

S.di Sjögren

È una *sindrome cronica complessa* costituita da un insieme di segni e sintomi (principalmente xerofthalmia, xerostomia e connettiviti). Il meccanismo patogenetico consiste in un processo auto-immune. E' determinata dall'accumulo di un infiltrato linfocitario nelle ghiandole lacrimali e salivari (con distruzione acinare). Istologicamente, le alterazioni ghiandolari sono identiche a quelle che si osservano nella lesione linfoepiteliale benigna.

Si distingue:

- Forma *primaria*: vi è solo l'interessamento delle ghiandole salivari e lacrimali. Si presenta con xerofthalmia, xerostomia, in assenza di connettiviti. Può associarsi a malattie extraghiandolari.
- Forma *secondaria*: presenta la **triade**: xerofthalmia, xerostomia e alterazioni del tessuto connettivo. Tra queste ultime ricordiamo: artrite reumatoide, associata anche a Lupus Eritematoso Sistemico. Meno frequentemente, sono presenti altre malattie, quali sclerodermia, cirrosi biliare primitiva, vasculite, parotite, epatite cronica attiva.

Etiopatogenesi

L'eziologia della S. di Sjögren è sconosciuta. In passato, sono stati imputati vari agenti virali, come il **CMV**, l'**EBV** e, in particolare retrovirus (**HTLV-1** e **HIV**). Il ruolo dei retrovirus è stato ipotizzato in seguito alla dimostrazione di Ab, diretti contro le proteine dell'HIV, nei pazienti affetti da Sjögren. L'HIV è stato chiamato in causa anche per le analogie cliniche tra la malattia, simile alla S. di Sjögren, che alcuni pazienti sieropositivi sviluppano (caratterizzata da xerostomia, tumefazione parotidea e **linfocitosi** CD8+). Negli adulti con infezione da HIV, si può evidenziare tumefazione delle ghiandole salivari, spesso bilaterale, non dolorosa (ma talvolta imponente), dovuta ad infiltrazione linfocitaria. In questi casi si parla di "*lesioni linfo-epiteliali HIV associate*". Può associarsi a xerostomia e può essere il primo segno di presentazione dell'infezione da HIV. A differenza della S. di Sjögren, non si rivelano *Ab anti-SSA* o -*SSB*, fattore reumatoide o Ab anti-nucleo.

Nelle ghiandole salivari dei pazienti con S.di Sjögren è stata dimostrata la presenza del **virus di Epstein-Barr** che, comunque, è stato riscontrato anche nelle ghiandole salivari di individui normali. Di conseguenza, il ruolo di EBV nell'eziopatogenesi della Sindrome è, probabilmente, secondario.

Gli aspetti immuno-patologici della Sindrome, sono incentrati su un'infiltrazione linfocitaria del tessuto salivare. I linfociti sono prevalentemente del tipo **Th** (in particolare CD4+ e CD8+). In misura minore, si osservano linfociti B e cellule NK.

Vi sono diverse *alterazioni immunologiche* ed è, quindi, probabile che l'eziopatogenesi sia particolarmente complessa. Nei pazienti con S.di Sjögren si osserva una iperattività policlonale dei linfociti B (con *iper-gammaglobulinemia* e produzione di una vasta gamma di auto-anticorpi), probabilmente, conseguente alla perdita della normale attività delle popolazioni dei linfociti T. Le cause di questo difetto immunologico rimangono sconosciute. Ricordiamo che l'iper-gammaglobulinemia policlonale si distingue da quella monoclonale del mieloma multiplo.

Clinica

La S. di Sjögren è stata osservata in tutti i gruppi razziali. La sua prevalenza nella popolazione generale è 0.5/1%. Insorge nelle donne di mezza età, con un picco di maggiore prevalenza intorno ai 50 anni di età. Le donne sono, dunque, quelle maggiormente colpite (90%), i bambini e gli adolescenti lo sono raramente.

È facile la *distinzione tra la forma primaria e secondaria*, specialmente quando è presente l'artrite reumatoide. La distinzione è importante in quanto la forma primaria si associa ad un maggiore rischio di sviluppare una *neoplasia maligna del tessuto linfoide* (Linfoma di Hodgkin RR=44).

