

www.fisiokinesiterapia.biz

Sindrome di Sjögren

- Malattia infiammatoria, sistemica, cronica ad eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmune
- Interessa principalmente le ghiandole esocrine, in particolare ghiandole salivari e lacrimali
- Decorso lentamente progressivo
- Forma primitiva e forma secondaria, associata ad altre connettiviti

Dati storici

1882	Descrizione della cheratite filamentosa
1888	Descrizione dell'ingrandimento delle ghiandole salivari
1925	Associazione della cheratite filamentosa con la malattia delle ghiandole lacrimali e la ridotta secrezione lacrimale
1933	Sjögren descrive la associazione di cheratocongiuntivite secca, xeroftalmia, e artrite reumatoide
1962	Segnalazione della presenza di autoanticorpi nel siero di pazienti con Sjögren
1965	Distinzione in forma primitiva e forma secondaria
1975	Dimostrazione degli anticorpi SSA, SSB

Epidemiologia

M/F	1/9
Picco	40- 50 anni
Prevalenza	6-27/100,000 abitanti

Manifestazioni cliniche

- Secchezza delle mucose: xerostomia, xeroftalmia, secchezza vaginale.
- Tumefazione delle ghiandole salivari maggiori.
- Poliartrite non erosiva.
- Fenomeno di Raynaud.
- Manifestazioni extraghiandolari: polmoni, reni, fegato.
- Aumentato rischio di linfomi.

Manifestazioni di esordio

Xeroftalmia soggettiva	47%
Xerostomia soggettiva	42.5%
Tumefazione parotidea	24%
Dispareunia	5%
Febbre/astenia	10%
Artralgia/artrite	28%
Fenomeno di Raynaud	21%
Impegno polmonare	1.5%
Impegno renale	1.5%

Impegno oculare

- Talvolta subclinico, si manifesta con irritazione attribuita a congiuntivite batterica.
- La manifestazione più tipica è la cheratocongiuntivite secca che comporta una distruzione dell'epitelio congiuntivale.
- Le forme non trattate possono comportare gravi complicazioni che comprendono congiuntivite secondaria, ulcerazione corneale e perforazione.
- La perforazione corneale può, a sua volta, causare uveite, cataratta e glaucoma.

Cheratocongiuntivite

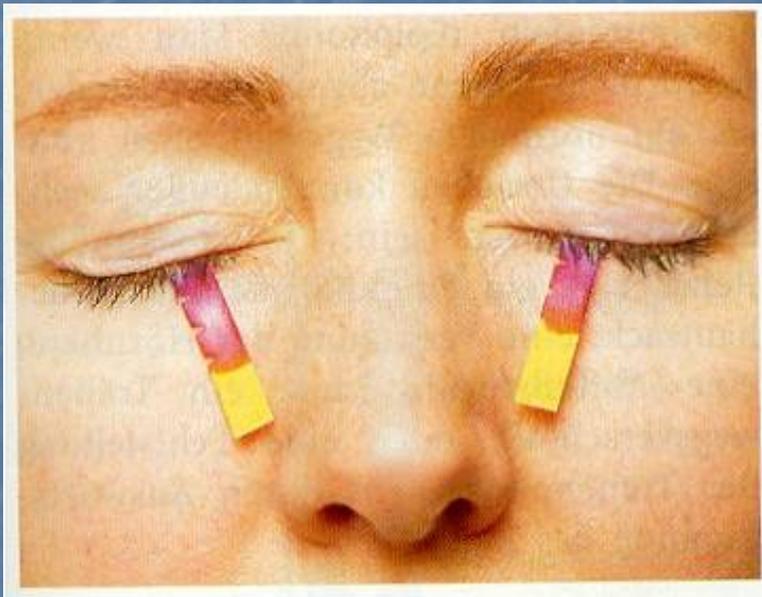
Sintomi	Sensazione di corpo estraneo, di irritazione Bruciore, prurito, dolorabilità Senso di secchezza Visione annebbiata Fotofobia Intolleranza alle lenti a contatto
Segni	Arrossamento Alterazioni della immagine corneale Secrezione purulenta Opacamento della congiuntiva o della cornea Ulcerazione, perforazione corneale

