

# La sindrome di Sjögren.



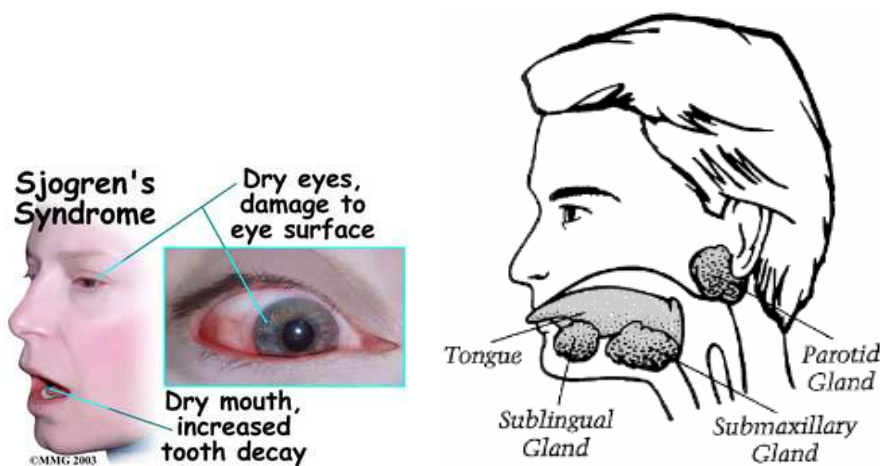
Prof. Salvatore De Vita, Dr.ssa Martina Fabris  
Clinica di Reumatologia  
Università degli Studi di Udine.



## ■ 1932, Henrik Sjogren, oftalmologo danese.

- E' una malattia autoimmune e linfoproliferativa caratterizzata principalmente da un'**infiammazione cronica delle ghiandole salivari e lacrimali**:
  - disfunzione e danno ghiandolare
  - Clinicamente si esprime nella **sindrome sicca**.
- Sono interessate anche altre ghiandole esocrine (secchezza cute, naso, vagina) e possono essere presenti numerose manifestazioni a carico di diversi organi (articolazioni, polmoni, muscoli, rene, vasi, nervi, tiroide, fegato, pancreas, stomaco)

 **EPITELITE AUTOIMMUNE**



# Epidemiologia

## Diffusa in tutto il mondo

Molto più frequente nel sesso femminile (rapporto F:M = 10:1); 2 picchi di incidenza: 20-30 anni e intorno ai 50.

**Prevalenza** 0.08% = 1:1250 (donne; USA - criteri classificativi USA)  
0.6% - 2.1% (DK; Grecia, Norvegia - criteri EEC 1993)  
2 - 6.5% (soggetti anziani)

Necessità di ulteriori studi utilizzando i più recenti criteri classificativi accettati

## Clinica all'esordio

Esordio insidioso, mal riferito; > 50% riferito tardi (ritardo diagnosi  $\geq$  6 aa)

### Prima visita:

- Paziente con secchezza mucosa, quasi sempre orale o oculare
- Paziente con manifestazioni sistemiche (astenia, artromialgie sptt.)
- Paziente con anormalità esami di laboratorio (ANA, FR, altri)
- Tumefazione parotidea / sottomandibolare
- Paziente con altra malattia autoimmune che non riferisce sicca
- Overlap con manifestazioni da LES

# Eziologia

- L'eziologia è tuttora sconosciuta.
- La somiglianza fra i processi infiammatorio e linfoproliferativo che coinvolgono le sedi MALT in corso di SjS e quelli secondari ad infezioni croniche (es: linfoproliferazione B cellulare associata al virus dell'epatite C; gastrite cronica H.pylori-relata) fanno ipotizzare un meccanismo di stimolazione antigenica cronica.
- Un agente infettivo, verosimilmente un virus, indurrebbe una reazione autoimmune in un soggetto con assetto immunogenetico predisponente (associazione con HLA DR3 e DRw52 nella SjS primaria).
- Tra gli agenti maggiormente indagati vi sono il citomegalovirus (CMV), il virus di Epstein-Barr (EBV; sviluppo di SjS dopo mononucleosi), i coxsackie e, tra i retrovirus, l'HTLV-1 (Giappone) e HVR-5, ma nessuno di questi è risultato chiaramente implicato.
- Elevata frequenza di Sicca o vera SjS in corso di infezione da HCV.

