

## Focus sulla sindrome di Sjögren: a che punto siamo e dove stiamo andando?

Marianna Giliberti,<sup>1</sup> Sonia Parazza,<sup>2</sup> Daniela Scala<sup>3</sup>

1. Biologa, studentessa di Genetica e Biologia Molecolare della Ricerca di Base e Biomedica presso l'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma;

2. Farmacista, Servizio di Farmacia e Governo Clinico del Farmaco Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma - Area Informazione Scientifica, Educazione e Informazione Sanitaria SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie);

3. Farmacista, Medicina Nucleare AORN A. Cardarelli, Napoli - Area Informazione Scientifica, Educazione e Informazione Sanitaria SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie)

**Riassunto.** La sindrome di Sjögren (pSS) è una malattia cronica, sistemica di natura autoimmune. Nonostante la pSS abbia principalmente una localizzazione nelle ghiandole esocrine, soprattutto a livello orale e oculare, presenta un'ampia serie di manifestazioni sistemiche cliniche che possono interessare altre ghiandole, come pancreas, ghiandole della mucosa del tratto gastrointestinale e respiratorio e la secrezione biliare. Gli esatti meccanismi fisiopatologici della pSS non sono ancora completamente noti, anche se risulta essere certa la natura multifattoriale della patologia, alla quale concorrono sia fattori genetici che ambientali. In Italia la pSS non è inserita nel registro delle Malattie Rare poiché le stime di prevalenza risultano al di sopra della soglia che permette di determinare la rarità di una patologia. Questo rende ancora più prezioso l'impegno dei farmacisti a sostenere i pazienti sia attraverso un'adeguata assistenza farmaceutica, sia a livello istituzionale per meglio rappresentare le esigenze e i bisogni dei pazienti. Obiettivo di questo articolo è fare il punto sulle recenti ricerche in campo immunologico e clinico che hanno portato a notevoli progressi nella diagnosi, prognosi e trattamento della malattia e descrivere il ruolo svolto dal farmacista nel processo assistenziale dei pazienti affetti da pSS.

**Parole chiave:** Sindrome di Sjögren, malattia autoimmune, genetica, patogenesi, diagnosi, trattamento.

### Introduzione

La sindrome di Sjögren (pSS) è una malattia cronica, sistemica di natura autoimmune. È caratterizzata da infiltrazione linfocitaria del tessuto esocrino ghiandolare, specialmente salivare e lacrimale e da una iperattività dei linfociti B che si manifesta con ipergammaglobulinemia e con la presenza nel siero di anticorpi, inclusi anticorpi antinucleare (ANA), fattore reumatoide, immunoglobuline crioprecipitabili e anticorpi contro due complessi ribonucleoproteici chiamati Ro/SS-A e La/SS-B. Questi anticorpi sono caratteristici della malattia.

Nonostante la pSS abbia principalmente una localizzazione nelle ghiandole esocrine, soprattutto a livello orale e oculare, presenta un'ampia serie di manifestazioni sistemiche cliniche che possono interessare altre ghiandole, come pancreas, ghiandole della mucosa del tratto gastrointestinale e respiratorio e la secrezione biliar-

### Focus on Sjögren's syndrome: where we are and where we are going to?

**Summary.** Primary Sjögren's syndrome (pSS) is one of the most frequent autoimmune systemic diseases, mainly characterized by ocular and oral dryness due to the progressive destruction of lachrymal and salivary glands by an inflammatory process. A noteworthy proportion of patients also features extra glandular manifestations, sometimes severe and life-threatening. Although the etiology of SS remains unknown, susceptibility to the disease can be ascribed to the interplay between genetic and environmental factors. Recently, pSS has been the object of considerable immunologic and clinical research which has led to significant advances in the diagnosis, prognostic assessment and management of the disease. Due to its prevalence, pSS is not recognized as Rare Disease in Italy; as a consequence pharmacist's role is crucial in providing patients with adequate pharmaceutical care. This article focuses on the most striking advances in the fields of pathophysiology, diagnosis and treatment of pSS, which generate a great hope for pSS patients.

**Key words:** Sjögren's syndrome, autoimmune disease, genetics, pathogenesis, diagnosis, treatment.

re.<sup>1</sup> In un numero ridotto di casi (5-10%) può essere complicata dall'insorgenza di linfoma Non-Hodgkin.<sup>2,3</sup>

Negli ultimi anni notevoli progressi sono stati compiuti nella fisiopatologia, diagnosi e trattamento della pSS.

### Breve storia

Il chirurgo polacco Jan Mikulicz-Radecki, nel 1888, descrisse per la prima volta un aumento di volume delle ghiandole lacrimali e salivari. Successivamente, nel 1925, il dermatologo francese Henri Gougerot descrisse pochi casi di atrofia delle ghiandole salivari accompagnata da secchezza degli occhi e della vagina. Più tardi, nel 1933, lo svedese Henrik Sjögren nella sua tesi di dottorato descrisse la cheratocongiuntivite secca che è diventata la manifestazione clinica di base per la descrizione della pSS.<sup>1</sup>

## Epidemiologia

La pSS è la seconda malattia reumatica autoimmune, con una prevalenza stimata compresa fra 0,1 e 4,8% in diversi studi.<sup>4</sup> La pSS colpisce maggiormente le donne rispetto gli uomini in un rapporto di 9:1 con il picco massimo d'insorgenza durante la menopausa. L'incidenza reale non è ancora ben chiara, ma si ritiene che la pSS sia piuttosto comune, sia perché per molti pazienti rimane non diagnosticata a causa della sintomatologia spesso non specifica, sia perché, oltre la forma primitiva, il 30% dei pazienti con artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, presenta la forma secondaria della malattia.<sup>5</sup> La malattia si presenta in due forme:

- **Sindrome di Sjögren primaria:** la patologia si presenta come entità clinica autonoma, caratterizzata dal coinvolgimento delle ghiandole esocrine ("sindrome secca") con o senza impegno sistemico;
- **Sindrome di Sjögren secondaria:** la patologia si presenta associata ad altre patologie quali lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sclerodermia, morbo di Basedow, tiroidite di Hashimoto, miastenia gravis, epatite cronica attiva, malattia celiaca.

La Sindrome di Sjögren non è inserita tra le malattie rare che danno diritto all'esenzione (allegato 1 del Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279, «Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del Decreto Legislativo 29 aprile 1998, n. 124»), ma è tra le malattie croniche e invalidanti che danno diritto all'esenzione per le prestazioni sanitarie correlate, individuate dal decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329 e successive modifiche. Secondo la definizione adottata in Europa e in Italia, una malattia è definita rara quando il numero dei casi presenti in una data popolazione non superi lo 0.05%, in altre parole una persona ogni 2000. In una recente metanalisi su 1880 studi, Wang et al. hanno stimato che la prevalenza della malattia in forma primaria in Europa è di 1 persona ogni 1644, sopra il limite di riferimento della Unione Europea.<sup>6</sup> Se si considerano, invece, studi che utilizzano i criteri di classificazione nati dal documento di consenso Americano-Europeo, usati da clinici e ricercatori, la prevalenza della Sindrome di Sjögren primaria è di 1 ogni 2567 persone, che dunque rientrerebbe nella definizione di malattia rara.<sup>7</sup>

## Manifestazioni cliniche

Il quadro clinico della pSS comprende sintomi di secchezza e manifestazioni extraghiandolari. Il sintomo

della secchezza soprattutto di bocca, occhi e vagina, riportata dal paziente è alla base per porre il sospetto di pSS. Nella maggior parte dei casi la sintomatologia è legata alla riduzione delle secrezioni delle ghiandole salivari (xerostomia) e alla riduzione della secrezione lacrimale (xeroftalmia).<sup>1</sup> Le manifestazioni cliniche della pSS sono riassunte in Tabella I.

