Al momento tra 6000 e 7000 patologie sono state riconosciute come rare ma questo numero evolve continuamente con il processo della conoscenza scientifica (<http://www.orpha.net>). Molte sono malattie genetiche, alcune di natura infettiva o autoimmune. Il riconoscimento di una patologia come rara ha importanti implicazioni soprattutto per lo sviluppo di nuove terapie. Infatti, il Parlamento e il Consiglio Europei hanno adottato un regolamento (CE) numero 141/2000 sulle medicine orfane nel 1999, che incoraggia l'industria farmaceutica e biotecnologica a portare avanti ricerche e sviluppare medicine per trattare le malattie orfane.

La pSS è una malattia sistemica autoimmune caratterizzata principalmente da sintomatologia secca (secchezza oculare e orale), intenso affaticamento, infiltrazione infiammatoria delle ghiandole esocrine e produzione di autoanticorpi. Questi sintomi non sono specifici e molte diagnosi diverse devono essere escluse<sup>2</sup>. Numerosi criteri classificativi per la pSS sono stati proposti ma i più diffusamente utilizzati sono quelli redatti dall'American-European Study Group (AECG) nel 2002<sup>3</sup>. Le differenti classificazioni non sono equivalenti e possono influenzare profondamente i risultati degli studi epidemiologici. Per esempio in uno studio condotto in Turchia su donne adulte la prevalenza di pSS andava da 0,49% utilizzando i criteri europei iniziali<sup>4</sup> allo 0,30% secondo i criteri AECG<sup>5</sup>. Nuovi criteri classificativi sono stati proposti nel 2012 e fatti propri dall'American College of Rheumatology<sup>6</sup> ma non sono unanimemente riconosciuti<sup>7-10</sup> e non ci sono studi epidemiologici fino ad ora pubblicati che utilizzino questi criteri.

Molti fattori influenzano la qualità di uno studio di prevalenza e l'accuratezza dei suoi risultati: il metodo di individuazione dei casi (che identifica potenziali casi), le metodologie utilizzate per accertare questi casi (in modo che solo pazienti che abbiano realmente la malattia siano inclusi) e la definizione e l'ampiezza della popolazione di riferimento. I metodi di ricerca dei casi possono consistere nell'analisi di database amministrativi o cartelle mediche ospedaliere (che possono essere considerati come metodi dotati di elevata sensibilità) o di risposte a questionari inviati a una popolazione selezionata. Negli studi basati sui questionari pazienti con sintomatologia lieve che non hanno mai effettuato un accertamento per questa ragione, possono essere diagnosticati de novo, in questo modo provocando un aumento artificioso della prevalenza della malattia. D'altra parte l'analisi di database amministrativi o cartelle cliniche ospedaliere

individua pazienti con una diagnosi clinica presente al momento dello studio. L'efficacia del metodo di ricerca dei casi è aumentata quando più metodi vengono utilizzati in parallelo.

Per accertare i casi, l'opinione del paziente o del medico o del sistema di codifica amministrativa non sono considerati affidabili. Invece i casi devono essere definiti tramite la revisione della documentazione medica sulla base di un gruppo validato di criteri, come i criteri AECG. La popolazione di riferimento non dovrebbe consistere di specifici gruppi di pazienti o specifica documentazione clinica ma dovrebbe riguardare l'intera popolazione di una precisa area geografica tramite l'utilizzo di dati di natura amministrativa (studi basati sulla popolazione). La dimensione di questa popolazione dovrebbe essere abbastanza ampia da permettere una stima accurata della prevalenza della patologia. Studi campione che di solito utilizzano questionari per selezionare una parte di una popolazione di studio, sono pregiudicati da bassi tassi di risposta e errori di selezione. Inoltre la prevalenza di una malattia può essere dipendente dall'area geografica.

Quindi per stimare in maniera accurata la prevalenza della pSS in Europa dovremmo focalizzarci su studi che utilizzino una buona metodologia (studi basati sulla popolazione, metodi efficaci sulla ricerca dei casi, accertamento di casi tramite criterio AECG, ampia popolazione di riferimento) e che siano stati effettuati esclusivamente in paesi europei. Solo tre studi rispondono a questi criteri: uno è stato effettuato in Grecia<sup>11</sup>, uno in Norvegia<sup>12</sup> e il terzo in Francia<sup>13</sup>(tabella 1). Quando si combinano i loro risultati possiamo ricavare una stima della prevalenza della pSS in Europa di 38,95 su 100000, cioè una persona ogni 2567. In particolare, la metodologia dello studio francese di Maldini è la più robusta dal momento che utilizza 5 sorgenti di dati per la ricerca dei casi e metodi *capture-recapture* e fornisce la più bassa prevalenza (11,34 su 10000, o una persona ogni 8818)<sup>13</sup>.

Per concludere, la stima della prevalenza della pSS in Europa è molto più bassa di quella suggerita dai precedenti studi campione, ed è probabilmente al di sotto della soglia di 1 su 2000 che definisce una malattia come rara. Altri robusti studi epidemiologici sono necessari per confermare definitivamente questi risultati preliminari.

#### **Bibliografia:**

1. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 17 June 2014. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205375
2. Cornec D, Saraux A, Jousse-Joulin S, et al. The differential diagnosis of dry eyes, dry mouth, and parotidomegaly: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. Published Online First: 21 June 2014. doi:10.1007/s12016-014-8431-1
3. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–8.
4. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340–7.
5. Birlik M, Akar S, Gurler O, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract* 2009;63:954–61.

6. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res* 2012;64:475–87.
7. Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Ann Rheum Dis* 2013;72:476–8.
8. Rasmussen A, Ice JA, Li H, et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:31–8.
9. Bowman SJ, Fox RI. Classification criteria for Sjogren's syndrome: nothing ever stands still! *Ann Rheum Dis* 2014;73:1–2.
10. Cornec D, Saraux A, Cochener B, et al. Level of agreement between 2002 American–European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome and reasons for discrepancies. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R74.
11. 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.
12. 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.
13. Maldini C, Seror R, Fain O, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res* 2014;66:454–63.