Gli **indicatori prognostici** di un'evoluzione linfomatosa sono:

- Riduzione dei livelli plasmatici di immunoglobuline (specie Ig H).
- Abbassamento del titolo del fattore reumatoide.
- Aumento della β_2 microglobulina.
- Presenza di una popolazione monoclonale nell'infiltrato ghiandolare.

A livello del cavo orale, il sintomo più importante è la **secchezza delle fauci**, che può essere associata a *disturbi nell'alimentazione e nella fonazione*. Il **linguaggio** può essere, quindi, **disturbato** a causa "dell'attaccamento" della lingua al palato. Alcuni pazienti, non riferiscono secchezza delle fauci, ma sintomi conseguenti ad essa, come alterazioni del gusto, necessità di assumere liquidi per deglutire alimenti secchi.

La gravità della xerostomia varia, perciò, da una semplice sensazione di secchezza delle fauci, a difficoltà nella deglutizione e fonazione.

È importante ricordare che questi sintomi e segni clinici sono *aspecifici* e possono essere osservati anche in altre situazioni (ad es: l'uso di farmaci, quali antidepressivi, tricyclici, diuretici può dare xerostomia).

A causa della riduzione del flusso salivare, questi pazienti presentano un *elevato rischio di sviluppare carie* (rapidamente aggressive), *malattia parodontale* e *candidosi orale* con atrofia e arrossamento della mucosa.

Nel 35-50% dei pazienti affetti da S. di Sjögren, si osservano **tumefazione parotidee bilaterali** di dimensioni variabili. Queste tumefazioni possono essere di modesta entità e subire una regressione spontanea, alternata a ricorrenze, o, più raramente, persistenti e di grandi dimensioni. In casi cronici, la lingua diviene parzialmente liscia, depapillata e assume

un aspetto superficialmente lobulato. La mucosa, a causa della severa xerostomia, può presentarsi con tipico aspetto “*a pergamena*”.

La **xerofthalmia** è data sia da una riduzione della quantità, sia da una modificazione della qualità del liquido lacrimale. La mucosa congiuntivale si presenta eritematosa, e il paziente può lamentare la sensazione di “*sabbia negli occhi*”. La riduzione del flusso lacrimale è importante per il rischio di sviluppare una **cherato-congiuntivite secca**. La quantità del liquido lacrimale può essere misurata con il test di *Schirmer*: in condizioni di normalità, il flusso è di 15 mm, sulla carta da filtro, in 5 minuti.

Bisogna ricordare che la xerofthalmia *non è un sintomo esclusivo* della S. di Sjogren, ma può essere presente in altre malattie (come la Sarcoidosi).

Nei pazienti con la Sindrome di Sjogren si possono osservare una varietà di sintomi e segni che sono espressione di un interessamento sistemico della malattia.

La **forma secondaria** è associata, solitamente, all'artrite reumatoide, la connettivite o il LES. Meno frequentemente, sono presenti malattie quali: Sclerodermia. Quest'ultima, detta anche *Sclerosi sistemica progressiva*, è una malattia del tessuto connettivo caratterizzata da fibrosi diffusa del connettivo sottocutaneo e sottomucoso, associata alla presenza di Ab anti-nucleo nel 70% dei casi. L'elevata mortalità si spiega a causa di possibile scompenso cardiaco, fibrosi polmonare, polmonite da aspirazione. Le manifestazioni orali si riassumono in: cambiamenti del viso, con il *tipico aspetto a maschera*, e della cute peri-orale. I lineamenti diventano appiattiti, e, la riduzione della rima labiale, limita l'apertura della bocca. La lingua può diventare rigida e meno mobile. Radiograficamente, si osserva allargamento generalizzato dello spazio parodontale.