La mucosa orale risulta asciutta; i pazienti non riescono a parlare speditamente, accusano una sensazione di bruciore alla bocca, hanno difficoltà a deglutire i cibi secchi, avvertono sensazione di dolore a livello delle parotidi che si presentano tumefatte e presentano una maggiore predisposizione alla carie. Inoltre la mucosa orale si presenta iperemica ed atrofica. Le alterazioni non riguardano solamente il flusso salivare ma anche la composizione della saliva; infatti, nei pazienti affetti da pSS si è notato una minore concentrazione del lisozima nella saliva, rispetto ai soggetti sani. La candidosi orale e la cheilite angolare sono comuni. Le manifestazioni oculari sono gli altri sintomi che caratterizzano la malattia. I pazienti accusano sensazione di secchezza oculare, come se avessero la "sabbia negli occhi". La cheratocongiuntivite secca rappresenta la manifestazione clinica oculare tipica della pSS; essa si manifesta con accumulo di filamenti spessi a livello dell'angolo mediale dell'occhio, arrossamento della congiuntiva, diminuzione della lacrimazione, prurito e aumentata sensibilità alla luce. Nelle forme più gravi si sviluppano lesioni corneali e sono facilitate le infezioni batteriche e fungine. Oltre la secchezza, l'altro sintomo presente nel 70% dei pazienti con pSS primaria è la facile affaticabilità che comporta disabilità funzionale legata e una maggiore necessità di riposo. Sono stati riportati anche nevrosi, psicoticismo, ossessività, ipocondria, ideazione paranoica, somatizzazione, sintomi ossessivo-compulsivi, disturbi del sonno.<sup>2,8,9</sup>

Altre manifestazioni cliniche extraghiandolari comprendono:

- **Manifestazioni cutanee:** per l'alterata capacità secretoria delle ghiandole sebacee, la cute si presenta secca. Le manifestazioni cutanee in corso di pSS comprendono: fenomeno di Raynaud (presente, nella maggior parte delle volte, nei pazienti con pSS primaria), la porpora ipergammaglobulinemica, la porpora palpabile leucocitoclastica, l'orticaria recidivante, le ulcerazioni cutanee. Le manifestazioni vasculitiche in corso di pSS primaria sono classificate in base alla dimensioni dei vasi interessati:
  - 1) vasculite leucocitoclastica dei vasi di piccolo calibro,
  - 2) vasculite necrotizzante dei vasi di medio calibro,
  - 3) endoarterite obliterante in pazienti con malattia di lunga durata.

Circa il 20% dei pazienti con pSS presenta crioglobuline sieriche e quindi segni di porpora crioglobulinemica.<sup>1,2</sup>

<b>Tabella I.</b> Manifestazioni cliniche della pSS <sup>1,2</sup>	
<b>Secchezza</b>	
xerostomia	Secrezione salivare diminuita Difficoltà a masticare Carie dentali Infezioni batteriche e fungine
xeroftalmia	Cheratocongiuntivite secca Lesioni corenali Diminuzione della vista
<b>Manifestazione extraghiandolari</b>	
Sintomi generali	Affaticabilità Febbre Perdita di peso
Apparato muscolo scheletrico	Mialgia Artralgia Artrite non erosiva; malattia simile all'artrite reumatoide
Apparato respiratorio	Tosse, secchezza della trachea, bronchite
Apparato gastrointestinale	Disfagia (secchezza della faringe e esofago), reflusso gastrointestinale Gastrite cronica atrofica Coinvolgimento epatico Sintomi di Cirrosi Biliare Primitiva e Epatiti Autoimmuni
Apparato urinario	Acidosi renale tubulare distale (RTA tipo 1) Nefrocalcinosi (spesso conseguenza della RTA) Nefriti/glomerulo nefriti Insufficienza renale cronica
Apparato circolatorio e pelle	Fenomeno di Raynaud Vasculiti Orticaria, porpora
Manifestazioni neurologiche	Polineuropatia sensitivo-motoria periferica Deficit sensoriali Meningite asettica Sclerosi multipla
Manifestazioni psichiatriche	Depressione Ansia
Manifestazioni cardiologiche	Pericardite Ipertensione polmonare
Manifestazioni ginecologiche	Dispareunia Vulvovaginiti

- Manifestazioni polmonari sono frequenti nei pazienti con pSS. La tosse stizzosa è un sintomo frequente nei pazienti con pSS e può essere il sintomo d'esordio di fibrosi interstiziale o di polmonite linfocitaria. Nel 50% dei pazienti con pSS si evidenzia un coinvolgimento bronchiale caratterizzato dalla presenza di un infiltrato linfocitario della mucosa bronchiale con atrofia delle ghiandole. L'infiltrato linfocitario può coinvolgere anche l'interstizio polmonare; ciò avviene raramente ed è dimostrabile mediante tecniche strumentali come la tomografia assiale computerizzata (TAC) ad alta risoluzione (High Resolution Computed Tomography - HRCT) e metodi di valutazione funzionale (diffusione CO). È talora possibile che si sviluppi ipertensione polmonare specie nei pazienti che presentano fenomeno di Raynaud.<sup>10</sup>
- Manifestazioni gastrointestinali: Il 75% dei pazienti con pSS lamenta disfagia. Probabilmente il processo infiammatorio che coinvolge le ghiandole salivari

interessa anche quelle dell'esofago determinando un deficit funzionale che, associato anche ad un quadro di miosite, è alla base della disfagia. La mucosa gastrica mostra spesso quadri di gastrite cronica atrofica.<sup>11,12</sup>

- Manifestazioni endocrine: in corso di pSS si possono verificare quadri di ipotiroidismo secondario a tiroidite.<sup>13,14</sup>
- Manifestazioni renali: in corso di pSS si possono verificare quadri di nefropatia tubulo-interstiziale in seguito ad infiltrazione linfocitaria nell'interstizio renale. Clinicamente si manifesta con l'acidosi tubolare renale o altri difetti della funzione renale.<sup>15,16</sup>
- Manifestazioni neurologiche: il disturbo più frequente è una polineuropatia sensitivo-motoria con prevalente interessamento degli arti inferiori. È stato ipotizzato che la pSS primitiva associata a vasculite può manifestarsi con segni e sintomi neurologici multifocali come emiparesi, mielite traversa, deficit sensoriali, convulsioni; in alcuni pazienti sono stati osservati casi di meningite asettica e sclerosi multipla.<sup>17,18</sup>
- Manifestazioni ginecologiche: le donne, in seguito al deficit secretivo, lamentano dispareunia e frequenti vulvovaginiti.<sup>19,20</sup>
- Manifestazioni articolari sono simili a quelle dell'artrite reumatoide dalla quale si differenzia per il carattere non erosivo dell'impegno articolare. Tali manifestazioni sono: artralgie, morning stiffness, poliartrite cronica non erosiva, artropatia di Jaccoud.<sup>21</sup>
- Disordini linfoproliferativi: i pazienti con pSS primitiva hanno un rischio di sviluppare un linfoma 44 volte superiore rispetto alla popolazione sana. Possono essere linfomi a cellule B (macroglubulinemia di Waldenstrom, gammopatie monoclonali non IgM, mielosi a catene leggere) e linfomi a cellule T. La maggior parte dei pazienti che hanno manifestazioni extraghiandolari presentano catene leggere nelle urine.<sup>3,22</sup> L'attivazione della popolazione B linfocitaria è inizialmente di tipo policlonale successivamente evolve in senso monoclonale esitando in una malattia monoclonale maligna. Il 10% dei pazienti con pSS presenta nel corso dell'evoluzione della malattia la comparsa di crioglobuline sieriche che può esitare con una crioglobulinemia mista di tipo II con fattore reumatoide monoclonale IgM k.<sup>1,21,23</sup>

## Patogenesi

Gli esatti meccanismi fisiopatologici della pSS non sono ancora completamente noti, anche se risulta essere certa la natura multifattoriale della patologia, alla quale concorrono sia fattori genetici che ambientali.<sup>23,24</sup>

## Varianti genetiche associate con la pSS

Un grande passo in avanti nella comprensione dei determinanti genetici della pSS si è avuta grazie ad un ampio studio internazionale di associazione genome-wide (GWAS).<sup>25</sup> Oltre a confermare la già nota associazione tra la pSS e il sistema maggiore di istocompatibilità (HLA), il GWAS non solo ha avvalorato i risultati di altri studi sull'associazione tra pSS e alcuni geni chiave nell'omeostasi del sistema immunitario come il fattore 5 di regolazione dell'interferone (IRF5), il segnale di trasduzione e attivazione della trascrizione 4 (STAT4), l'interleuchina (IL) 12A, e varie citochine, ma ha anche suggerito l'importanza di diversi geni coinvolti nell'immunità innata e adattativa.<sup>21,23</sup> Se la combinazione di tali fattori di rischio genetici possa o meno costituire uno strumento diagnostico, o predittivo, è ancora da valutare.