## Fattori di rischio

- **Sex: Female**
- **Age: 40-60 years old**
- **Other rheumatic or autoimmune diseases**

## Malattie autoimmuni che possono associarsi alla SjS:

- **Artrite reumatoide**
- **LES**
- **Sclerodermia**
- **Polimiosite / Dermatomiosite**
- **Connettivite mista**
- **Tiroidite di Hashimoto**
- **Vasculiti sistemiche (soprattutto la Sindrome crioglobulinemica).**
- **Cirrosi biliare primitiva**
- **Altre (sclerosi multipla, miastenia gravis, celiachia).**

## Le manifestazioni cliniche.

<b>Manifestazioni ghiandolari</b>	<b>Incidenza nei pazienti con SS primaria (%)*</b>
Impegno lacrimale <i>Xeroftalmia soggettiva</i>	98
Impegno salivare <i>Xerostomia soggettiva</i> <i>Tumefazione ghiandole salivari maggiori</i>	98 47
Altre <i>Secchezza nasale, epistassi</i> <i>Xerotrachea, bronchi, tosse secca</i> <i>Dispareunia, prurito e secchezza vaginale</i>	47 24 21

---

<b>Manifestazioni extraghiandolari</b>	
Astenia, febbre, calo ponderale	58
Anemia	0-10
Leucopenia	6-42
Impegno articolare (artralgia, artrite)	46
Mialgie	0-54
Coinvolgimento gastro-intestinale	2-24
Coinvolgimento vascolare <i>Raynaud</i> <i>Vasculite cutanea</i> <i>Vasculite sistemica</i>	34 17 0-13
Coinvolgimento polmonare <i>Malattia interstiziale</i>	8-44 6.5
Coinvolgimento renale <i>Acidosi tubulare</i>	0-38 6.2
Coinvolgimento epatico	5-10
Coinvolgimento neurologico <i>Neuropatie periferica</i> <i>Coinvolgimento del SNC</i>	0-15 5.9 0-13
Tiroidite	10
Linfoadenopatia	6-50
Splenomegalia	4-23
Linfoma	2-14

---

## **Criteria classificativi della sindrome di Sjögren.**

Vitali C et al. 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(6):554-8.

- I. Sintomi oculari: risposta affermativa ad almeno 1 delle 3 domande validate.
- II. Sintomi orali: risposta affermativa ad almeno 1 delle 3 domande validate.
- III. Segni oculari: risultato positivo al test di Schirmer I e/o al test con Rosa bengala.
- IV. Istopatologia delle ghiandole salivari minori: sialoadenite linfocitica focale, con un focus score 1 secondo Chisom e Mason\*.
- V. Coinvolgimento delle ghiandole salivari: risultato positivo ad almeno 1 di 3:
  - 1. Sialometria non stimolata;
  - 2. Scialografia parotidea;
  - 3. Scintigrafia salivare
- VI. Autoanticorpi: presenza di anticorpi anti-Ro o anti-La o entrambi

### **Per la definizione di SS primaria:**

- a. La presenza di almeno 4 su 6 items, di cui almeno uno tra IV (Istopatologia) or VI (Sierologia)
- b. La presenza di almeno 3 dei 4 items oggettivi (cioè, items III, IV, V, VI)

**Criteri di esclusione:** irradiazione testa-collo, infezione da HCV e HIV, linfoma pre-esistente, sarcoidosi, GVHD, uso di farmaci anticolinergici.

\*un focus è definito come un agglomerato di almeno 50 cellule infiammatorie mononucleate; il focus score è definito dal numero di foci in 4 mm<sup>2</sup> di tessuto ghiandolare.

## **La diagnosi differenziale.**

### **Sindrome secca**

**Farmaci (anticolinergici, diuretici, clonidina)**

**Sn. Ansiosa, fibromialgia**

**Malattie metaboliche (cirrosi, diabete)**

**Sarcoidosi, Amiloidosi, infezioni**

**Respirazione orale, disidratazione**

**Irradiazione, Linfoma (MALT), GVHD**

**Connettivite cronica, allergica, blefarite**

### **Tumefazione parotidea**

**- virosi (parotite, EBV, HIV,**

**CMV, coxakie A), sarcoidosi**

**- diabete, obesità, alcol, cirrosi**

**- iperlipemia, ipogonadismo**

**- parotite ricorrente del bambino**

**- neoplasia (monolaterale)**

**- infezione batterica (monolaterale)**

### **Overlap con altre malattie autoimmuni**

**Sjögren e/o LES**

**Crioglobulinemia mista e/o Sjögren**

**Connettivite indifferenziata o Sjögren**

**Sclerodermia ± Sjögren**

**Tiroidite autoimmune ± Sjögren**

**Infezione da HCV ± sn. Sjögren**

# La terapia.

## 1. Terapia delle manifestazioni da sicca

- Sostituti saliva; gel orali; Igiene orale, fluoro, antifungini topici, sistemici; chewing-gum
- Lacrime artificiali e gel (provare vari tipi; usare spesso); chiusura punti lacrimali
- Spray nasali, lozioni cutanee, lubrificanti vaginali; no ambiente secco, fumo; umidificatore
- Farmaci che stimolano la secrezione ghiandolare (esiste parenchima residuo)  
agonisti recettore muscarinico M3: pilocarpina; cevimelina (più selettiva)

## 2. Terapia delle manifestazioni sistemiche

Astenia, artralgie/artrite, fibromialgia: antimalarici, CS a basse dosi (cicli), MTX, antidepressivi non triciclici; attività fisica