**Come si valuta l'impegno
oculare?**

Valutazione dell'impegno oculare

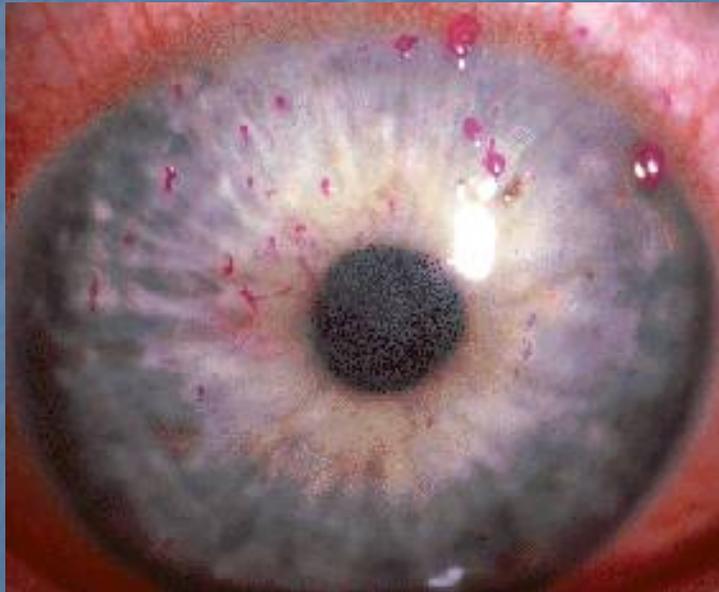
- **Test di Schirmer:** valuta la produzione di lacrime ed è l'unico test obiettivo per quantificare la produzione di lacrime.
- **Test al Rosa Bengala:** colorante vitale che colora le cellule non vitali dell'epitelio corneale e congiuntivale ed i precipitati proteici di mucina. Dunque tale test viene utilizzato per valutare l'eventuale danno prodotto dalla secchezza.
- **Break up time:** valuta la qualità del film lacrimale. È il tempo che intercorre fra l'apertura delle palpebre e la formazione della prima area di essiccamento dell'epitelio corneale. Il suo valore fisiologico è tra 15-45 secondi.

Test di Schirmer



Si esegue mettendo un striscia di carta bibula nel fornice inferiore di entrambi gli occhi. Dopo 5 minuti viene misurata la lunghezza del tratto imbibito dalle lacrime. Un valore >15 mm è normale, fra i 5 e i 14 mm è sospetto, < 5 mm è patologico.