## Aberrazioni epigenetiche nella pSS

Negli ultimi anni la ricerca di base, ed in particolare l'epigenetica e la proteomica salivare, hanno permesso di identificare alcuni biomarcatori salivari, la cui determinazione in un prossimo futuro potrebbe entrare nella pratica clinica. La saliva è apparsa come uno dei fluidi biologici con più alte potenzialità per l'identificazione di biomarcatori specifici per la pSS in considerazione della non invasività con cui può essere raccolta e della sua composizione meno complessa rispetto al sangue. Nel caso specifico della pSS, l'ulteriore vantaggio offerto dall'analisi della saliva, è rappresentato dal fatto che il fluido salivare può riflettere più da vicino l'infiammazione cronica delle ghiandole salivari provocata dalla malattia.

Due meccanismi sono stati descritti: la metilazione del DNA, che può ridurre o aumentare l'espressione di vari geni e i microRNA che sono in grado di inibire specificatamente vari RNA messaggero (mRNA). Nei pazienti affetti da pSS, la metilazione totale del DNA nelle cellule epiteliali delle ghiandole salivari è ridotta. Questa anomalia è associata ad una disregolazione degli enzimi chiave nella regolazione della metilazione del DNA, come la DNA metiltransferasi di mantenimento, fondamentale nel mantenere i pattern di metilazione durante la replicazione in quanto in grado di metilare filamenti di DNA emimetilati (DNMT1) e la proteina Gadd45-alpha che promuovendo il processo di riparazione del DNA, sembra causare la rimozione della metilazione del DNA e quindi potenzialmente l'attivazione della trascrizione di certi geni. Altorok et al. in uno studio epigenetico di metilazione del DNA hanno identificato alcuni geni che erano ipo o ipermetilati in cellule naive T CD4+ di pazienti con pSS rispetto ai controlli sani.<sup>26</sup> I geni ipometilati erano principalmente coinvolti nell'attivazione dei linfociti e nella risposta immunitaria, mentre i geni ipermetilati erano coinvolti nell'espressione dell'antigene.<sup>21</sup>

I microRNA sono piccoli RNA (20-22 nucleotidi) che possono diminuire l'espressione di un gene specifico sia attraverso la degradazione del mRNA o l'interruzione della traduzione (regolazione post-trascrizionale).

Un singolo microRNA può avere come target diversi mRNA di geni coinvolti in una determinata funzione. Sono stati sviluppati diversi microarrays per studiare l'espressione di tutti i microRNAs in un tipo di cellule o tessuto, allo scopo di stabilire un profilo di espressione. Nelle ghiandole salivari dei pazienti con pSS, questo profilo di espressione di microRNAs è alterato rispetto ai controlli sani, e può rappresentare un elemento distintivo.<sup>27</sup> Tali biomarkers potrebbero rappresentare pertanto il target di nuovi kit-diagnostici utilizzabili nella pratica clinica quotidiana per la diagnosi e l'inquadramento prognostico dei pazienti.

#### *Linfociti regolatori*

Sia le cellule T che le cellule B svolgono un ruolo importante nello sviluppo della pSS. Sono sempre più numerose le prove scientifiche dell'importanza dei linfociti regolatori nella patogenesi delle malattie autoimmuni. La caratteristica comune delle cellule regolatrici è la loro capacità di ridurre la proliferazione delle cellule T allo scopo di conservare lo stato di tolleranza verso auto-antigeni. Se la caratterizzazione fenotipica delle cellule regolatrici T (Treg) è ampiamente accettata, lo stesso non è per la caratterizzazione fenotipica delle cellule regolatrici B (Breg). Le Treg o T suppressor sono una sottopopolazione specializzata di linfociti T capaci di sopprimere l'attivazione del sistema immunitario regolandone l'omeostasi e la tolleranza verso auto-antigeni. Le Treg derivano da diversi tipi cellulari, alcune esprimono la glicoproteina di membrana CD3+, altre CD4+ CD25+ e Foxp3+ (fattore di trascrizione fondamentale per la differenziazione a Treg). Sono state ipotizzate varie caratterizzazioni delle cellule Breg, l'espressione di CD24 e CD38, l'espressione di CD5 e la produzione di Interleuchina 10 (IL-10). Nel sangue dei pazienti con pSS è stato descritto un aumento di varie popolazioni di cellule Breg, mentre le popolazioni cellulari Treg non sono diverse da quelle dei controlli sani.<sup>27</sup>

#### *Le cellule Natural Killer, macrofagi e l'importanza dell'interferone (interferon signature)*

L'interferone tipo-1 (IFN-1) è una delle principali citochine dell'immunità innata. La fonte principale di IFN-1 sono le cellule dendritiche plasmacitoidi (PDC). L'IFN-1 può funzionare attraverso l'inibizione della replicazione virale, o l'attivazione delle cellule natural killer (NK), o anche attraverso la produzione e l'attivazione di cellule dendritiche (DC) e la maturazione delle cellule B in plasmacellule secernenti anticorpo. Esistono numerose isoforme dell'IFN-1, di conseguenza non è

appropriato eseguire il dosaggio diretto della proteina. Al contrario sono state messe a punto varie tecniche per misurare le conseguenze di elevati livelli di IFN-1, come il livello di espressione di vari geni indotti dall'IFN-1, identificato come l'impronta o firma dell'IFN-1. Circa il 50% dei pazienti ha un'impronta dell'IFN-1, nel sangue o nelle ghiandole salivari.<sup>27</sup> Rusakiewicz et al. hanno recentemente descritto una relazione tra polimorfismi genetici nel promotore del recettore specifico delle cellule NK (NCR3 / NKp30) e la pSS dimostrando una relazione inversa tra i livelli di questo recettore, la produzione di IFN-1 e la severità dell'infiammazione della ghiandola salivare, e lo sviluppo della malattia; secondo lo studio la diminuita trascrizione del recettore correlerebbe con un ridotto rischio di sviluppare la patologia.<sup>28</sup>

Inoltre, le cellule NK si accumulano nei foci linfocitari all'interno delle ghiandole salivari quando le cellule epiteliali delle ghiandole salivari esprimono il ligando specifico per il NKp30.