Le **alterazioni ghiandolari indotte** dalla Sindrome possono essere studiate mediante:

- Analisi del flusso salivare con il **test di Saxon**.
- Biopsia delle ghiandole salivari.
- *Scialografia* con mezzo di contrasto. Questo permette di visualizzare i difetti del parenchima ghiandolare. Si parla di **scialectasia punctata** e **globulare**; essa è correlata al danno tubulare e acinare. L'assenza di acini funzionali e la fibrosi interstiziale impediscono al mezzo di contrasto di diffondersi nella porzione intralobulare della ghiandola. La fuoriuscita del mezzo di contrasto dà allo scialogramma un caratteristico aspetto a “*tempesta di neve*”.
- Scintigrafia con *Tecnezio 99*: questa tecnica, di medicina nucleare, può dare importanti informazioni funzionali. Le alterazioni consistono in una riduzione della captazione dell'isotopo e in un ritardo della fase di eliminazione dello stesso isotopo.

Esami di laboratorio

Le alterazioni degli esami ematochimici più comuni sono rappresentate da:

- ✓ Aumento della **VES**.
- ✓ Aumento delle concentrazioni plasmatiche di diverse classi di Ig.
- ✓ Anemia moderata, leucopenia e eosinofilia.

Sono inoltre presenti numerosi anticorpi:

- ✓ Nel 75% vi è una positività al *fattore reumatoide*, anche in assenza di lesioni articolari.
- ✓ *Ab antinucleari*.
- ✓ Ab antinucleari precipitanti, come *Ab anti-S.di Sjogren* (SSA e SSB).

Gli anticorpi SSA e SSB sono presenti sia nella Sjogren primaria che in quella secondaria. Però, i pazienti che presentano Ab SSB sviluppano più facilmente la forma primaria. Gli auto-anticorpi contro le cellule duttali si osservano specialmente nella forma secondaria.

È utile sottolineare che questi auto-Ab non sono specifici: la dimostrazione della loro presenza non ha significato diagnostico, se disgiunta da altri elementi clinici.

Studi di tipizzazione immunologica hanno dimostrato l'espressione di alcuni Ag di istocompatibilità nei pazienti con forma primaria e secondaria. L'Ag **HLA-DR4** è stato dimostrato in molti pazienti con S. di Sjogren secondaria. L'Ag di istocompatibilità più frequentemente associato alla forma primaria è l'**HLA-B8**.

Istopatologia

La lesione iniziale si presenta con un infiltrato periduttale. Il processo infiammatorio, poi, si estende con progressiva distruzione degli acini che vengono rimpiazzati dall'infiltrato linfoide.

La persistenza e proliferazione dell'epitelio duttale da origine alle cosiddette **isole epimioepiteliali**. La proliferazione linfocitaria è **poli-clonale** e rispetta l'architettura lobulare della ghiandola. Per la diagnosi microscopica della Sindrome, viene impiegata la **biopsia delle ghiandole salivari labiali**. Queste mostrano alterazioni identiche a quelle delle ghiandole salivari maggiori, anche se, raramente, possono mostrare isole mioepiteliali.

È importante distinguere la *scialoadenite focale* che si osserva nella Sjogren (infiltrazione linfocitaria focale periduttale), dalla **scialoadenite cronica aspecifica**, caratterizzata da *infiltrato infiammatorio diffuso* e non periduttale, da atrofia degli acini, fibrosi interstiziale ed *ectasia duttale*.

Per valutare l'entità dell'infiltrato infiammatorio si è messa a punto una *scala di valutazione*, un sistema di grading della sindrome. Si utilizzano i criteri di **Grisholm e Mason**, secondo i quali un *focus* deve essere considerata un'area ghiandolare che contiene più di 50 linfociti. I foci vengono contati per ogni 4 mm² ed, in base al numero di foci evidenziati, si ottiene un *grading*:

- Grado I: Assenza di infiltrato.
- Grado II: Lieve infiltrato.
- Grado III: <1 focus per 4mm².
- Grado IV: =1 focus per 4 mm².
- Grado V: >1 focus per 4mm².

La presenza di più di un focus per 4 mm² è un criterio diagnostico per la Sindrome di Sjögren. In particolare, se si osservano più di 5 foci ogni 4 mm², l'accuratezza diagnostica sale al 95%.

Diagnosi

La diagnosi si basa su criteri stabiliti da una classificazione internazionale. È possibile fare diagnosi **certa** quando sono *presenti 4 elementi*, e **diagnosi di probabilità** se sono presenti solo *3 criteri*.