Rosa bengala



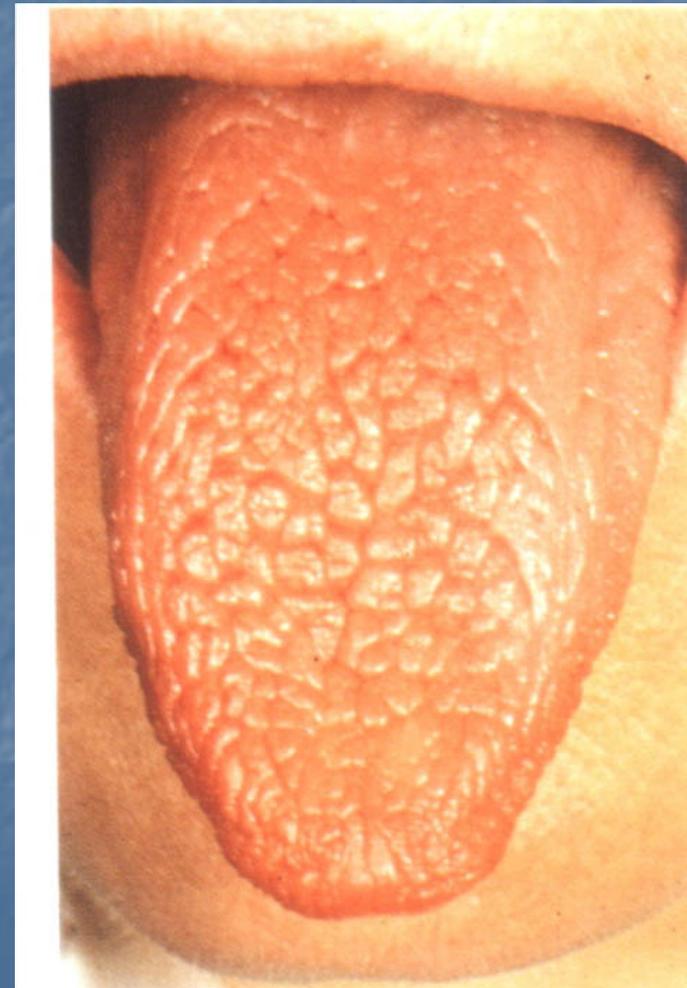
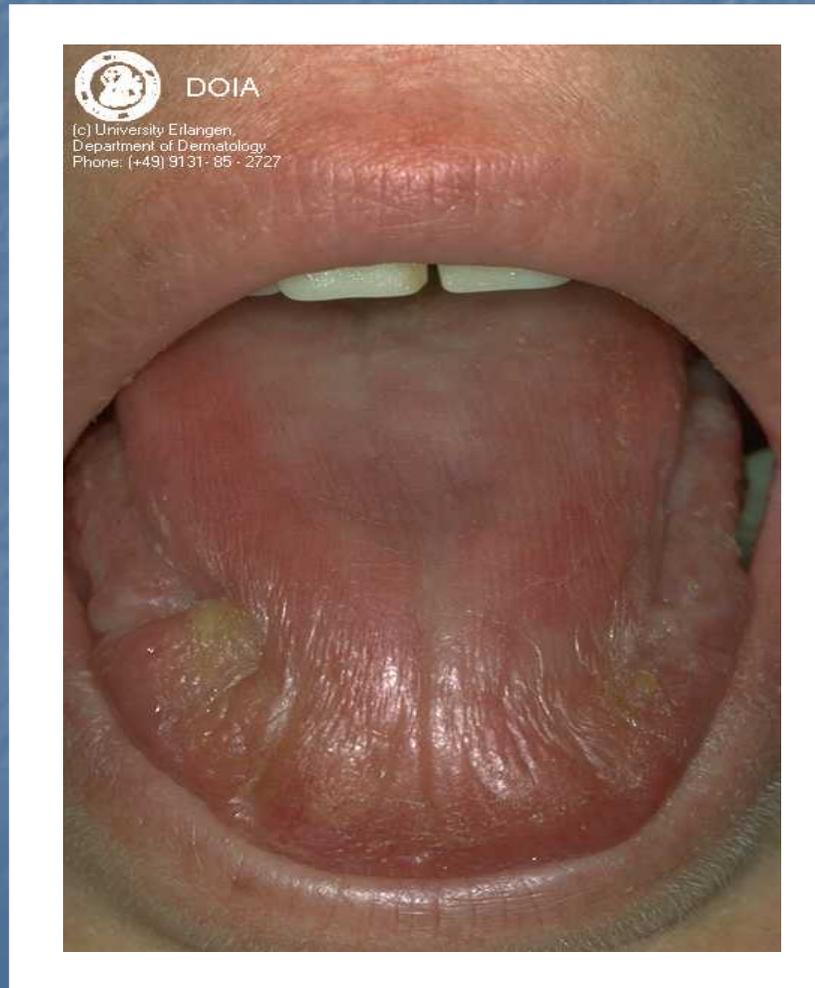
Impegno orofaringeo

- Xerostomia con difficoltà alla deglutizione di cibi secchi, cambiamento della percezione dei sapori, bruciore nel cavo orale, difficoltà a parlare a lungo, incremento delle carie dentali, candidiasi secondaria.
- Tumefazione parotidea e delle ghiandole salivari maggiori: presente nel 60% dei casi, nella maggior parte dei pazienti è episodica, ma può anche divenire persistente. La tumefazione inizialmente può essere unilaterale ma più spesso è bilaterale.