Le ghiandole salivari infiammate dei pazienti con pSS contengono linfociti attivati, che sono in grado di reclutare i macrofagi in situ. I macrofagi esacerbano la risposta infiammatoria, causando la distruzione dei tessuti, attraverso il rilascio di enzimi proteolitici come le metallo proteasi e la plasmina. È interessante notare che uno dei principali determinanti della secrezione di plasmina all'interno delle ghiandole salivari è l'IFN-1.<sup>27</sup>

Pertanto i pathway dell'IFN-1 potrebbero divenire il target delle future ricerche rappresentando una promettente possibilità terapeutica. In questo contesto terapeutico, la vaccinazione è un nuovo approccio che potrebbe offrire diversi vantaggi rispetto agli anticorpi monoclonali. La vaccinazione dovrà avere come target tutti i 13 sottotipi di IFN-1 e porterà ad una risposta anticorpore policlone.<sup>29</sup>

## Diagnosi

Essendo una patologia autoimmune, il siero dei pazienti con pSS contiene una serie di anticorpi diretti contro antigeni non organo specifici come le immunoglobuline e gli antigeni nucleari o citoplasmatici estraibili (Ro/SS-A, La/SS-B). L'auto-antigene Ro/SS-A è formato da tre catene polipeptidiche in connessione con gli RNA; La/SS-B è una proteina che lega gli RNA neo-trascritti della polimerasi III. La presenza di anticorpi diretti contro gli antigeni Ro/SS-A e La/SS-B è correlata ad un esordio più precoce della malattia, ad un maggiore coinvolgimento delle ghiandole salivari che risulteranno maggiormente aumentate di volume e ad un maggiore coinvolgimento extraghiandolare. Si è pure dimostrato che questi auto-anticorpi svolgono un ruolo patogenetico anche nei figli di madre affette da pSS in cui vi è un'aumentata incidenza di blocco completo

della conduzione atrio-ventricolare.<sup>23,24</sup> È stata segnalata una correlazione familiare tra diverse malattie autoimmuni: è frequente per un paziente affetto da pSS avere parenti con altre malattie autoimmuni (30%).<sup>24</sup>

Continuano ad essere scoperti altri anticorpi, marcatori della pSS, diretti contro una varietà di antigeni, comprese proteine nucleari, citoplasmatiche, proteine legate alla membrana. Sono stati recentemente segnalati, ad esempio, gli anticorpi NuMA (apparato mitotico nucleare) e MCAs (autoantigeni mitotico-cromosomali).<sup>30</sup> Tuttavia, solo gli anticorpi anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B sono utilizzati di routine nella diagnosi della pSS.

Sono stati associati con alla pSS più di 15 loci di geni a testimonianza della natura eterogenea della malattia. Allo stesso delle conoscenze attuali non è chiaro quali di questi geni possono essere usati per lo screening o la diagnosi.<sup>23</sup>

L'eterogeneità nella presentazione clinica della pSS e la non specificità dei sintomi d'esordio (come xerostomia e xerofalmita) rendono ragione almeno parzialmente della complessità dell'iter diagnostico della malattia. La diagnosi di pSS si basa infatti tradizionalmente sulla combinazione dei sintomi clinici riferiti dal paziente e di esami strumentali, sierologici ed istologici. La diagnosi viene effettuata, infatti, osservando la secchezza delle mucose, misurando i livelli degli autoanticorpi sierici e osservando l'infiltrazione dei linfociti in campioni di ghiandole salivari.

Tra le metodiche diagnostiche utilizzate per la valutazione delle ghiandole salivari si annovera la biopsia delle ghiandole salivari minori (MSGB): è altamente specifica per la pSS, in quanto permette la dimostrazione istologica dell'infiltrazione linfocitaria focale, se il prelievo comprende 5-10 ghiandole, con il tessuto connettivo circostante; la scialometria che misura i tassi di flusso salivare con o senza stimolo, la scialografia parotidea, meno usata perché prevede l'incannulamento del dotto di Stenone, evidenzia le alterazioni anatomiche a livello del sistema duttale. Infine la scintigrafia consente una valutazione funzionale molto sensibile ma poco specifica.<sup>21,27</sup>

L'ecografia delle ghiandole salivari offre la possibilità di valutare l'aspetto omogeneo (normale) o disomogeneo del parenchima ghiandolare (in caso di infiammazione); risulta una metodica diagnostica promettente, anche se il suo ruolo nelle prime fasi della malattia è ancora dibattuto.<sup>31</sup> È stata proposta come valida alternativa alle altre procedure in considerazione delle sue caratteristiche: è una metodica non invasiva, rapida, ripetibile e relativamente poco costosa. Le ghiandole salivari maggiori meglio valutabili con l'indagine ultrasonografica sono le ghiandole parotidi e sottomandibolari, che possono essere visualizzate nella loro interezza, fatta eccezione per la porzione di ghiandola parotide oscurata dalla mandibola.<sup>21,27</sup>

Nel corso dell'ultimo biennio, due sono state le aree di interesse per migliorare l'algoritmo diagnostico della pSS. Da un lato, una valutazione critica della MSGB e il suo valore nella stratificazione prognostica dei pazienti con pSS e dall'altro lo studio di nuovi biomarcatori.<sup>21</sup> In particolare, è stato promosso un ampio studio per migliorare la performance diagnostica e la riproducibilità della MSGB.<sup>32</sup> Allo stesso tempo, è stato analizzato il valore prognostico di MSGBs eseguite di routine in modo indipendente da Carubbi et al. e Risselada et al. entrambi riportando una correlazione tra il focus score e la presenza di centri germinativi ectopici nelle MSGBs con la gravità della malattia e l'aumento del rischio di linfoma.<sup>33,34</sup> In parallelo, nuovi biomarcatori e nuovi strumenti diagnostici sono oggetto di indagine. Alcuni, anche se promettenti, sono ancora in una fase molto iniziale del loro sviluppo, soprattutto gli studi di proteomica e di genomica.<sup>35,36</sup>

Le secrezioni lacrimali si valutano con prove funzionali semplici:<sup>2,21,27</sup>

- Test di Schirmer: valuta la secrezione lacrimale tramite una striscia di carta assorbente messa a contatto con la ghiandola lacrimale inferiore. Il test risulta 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 per valutare la cheratocongiuntivite secca: il rosa bengala è un colorante che può essere impiegato per identificare i danni della superficie oculare.

Tra gli esami di laboratorio, la citopenia (leucopenia, anemia e basso numero di piastrine) è tipica. Un'elevata velocità di eritrosedimentazione (VES), ipergammaglobulinemia, presenza di ANA, FR, anti-Ro/SS-A, anti-B/SS-B, diminuzione del livello della componente C4 del complemento e crioglobuline sono anomalie spesso riscontrate in pazienti affetti da pSS.<sup>1</sup> Gli autoanticorpi più frequenti sono gli ANA, fino al 80% dei pazienti, ma i più specifici sono quelli diretti contro gli antigeni Ro/SS-A o La/SS-B. Gli anticorpi anti-SS-A/-SS-B sono gli unici elementi sierologici previsti dalla classificazione dell'American-European Consensus Group (AECG) e potrebbero addirittura prevedere la malattia in quanto sono stati rilevati in pazienti diversi anni prima della prima manifestazione clinica della pSS.<sup>37</sup> Il FR osservato spesso in questi pazienti può essere associato ad uno stato di malattia ad attività superiore.<sup>27</sup>

### *Infezioni virali e influenze ormonali*

È probabile che la predisposizione genetica insieme a fattori ambientali siano responsabili della malattia.

Alcune infezioni possono mimare la pSS e di conseguenza si è ipotizzato che possono essere direttamente coinvolte nella patogenesi e nell'esordio della pSS, mentre altre possono avere un qualche ruolo di protezione. Agenti infettivi che mimano la pSS sono quelli responsabili della tubercolosi, della lebbra, della malaria, dell'endocardite batterica subacuta, spirochete, virus dell'epatite A, B o C, parvovirus B19, febbre Dengue, Human Immunodeficiency Virus (HIV).<sup>38</sup>

In particolare il Citomegalovirus (CMV) e il virus di Epstein Barr (EBV) sono considerati possibili induttori della malattia. Questi virus, infatti, facilmente riescono a penetrare nel parenchima delle ghiandole salivari dove possono innescare reazioni di tipo autoimmunitario attivando in modo aspecifico i linfociti B oppure inducendo una risposta autoimmune verso gli antigeni virali capace anche di coinvolgere strutture self.