Impegno d'organo (rene, polmone, neurologico, etc.):

terapia standard come nelle altre connettiviti; più o meno aggressiva a seconda dei casi

## 3. Terapia della malattia autoimmune e linfoproliferativa "in toto"

### A) Immunosoppressione aspecifica del tutto inefficace

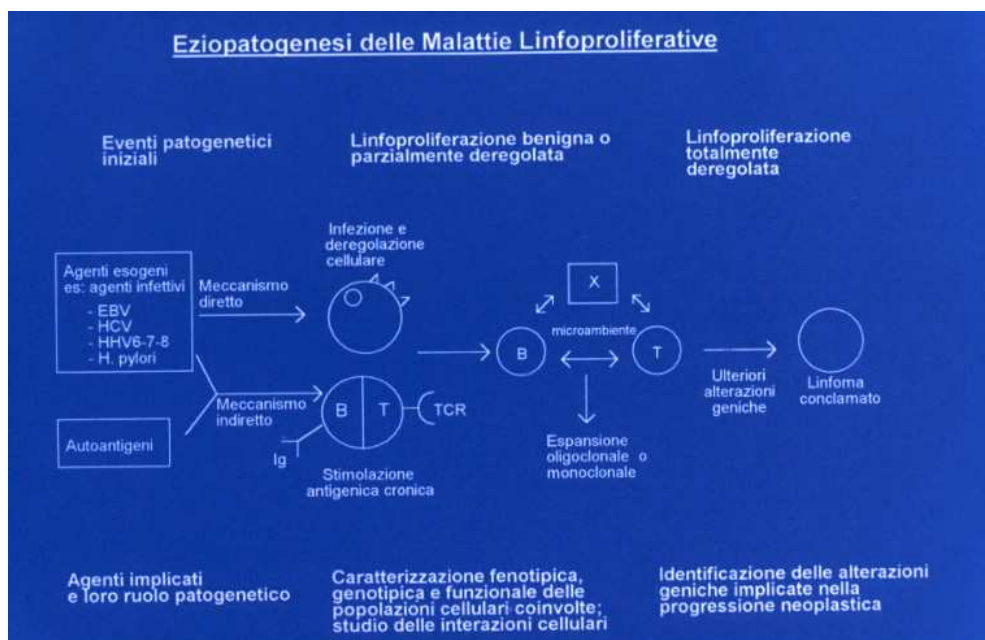
Inefficaci: corticosteroidi (anche alte dosi) CTX, AZA, MTX, CsA, infliximab  
autotrapianto di midollo: efficace su linfoma in SjS, inefficace su SjS (clinica, istopatol., autoac.)

### B) Prospettive terapeutiche mirate sui meccanismi biologici chiave

- trigger (auto)antigenico; recettore B per l'antigene (vaccinazione, ac. Anti-idiotipo)
- fattori di crescita locali e segnali costimolatori (es. BAFF, CD40L, CD20, CD22etc.)

## Rilevanza clinica e biologica della SjS.

- Malattia indolente; raro l'impegno acuto o sistemico estremamente severo
  - cattiva qualità di vita; donne di mezza età; talora impegno d'organo severo
  - Rischio di evoluzione in linfoma (RR = 33-44; AR = 2, LES =4-5) con ↑mortalità
- Importante modello per lo studio dell'autoimmunità e della linfomagenesi B



## MALT lymphoproliferation in Sjögren's syndrome

- Studio dell'espansione clonale tessutale mediante analisi molecolare (PCR VDJ) su biopsie sincrone e metacrone.
- Valore prognostico fondamentale:  
il rischio di linfoma è diverso nei differenti pattern di espansione clonale:
  - polyclonal
  - oligoclonal
  - monoclonal senza persistenza clonale  
**con persistenza clonale  
disseminato**

## B-cell lymphoproliferation in SjS - biology

### 1) Ongoing B-cell proliferation, antigen-driven

### 2) Local growth factors and costimulatory signals

- IL-10
- Th1/Th2 cytokine balance
- CD40-CD40L interaction
- BLyS/BAFF **NEW!!!!**

Studiare gli eventi patogenetici comuni, fattori di rischio per lo sviluppo di NHL e marker di severità di malattia/risposta terapeutica in SC, SjS, AR.

## Necessità di nuove opzioni terapeutiche.

- Dirette verso:
  - Linfocita B
  - Citochine
  - Trigger antigenico
- Minori effetti collaterali, non sviluppo di altre malattie autoimmuni, prevenzione trasformazione neoplastica....

## **Conclusioni.**

- Importanza ricerca del trigger antigenico (virus???)
- Eradicazione del trigger virale quando noto (es. HCV)
- Ricerca e controllo dei fattori di rischio di linfoma
- Fondamentale analisi molecolare della proliferazione B cellulare tessutale (biopsia parotidea  
→ valore prognostico)
- Prospettive per nuove opzioni terapeutiche.