Ci si basa, dunque, sulla base di:

- Misurazione del flusso salivare con il *test di Schirmer*.
- **Scialografia parotidea** con mezzo di contrasto.
- Alterazioni immunologiche: presenza di auto-anticorpi (fattore reumatoide, Ab anti-nucleo, -SSA, -SSB), *iper-gammaglobulinemia policlonale*.
- Esami ematologici.
- Biopsia delle ghiandole salivari labiali.

Trattamento

La terapia è **palliativa**. Non esiste un trattamento risolutivo della patologia. L'approccio terapeutico è, infatti, rivolto al trattamento della xerostomia e xeroftalmia. Per la xerostomia, possono essere usati la *pilocarpina* (scialogogo) o *sostituti salivari* (frequenti assunzioni di liquidi e sciacqui con saliva artificiale sono i rimedi più frequenti).

Di fondamentale importanza, è prevenire le complicanze orali dovute a xerostomia, mantenendo un'ottima igiene orale domiciliare, effettuando frequenti visite odontoiatriche, evitare l'eccessivo consumo di zuccheri.

Può essere utile l'applicazione topica di fluoro per la prevenzione della carie. La candidosi orale, complicanza frequente, necessita del trattamento anti-micotico.

Considerando il decorso cronico della Sindrome, sono necessari follow-up periodici odontoiatrici, oculistici, reumatologici. La prognosi della S. è complicata dalla possibile **degenerazione linfomatosa**, che si verifica nel 6-7% dei casi, ed è frequente nei pazienti con *Sindrome primaria*.

Studenti:
Roberta Saccone
Carlo Paderni

Bibliografia:

- **Joseph A. Regezi, James J. Sciubba:** "Patologia orale":
 - Alexander EL, Hirsch TJ, Arnett FC, et al: "*Ro (SSA) and LA (SSB) antibodies in the clinical spectrum of Sjogren's syndrome*". J Rheumatol, 9: 239-246, 1982.
 - Atkinson JC, Travis WD, Pillemer SR, et al.: "*Major salivary function in primary Sjogren's syndrome and its relationship to clinical features*". J Rheumatol 17: 318-322, 1990.
 - Fox RI, Robinson CA, Curd JG, et al. : "*Sjogren's syndrome : proposed criteria for classification*". Arthritis Rheum, 29 : 577-585, 1986.
 - Fox RI, Howell FV, Bone RC, et al.: "*Primary Sjogren's syndrome: clinical and immunopathologic features*". Semin Arthritis Rheum., 14: 77-105, 1984.
 - Daniels TE, Fox PC: "*Salivary and oral components of Sjogren's Syndrome*". Rheum Dis Clin North Am, 18:571-589, 1992.
 - Daniels T: "*Clinical assessment and diagnosis of immunologically mediated salivary gland disease in Sjogren's syndrome*". J autoimmune, 2: 529-541, 1989.
 - Schiodt M: "*HIV-associated salivary gland disease: a review*". Oral Surg Oral Med Pathol 73: 164-167, 1992.
- **Giuseppe Ficarra:** "Manuale di patologia e medicina orale":
 - R.I. Fox, J. Tornwall, T. Maruyama: "*evolving concepts of diagnosis, pathogenesis and therapy of Sjogren syndrome*". Curr. Opin. Rheumatol, 10: 446-456, 1998.

- P.C. Fox, P.M. Speight: “*Current concepts of autoimmune exocrinopathy: immunologic mechanisms in the salivary pathology of Sjogren syndrome*”. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 7:144-158, 1996.
- P.M. Speight e coll.: “*Early detection of lymphomas in Sjogren’s syndrome by in situ hybridisation for kappa and lambda light chain mRNA in labial salivary gland*”. Oral Oncol. Eur. J Cancer, 30B : 244-247, 1994.
- **F. Montagna, Giuseppe Ferronato, F. Martinelli:** “*Patologia orale orientata per problemi: diagnosi differenziale e terapia*”. A.N.D.I. edizioni Promoass.
- **Roderick A. Cawson, Andrew W. Barrett, John M. Wright, William H. Binnie:** “*Patologia orale*”; Delfino editore.