Anche disturbi neuro-ormonali implicanti ormoni sessuali e loro recettori dipendenti all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene interferiscono con il rapporto tra estrogeni e androgeni e influenzano le cellule epiteliali steroide-dipendenti e altre cellule coinvolte nella risposta del sistema immunitario. Nei pazienti affetti da pSS è stata trovata una secrezione basale di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e cortisolo inferiore. Inoltre, la carenza di estrogeni a livello dell'asse ipotalamo ipofisi-gonadi può essere responsabile di una esocrinopatia autoimmune locale. Si presume che l'infezione (più comunemente virale) insieme ad altri fattori ambientali siano responsabili della disorganizzazione epiteliale.<sup>1</sup>

Alla luce delle limitate informazioni ottenute dagli studi su larga scala genetica, sono necessarie ulteriori ricerche complementari che sistematicamente vadano ad esplorare il possibile ruolo di altri fattori, come l'epigenetica, i microRNA e gli agenti infettivi nella patogenesi della pSS. Il riscontro di auto-anticorpi presenti anni prima della manifestazione clinica della pSS fornisce un quadro per la progettazione di nuovi studi che indaghino il ruolo dei fattori ambientali. In particolare, sulla base del ruolo noto di molti dei geni associati alla pSS, tra cui le molecole HLA di classe II, il IRF5, e lo STAT<sup>4</sup> coinvolti nella risposta immunitaria contro gli agenti infettivi, sono auspicabili studi che esaminino virus e batteri potenzialmente trigger in soggetti predisposti alla pSS anni prima della manifestazione clinica della malattia.<sup>23</sup>

### **Classificazione**

Dalla metà degli anni '60 sono stati proposti svariati criteri classificativi, utili a scopo di uniformare i

pazienti inclusi negli studi clinici per scopi di ricerca. Nel 2002 sono stati revisionati i criteri classificativi dell'American-European Consensus Group (AECG), oggi ampiamente adottati sia nella pratica che nella ricerca clinica. La classificazione dell'AECG si basa su 2 criteri soggettivi (secchezza di occhi e bocca riferite dal paziente) e 4 criteri oggettivi (secchezza oculare valutata, ad esempio, con il test di Schirmer o il test del Rosa Bengala; focus score ottenuto dalla biopsia delle ghiandole salivari; flusso salivare in 15 minuti valutato con esame scialometrico, scialografia delle parotidi o scintigrafia delle ghiandole salivari; presenza di anticorpi anti-SS-A e anti-SS-B)<sup>1,2,21</sup> (Tabella II).

Al fine di semplificare la diagnosi di pSS, nel 2012 l'American College of Rheumatology (ACR) ha proposto un nuovo set di criteri classificativi, che si compongono di soli tre elementi oggettivi: cheratoconiuntivite secca con uno score di colorazione oculare  $\geq 3$ ; biopsia delle ghiandole salivari labiali con focus score  $\geq 1$  focus/4 mm<sup>2</sup>; presenza di anticorpi anti-SS-A e/o anti-SS-B, FR positivo e ANA con titolo  $\geq 1:320$ .<sup>39</sup> Rasmussen et al. hanno paragonato le performance dei vecchi e dei nuovi criteri classificativi in una coorte ben caratterizzata di pazienti con sindrome secca.<sup>40</sup> I ricercatori hanno valutato le caratteristiche del flusso salivare, la disfunzione delle ghiandole lacrimali ed il profilo autoanticorpale, come definito dai criteri AECG e ACR di 646 partecipanti. Su un sottogruppo di 180 partecipanti sono stati inoltre valutati e confrontati i profili globali di espressione genica. L'applicazione dei criteri AECG e ACR ha portato alla classificazione di 279 e 268 partecipanti con pSS, rispettivamente. Entrambi i criteri sono stati soddisfatti da 244 partecipanti (81%). In 26 dei 35 soggetti risultati positivi per pSS ai criteri AECG ma che non soddisfacevano i criteri ACR (AECG+/ACR-), il focus score medio osservato alla biopsia delle ghiandole salivari minori era  $\geq 1$  (74%), mentre 9 partecipanti avevano gli anticorpi anti-SS-A/SS-B positivi (26%). Ventiquattro soggetti AECG-/ACR+ soddisfacevano invece i criteri ACR principalmente a causa di differenze nello score di colorazione corneale. Tutti i pazienti con pSS, indipendentemente dalla loro classificazione, avevano profili di espressione genica simili, diversi rispetto a quelli osservati nei controlli sani. I due set di criteri di classificazione hanno quindi ottenuto risultati concordanti nella maggior parte dei casi. Inoltre i profili di espressione genica suggeriscono che i pazienti che soddisfano entrambi i set di criteri sono più simili agli altri pazienti con pSS che ai controlli sani. Pertanto, dal punto di vista clinico o biologico, sembra non vi sia alcun vantaggio nell'utilizzare i nuovi criteri ACR rispetto ai vecchi criteri AECG).<sup>1,21</sup> La comunità internazionale sta oggi promuovendo l'iniziativa di fondere i due set di criteri in un nuovo set di criteri universalmente condiviso. Dei vari item racchiusi all'inter-

<b>Tabella II. American-European Consensus Group Criteria<sup>1,2,21,37</sup></b>	
<b>1. Sintomi oculari (una risposta positiva ad almeno una delle seguenti domande):</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ha sensazione quotidiana di occhi secchi da oltre tre mesi?</li> <li>• Ha sensazione di sabbia/corpo estraneo negli occhi?</li> <li>• Utilizza lacrime artificiali per più di tre volte al giorno?</li> </ul>
<b>2. Sintomi orali (una risposta positiva ad almeno una delle seguenti domande):</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ha sensazione quotidiana di bocca secca da oltre tre mesi?</li> <li>• Ha tumefazione ricorrente o persistente delle ghiandole salivari?</li> <li>• Deve bere molto per deglutire cibi secchi?</li> </ul>
<b>3. Segni oculari:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schirmer test positivo: &lt;5 mm in 5 minuti</li> <li>• Captazione dell'epitelio congiuntivale o corneale con il Rosa Bengala positivo</li> </ul>
<b>4. Istopatologia:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Focus score &gt; 1 (focus: aggregato di almeno 50 cellule mononucleate adiacente ad un acino intatto; focus score: numero di foci per mmq),</li> </ul>
<b>5. Impegno delle ghiandole salivari:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scintigrafia salivare</li> <li>• Scialografia parotidea</li> <li>• Riduzione del flusso salivare (&lt;1,5 in 15 minuti)</li> </ul>
<b>6. Autoanticorpi:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ro/SS-A e/o La/SS-B</li> </ul>

no dei diversi criteri classificativi, di fatto l'esame istologico delle ghiandole salivari minori rimane l'indagine con la più alta accuratezza diagnostica. Di conseguenza, la diagnosi di SS ad oggi risulta ancora strettamente legata ad un'indagine di per se invasiva e pertanto non sempre eseguibile. È in questo contesto che negli ultimi anni, è nato un interesse crescente per metodiche diagnostiche sempre meno invasive, in grado di semplificare l'iter diagnostico della malattia.

## Trattamento e follow-up della pSS

### Opzioni terapeutiche

Non esiste una terapia specifica e risolutiva della pSS. Il trattamento di base consiste nell'uso di prodotti sostitutivi delle iposecrezioni ghiandolari (salivari e oculari), analgesici e parasimpaticomimetici come la cevimelina (non in commercio in Italia) e la pilocarpina nei pazienti con funzione ghiandolaire residua.<sup>41</sup> L'utilizzo di pilocarpina (10-30 mg/die) ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della secchezza (orale, oculare, nasale vaginale, della pelle) e il flusso salivare. L'uso di cevimelina (30 mg 3 volte al giorno) è stato associato con un miglioramento della sintomatologia soggettiva orale e oculare, aumento del flusso salivare e miglioramento dei sintomi oculari oggettivi.<sup>2</sup> Un recente studio retrospettivo ha dimostrato che la cevimelina ha un miglior profilo di efficacia e tollerabilità rispetto alla pilocarpina.<sup>42</sup> La terapia sinto-

matica per la secchezza delle mucose viene effettuata per alleviare i sintomi/migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da pSS e prevenire a eventuali complicazioni (carie dentarie, disfagia e candidosi orale). Dovrebbero essere evitati alcool, fumo, aria condizionata, farmaci diuretici, antistaminici e antidepressivi (ad eccezione di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) in quanto favoriscono le iposecrezioni ghiandolari.<sup>2</sup> Le opzioni terapeutiche per le manifestazioni cliniche extraghiandolari/sistemiche della malattia sono principalmente empiriche. Pazienti con complicazioni extraghiandolari severe sono solitamente trattati con steroidi sistemici e immunosoppressori, ma le prove scientifiche di efficacia sono scarse. Numerosi studi controllati e randomizzati hanno fallito nel provare l'efficacia di vari farmaci come prednisone, azatioprina e farmaci anti-TNF.<sup>43</sup> Un recente studio clinico randomizzato ha dimostrato che l'idrossiclorochina, farmaco molto usato per trattare le affezioni articolari dei pazienti con pSS, non è più efficace del placebo nel migliorare la secchezza delle mucose, il dolore e la stanchezza in un'ampia coorte di pazienti.<sup>44</sup>

Nel corso degli ultimi anni si è diffuso rapidamente l'uso di agenti biologici come opzione terapeutica per trattare i pazienti con pSS. Sono stati condotti numerosi trial clinici con terapia mirate contro i linfociti B che svolgono un ruolo cruciale nella patogenesi della pSS. Un farmaco recentemente molto studiato è il rituximab, un anticorpo monoclonale anti-CD20 in grado di indurre la deplezione delle cellule B attraverso diversi



meccanismi. Il rituximab è stato testato in diversi studi open-label che hanno dimostrato la sua efficacia nel miglioramento dei sintomi della secchezza e di alcune manifestazioni extraghiandolari.<sup>45,46</sup> I dati evidence-based relativi al beneficio della somministrazione del rituximab nei pazienti con pSS sono ad oggi discordanti. Sono stati condotti due studi in doppio cieco, controllati con placebo: lo studio TEARS (tolleranza e l'efficacia di Rituximab nella sindrome di Sjögren primaria) in Francia, ha arruolato 122 pazienti, e nonostante non abbia raggiunto il suo endpoint primario (miglioramento di almeno 30 mm in 2 delle 4 scale analogiche visive che valutano l'attività globale, la stanchezza, il dolore e la secchezza, a 24 settimane), ha riportato un miglioramento statisticamente significativo di alcuni criteri secondari di valutazione (punteggi singoli per secchezza o fatica, flusso salivare).<sup>47</sup> Questi dati suggeriscono che, nonostante ci sia un moderato miglioramento della sintomatologia soggettiva e oggettiva, l'efficacia del rituximab in pazienti con pSS non è sufficiente a consentirne una prescrizione su un'ampia popolazione di pazienti. Lo studio TRACTISS (terapia anti-cellule B in pazienti con sindrome di Sjögren primaria, ISRCTN 65360827), condotto in UK, è ancora in progress.<sup>48</sup> È prevista una meta-analisi combinata dei due studi in modo da determinare quali sottogruppi di pazienti con pSS hanno maggiori probabilità di trarre beneficio dal trattamento con rituximab. Altri studi sono stati condotti con belimumab. Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 $\lambda$  specifico per la proteina solubile umana che stimola i linfociti B (BlyS, chiamato anche BAFF e TNFSF13B). Il B-cell activating factor (BAFF o BlyS) e il proliferation-inducing ligand (APRIL) sono elementi della superfamiglia del TNF-alfa, implicati a vari livelli nella produzione, maturazione e funzione dei linfociti B. Un'iperespressione di BAFF è stata descritta nelle secrezioni delle ghiandole salivari di pazienti affetti da pSS.<sup>49</sup> In tali pazienti è stata dimostrata una correlazione tra BAFF ed APRIL con i livelli di gammaglobuline, con il titolo degli anticorpi anti-SSA e con i livelli di fattore reumatoide.<sup>50</sup> Attraverso il legame con BlyS, il belimumab inibisce la sopravvivenza delle cellule B, incluse le cellule B autoreattive, e riduce la differenziazione delle cellule B a cellule plasmatiche produttrici immunoglobuline. Nel corso degli ultimi anni è stato confermato anche il ruolo dei linfociti T nella patogenesi della malattia: le cellule T sono coinvolte nella formazione degli infiltrati infiammatori nelle ghiandole salivari e aumentano l'attivazione delle cellule B. Abatacept è una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della Immunoglobulina G1 umana (IgG1). Abatacept modula selettivamente un segnale chiave di costimolazione necessario per la piena attiva-

zione dei linfociti T che esprimono il CD28. La piena attivazione dei linfociti T richiede due segnali che vengono forniti dalle cellule presentanti l'antigene: il riconoscimento di un antigene specifico da parte di un recettore T cellulare (segnale 1) e un secondo segnale di costimolazione.<sup>21,27,51</sup> Una delle maggiori vie di costimolazione coinvolge il legame delle molecole CD80 e CD86 sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene al recettore CD28 sui linfociti T (segnale 2). Abatacept inibisce selettivamente questa via di costimolazione attraverso il legame specifico al CD80 ed al CD86.

Le cellule staminali mesenchimali (MSC) sono cellule staminali multi potenti caratterizzate dalla loro capacità di differenziarsi in linee cellulari diverse (osteoblasti, condrociti, adipociti, cellule neurali). Sono numerose nel cordone ombelicale, e negli adulti sono presenti nel midollo osseo, nel tessuto adiposo, e nella polpa dentale.<sup>52</sup> Poiché le MSC esprimono bassi livelli di HLA di classe I e non esprimono HLA di classe II, si ipotizza che potevano eludere il sistema immunitario allogenico. Anche se il preciso meccanismo molecolare rimane poco chiaro, è stato ipotizzato un uso terapeutico del trapianto allogenico di cellule staminali mesenchimali nelle malattie infiammatorie e autoimmuni come il morbo di Crohn, la sclerosi sistemica e lupus eritematoso sistemico.<sup>27</sup> È stato pubblicato un solo studio open-label su 24 pazienti con pSS che ha riportato risultati sorprendenti come la negativizzazione degli anticorpi anti-SSA in un numero considerevole di pazienti.<sup>53</sup> Tuttavia, non è possibile trarre conclusioni circa l'efficacia di questa terapia in assenza di studi controllati.

#### *Follow-up*

Negli ultimi anni, a livello internazionale, sono stati elaborati e validati indici di stato specificamente finalizzati a misurare per la pSS, attività di malattia (ESSDAI) e danno (SSDDI, SSDI) nonché percezione del paziente dei sintomi chiave legati alla pSS (ESSPRI).<sup>54,55,56</sup> Tali indici sono fondamentale per il monitoraggio dei pazienti con pSS nel follow-up sia nella pratica clinica che nella ricerca.<sup>21</sup> La possibilità di monitorare nel tempo l'attività della pSS, potrà permettere in maniera sempre più standardizzata di individualizzare le strategie terapeutiche sul singolo paziente. Nell'ambito della ricerca poi gli indici rappresentano uno strumento indispensabile per disegnare trial clinici volti a individuare farmaci efficaci e sicuri per il trattamento della malattia. Nonostante gli enormi progressi fatti, alcuni aspetti del follow-up dei pazienti con pSS rimangono ancora da definire/ottimizzare. Ciò è vero in particolare per il rischio di evoluzione della malattia in senso linfoproliferativo. Il 5% dei pazienti con pSS può sviluppare un linfoma non Hodgkin, in genere di basso grado delle ghiandole salivari maggiori.<sup>57</sup> Identificare precocemen-

te i pazienti destinati a sviluppare un linfoma rimane una delle sfide aperte nel follow-up della pSS. Tradizionalmente nell'ambito della pSS si riconoscono due principali fenotipi di malattia in relazione al rischio di sviluppo di complicanze linfoproliferative. Il fenotipo più a rischio per lo sviluppo di linfoma è quello rappresentato dai soggetti che presentano tumefazione ricorrente delle ghiandole salivari maggiori, bassi valori della componente C4 del complemento, crioglobuline e manifestazioni cliniche riconducibili alla vasculite crioglobulinemica (porpora, impegno renale, neuropatia periferica). Nonostante tali fattori di rischio siano stati individuati e confermati in numerosi studi, di fatto non è possibile ad oggi identificare precocemente i soggetti destinati a sviluppare un linfoma.<sup>58</sup> La ricerca ha messo in luce il ruolo chiave di molecole coinvolte nella genesi del linfoma come il BAFF, la cui determinazione potrebbe aiutare non solo a identificare i pazienti a rischio, ma anche a isolare un nuovo possibile bersaglio terapeutico per la pSS.<sup>59</sup> È chiaro che solo studi internazionali potranno aiutare a chiarire le molecole coinvolte nella linfomagenesi e ad identificare biomarkers prognostici accurati, da utilizzare poi nella pratica. Di fatto è indubbio la relazione tra attivazione dei linfociti B e sviluppo di linfoma e in questo senso, un ulteriore elemento guida nella stratificazione prognostica dei pazienti con pSS sembra derivare proprio dalla distribuzione dei linfociti B all'interno delle ghiandole salivari minori. In tal senso la biopsia delle ghiandole salivari minori verrebbe a costituire non solo un'indagine diagnostica ma anche prognostica. La presenza di centri germinativi ectopici, ovvero di aggregati formati dalle cellule B CD20+ nell'infiltrato ghiandolare, infatti è stata associata allo sviluppo successivo di linfoma.<sup>33,34</sup> Più precisamente, Theander E. et al. hanno dimostrato come la ricerca di centri germinativi nelle biopsie delle ghiandole salivari minori abbia un alto valore predittivo negativo nei riguardi del successivo sviluppo di linfoma, ovvero come la loro assenza costituisca un elemento "prognostico favorevole" per il paziente.<sup>60</sup>

### Il ruolo del farmacista

La mission del farmacista, nel rispetto della normativa vigente, consiste nell'essere parte attiva del processo assistenziale, rendendo disponibili prestazioni e informazioni atte ad assicurare interventi terapeutici efficaci, sicuri ed economicamente compatibili.

L'assistenza farmaceutica prevede anche un'attività di informazione/educazione al corretto uso dei medicinali e dei dispositivi medici e di counselling al paziente: il farmacista si affianca agli altri professionisti della salute preposti nella presa in carico del paziente fornendo informazioni chiare e complete sui farmaci prescrit-

ti; inoltre, il farmacista formato alle abilità del counselling, attraverso l'ascolto attivo dei bisogni del paziente può metterlo in condizione di scegliere responsabilmente e consapevolmente in merito ai trattamenti e ai comportamenti da adottare.<sup>61</sup>

Fornire un'adeguata assistenza farmaceutica ai pazienti affetti da pSS ha un importante impatto positivo sulla qualità della loro vita. I pazienti con pSS, infatti, possono sperimentare sintomi costanti ed intensi tanto da rendere loro difficile o impossibile leggere, guidare, lavorare e svolgere altre attività della vita quotidiana.<sup>62</sup> In Italia la pSS non è inserita nel registro delle Malattie Rare e questo rende ancora più prezioso l'impegno dei farmacisti a sostenere i pazienti sia attraverso un'adeguata assistenza farmaceutica, sia a livello istituzionale, collaborando con i principali attori che si muovono nel mondo delle malattie rare e con le associazioni dei malati, per meglio rappresentare le esigenze e i bisogni dei pazienti.

### Conclusioni

Gli ultimi anni hanno visto notevoli progressi nella comprensione e gestione della pSS. Un gran numero di medici e ricercatori stanno raccogliendo la sfida di trovare risposte alle difficoltà legate a questa patologia multiforme con l'obiettivo finale di migliorare la cura e la qualità della vita dei pazienti affetti da pSS. Siamo vicini allo sviluppo di trattamenti efficaci che permetteranno a ciascun paziente di ricevere una terapia personalizzata.

### Bibliografia

1. Maslinska M, Przygodzka M, Kwiatkowska B, Sikorska-Siudek K. Sjögren's syndrome: still not fully understood disease. *Rheumatol Int* 2015;35(2):233-41.
2. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. *CMAJ* 2014;186(15):E579-86.
3. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, Voulgarelis M. Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One* 2015;10(2):e0116189.
4. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A305-1.
5. Ng WF, Bowman SJ, Griffiths B; UKPSSR study group. United Kingdom Primary Sjögren's Syndrome Registry-a united effort to tackle an orphan rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):32-9.
6. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, Zhong R. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *T Ann Rheum Dis* 2015;74(11):1983-9.
7. Cornec D, Chiche L. Is primary Sjögren's syndrome an orphan disease? A critical appraisal of prevalence studies in Europe. *Ann Rheum Dis* 2015;74(3):e25.

8. Theander L, Strömbeck B, Mandl T, Theander E. Sleepiness or fatigue? Can we detect treatable causes of tiredness in primary Sjögren's syndrome? *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1177-83.
9. Karaiskos D, Mavragani CP, Sinno MH, Déchelotte P, Zintzaras E, Skopouli FN, Fetsisov SO, Moutsopoulos HM. Psychopathological and personality features in primary Sjögren's syndrome-associations with autoantibodies to neuropeptides. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1762-9.
10. Stojan G, Baer AN, Danoff SK. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13(4):354-60.
11. Nakamura H, Takagi Y, Kawakami A, Ida H, Nakamura T, Nakamura T, Eguchi K. HTLV-I infection results in resistance toward salivary gland destruction of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4):653-5.
12. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjögren syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(1):25-30.
13. Tunc R, Gonen MS, Acbay O, Hamuryudan V, Yazici H. Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):575-7.
14. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerón Mdel P, García-Carrasco M, Escárcega RO, Ramos-Casals M. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26(10):1601-6.
15. Okada A, Yoshida T, Takemura K, Ishigaki K, Shimizu A, Takano H. Successful Detection of Renal Involvement in Sjögren's Syndrome Secondary to Systemic Lupus Erythematosus by Renal Biopsy. *Intern Med* 2015;54(10):1265-71.
16. Both T, Hoorn EJ, Zietse R, van Laar JA, Dalm VA, Brkic Z, Versnel MA, van Hagen PM, van Daele PL. Prevalence of distal renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(5):933-9.
17. Brito-Zerón P, Akasbi M, Bosch X, Bové A, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, Retamozo S, Gandía M, Pérez-Alvarez R, Soto-Cárdenas MJ, Sisó A, Valls-Solé J, Graus F, Ramos-Casals M. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(1):103-10.
18. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvot JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(5):280-91.
19. van Nimwegen JF, Arends S, van Zuiden GS, Vissink A, Kroese FG, Bootsma H. The impact of primary Sjögren's syndrome on female sexual function. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(7):1286-93.
20. Sellier S, Courville P, Joly P. Dyspareunia and Sjögren's syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133(1):17-20.
21. Luciano N, Valentini V, Calabrò A, Elefante E, Vitale A, Baldini C, Bartoloni E. One year in review 2015: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2):259-71.
22. Papageorgiou A, Voulgarelis M, Tzioufas AG. Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in Sjögren syndrome. *Autoimmun Rev* 2015;14(7):641-9.
23. Burbelo PD, Ambatipudi K, Alevizos I. Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? *Autoimmun Rev* 2014;13(7):756-61.
24. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini MG, Franceschini F, Lojcono A, Nascimbeni G, Santoro A, Semeraro F, Toniati P, Shoenfeld Y. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med* 2013;11:93. doi: 10.1186/1741-7015-11-93.
25. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, Kelly JA, Dozmorov MG, Miceli-Richard C, Bowman S, Lester S, Eriksson P, Eloranta ML, Brun JG, Kvarnström M, Harboe E, Guthridge JM, Kaufman KM, Kvarnström M, Jazebi H, Cunninghame Graham DS, Grandits ME, Nazmul-Hossain AN, Patel K, Adler AJ, Maier-Moore JS, Farris AD, Brennan MT, Lessard JA, Chodosh J, Gopalakrishnan R, Hefner KS, Houston GD, Huang AJ, Hughes PJ, Lewis DM, Radfar L, Rohrer MD, Stone DU, Wren JD, Vyse TJ, Gaffney PM, James JA, Omdal R, Wahren-Herlenius M, Illei GG, Witte T, Jonsson R, Rischmueller M, Rönnblom L, Nordmark G, Ng WF; UK Primary Sjögren's Syndrome Registry, Mariette X, Anaya JM, Rhodus NL, Segal BM, Scofield RH, Montgomery CG, Harley JB, Sivils KL. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet* 2013;45(11):1284-92.
26. Altörök N, Coit P, Hughes T, Koelsch KA, Stone DU, Rasmussen A, Radfar L, Scofield RH, Sivils KL, Farris AD, Sawalha AH. Genome-wide DNA methylation patterns in naive CD4+ T cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(3):731-9.
27. Cornec D, Jamin C, Pers JO. Sjögren's syndrome: where do we stand, and where shall we go? *J Autoimmun* 2014;51:109-14.
28. Rusakiewicz S, Nocturne G, Lazure T, Semeraro M, Flament C, Caillat-Zucman S, Sène D, Delahaye N, Vivier E, Chaba K, Poirier-Colame V, Nordmark G, Eloranta ML, Eriksson P, Theander E, Forsblad-d'Elia H, Omdal R, Wahren-Herlenius M, Jonsson R, Rönnblom L, Nititham J, Taylor KE, Lessard CJ, Sivils KL, Gottenberg JE, Criswell LA, Miceli-Richard C, Zitvogel L, Mariette X. NCR3/NKp30 contributes to pathogenesis in primary Sjögren's syndrome. *Sci Transl Med* 2013;5:195e6.
29. Gliozzi M, Greenwell-Wild T, Jin W, Moutsopoulos NM, Kapsogeorgou E, Moutsopoulos HM, Wahl SM. A link between interferon and augmented plasmin generation in exocrine gland damage in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2013;40:122e33.
30. Liu KC, Huynh K, Grubbs J Jr, Davis RM. Autoimmunity in the pathogenesis and treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14(1):403. doi: 10.1007/s11882-013-0403-7.
31. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochener B, Boisramé-Gastrin S, Nowak E, Youinou P, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum* 2013;65(1):216-25.
32. Tavoni AG, Baldini C, Bencivelli W, Cavazzini L, Covelli M, De Vita S, Caporali R, Gerli R, Giansanti M, Govoni M, Donati V, Montecucco CM, Morbini P, Pilato FP, Resta L,

- Scott CA, Mosca M, Vitali C, Bombardieri S; Italian Study Group on Sjögren's Syndrome of the Italian Society of Rheumatology. Minor salivary gland biopsy and Sjögren's syndrome: comparative analysis of biopsies among different Italian rheumatologic centers. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(6):929-33.
33. 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* 2015;24(3):315-20.
  34. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW, van Roon JA. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1537-40.
  35. Delaleu N, Mydel P, Kwee I, Brun JG, Jonsson MV, Jonsson R. High fidelity between saliva proteomics and the biologic state of salivary glands defines biomarker signatures for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(4):1084-95.
  36. Gallo A, Martini D, Sernissi F, Giacomelli C, Pepe P, Rossi C, Riveros P, Mosca M, Alevizos I, Baldini C. Gross Cystic Disease Fluid Protein-15(GCDFP-15)/Prolactin-Inducible Protein (PIP) as Functional Salivary Biomarker for Primary Sjögren's Syndrome. *J Genet Syndr Gene Ther* 2013;4.doi: 10.4172/2157-7412.1000
  37. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassin SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. 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.
  38. Igoe A, Scofield RH. Autoimmunity and infection in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(4):480-7.
  39. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Whitcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. 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 (Hoboken)* 2012;64(4):475-87.
  40. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, Stone DU, Hefner KS, Anaya JM, Rohrer M, Gopalakrishnan R, Houston GD, Lewis DM, Chodosh J, Harley JB, Hughes P, Maier-Moore JS, Montgomery CG, Rhodus NL, Farris AD, Segal BM, Jonsson R, Lessard CJ, Scofield RH, Sivits KL. 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(1):31-8.
  41. 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(11):2025-32.
  42. Noaiseh G, Baker JE, Vivino FB. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(4):575-7.
  43. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304(4):452-60.
  44. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, Larroche C, Dubost JJ, Rist S, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Morel J, Hayem G, Hatron P, Perdriger A, Sene D, Zarnitsky C, Batouche D, Furlan V, Benessiano J, Perrodeau E, Seror R, Mariette X. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(3):249-58.
  45. Gottenberg JE, Guillemin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Ann Rheum Dis* 2005;64(6):913-20. Epub 2004 Nov 18.
  46. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, Vissink A, Kallenberg CG, Bootsma H. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2740-5.
  47. Faustman DL, Vivino FB, Carsons SE. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab. *Ann Intern Med* 2014;161(5):376-7.
  48. Brown S, Navarro Coy N, Pitzalis C, Emery P, Pavitt S, Gray J, Hulme C, Hall F, Busch R, Smith P, Dawson L, Bombardieri M, Wan-Fai N, Pease C, Price E, Sutcliffe N, Woods C, Ruddock S, Everett C, Reynolds C, Skinner E, Poveda-Gallego A, Rout J, Macleod I, Rauz S, Bowman S; TRACTISS trial team. The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjögren's Syndrome. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:21.
  49. Pers JO, d'Arbonne F, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Pennec YL, Youinou P. Is periodontal disease mediated by salivary BAFF in Sjögren's syndrome? *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2411-4.
  50. Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, Jousse S, Saraux A, Jamin C, Youinou P. BAFF over expression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 2005;1050:34-9.
  51. Rogers JL, Serafin DS, Timoshchenko RG, Tarrant TK. Cellular targeting in autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12(6):495-510.
  52. Makino Y, Yamaza H, Akiyama K, Ma L, Ma L, Hoshino Y, Nonaka K, Terada Y, Kukita T, Shi S, Yamaza T. Immune therapeutic potential of stem cells from human supernumerary teeth. *J Dent Res* 2013;92(7):609-15.

53. Xu J, Wang D, Liu D, Fan Z, Fan Z, Zhang H, Liu O, Ding G, Gao R, Zhang C, Ding Y, Bromberg JS, Chen W, Sun L, Wang S. Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjögren syndrome. *Blood* 2012;120(15): 3142-51.
54. Seror R, Theander E, Bootsma H, Bowman SJ, Tzioufas A, Gottenberg JE, Ramos-Casals M, Dörner T, Ravaud P, Mariette X, Vitali C. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2014;51:51-6.
55. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, Gottenberg JE, Bootsma H, Mariette X, Vitali C; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1103-9.
56. Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, Dubost JJ, Le Guern V, Hayem G, Fauchais AL, Goeb V, Hachulla E, Hatron PY, Larroche C, Morel J, Pedrigo A, Puechal X, Rist S, Saraux A, Sene D, Sibilia J, Vittecoq O, Zarnitsky C, Labetoulle M, Ravaud P, Mariette X. European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index and European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index: a complete picture of primary Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(8):1358-64.
57. Routsias JG, Goules JD, Charalampakis G, Tzima S, Papageorgiou A, Voulgarelis M. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: an update on the pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):178-86.
58. 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.
59. Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, Le Berre R, Martins-Carvalho C, Bendaoud B, Dueymes M, Saraux A, Youinou P, Pers JO. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1134-44.
60. 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.
61. Scala D. Nuove prospettive della professione del farmacista: il valore aggiunto del counselling. *Boll SIFO* 2011;57(6):295-9.
62. Dale Erin EE, Popovich NG. Sjögren's Syndrome *US Pharm* 2007;32(3):72-81.