Sindrome di Sjögren: tumefazione parotidea



Secchezza orale



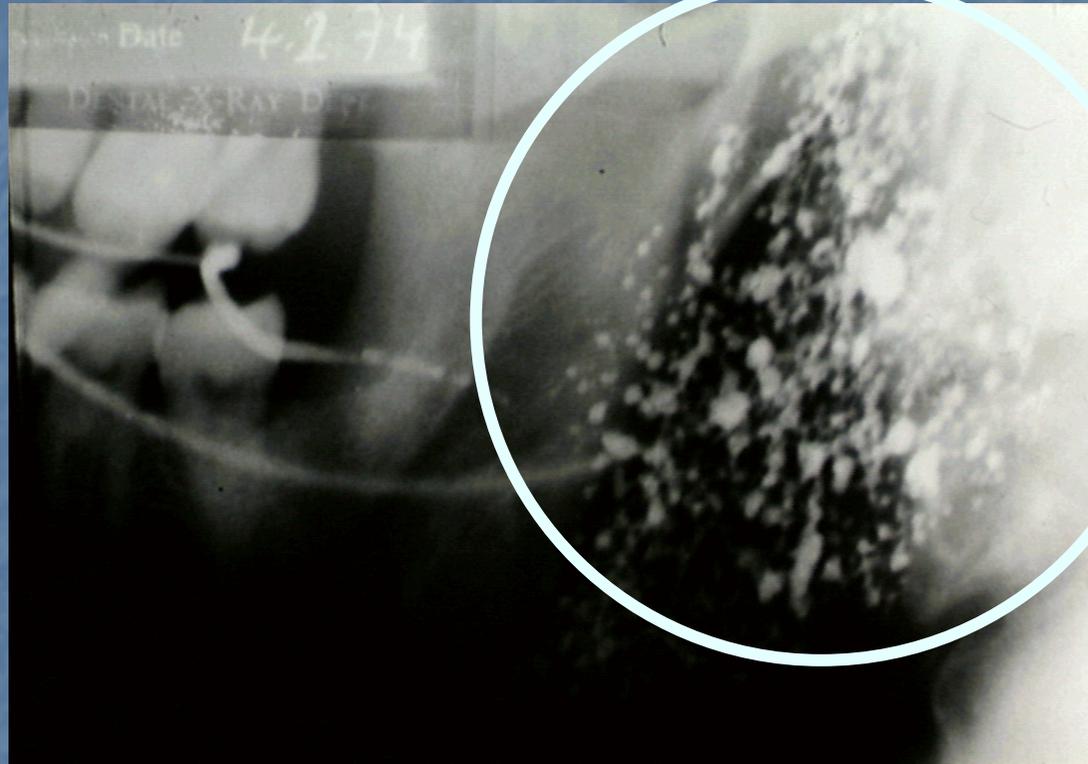
Altre cause di tumefazione parotidea

Bilaterale	<ul style="list-style-type: none">• Infezioni virali (parotite, Epstein-Barr, citomegalovirus, influenza)• Sarcoidosi• Parotite ricorrente (pediatrico)• Varie: diabete mellito, cirrosi epatica, pancreatite cronica, acromegalia)
Unilaterale	<ul style="list-style-type: none">• Neoplasia ghiandole salivari• Infezioni batteriche• Scialoadenite cronica

Valutazione dell'impegno orofaringeo

- **Biopsia delle ghiandole salivari accessorie:** valuta la presenza di infiltrato infiammatorio.
- **Scialografia:** valuta i cambiamenti dei dotti delle ghiandole salivari.
- **Scintigrafia parotidea:** fornisce una valutazione funzionale delle ghiandole salivari attraverso la valutazione dell'uptake di tecnezio. Nei pazienti con SS tale uptake è ritardato o assente.

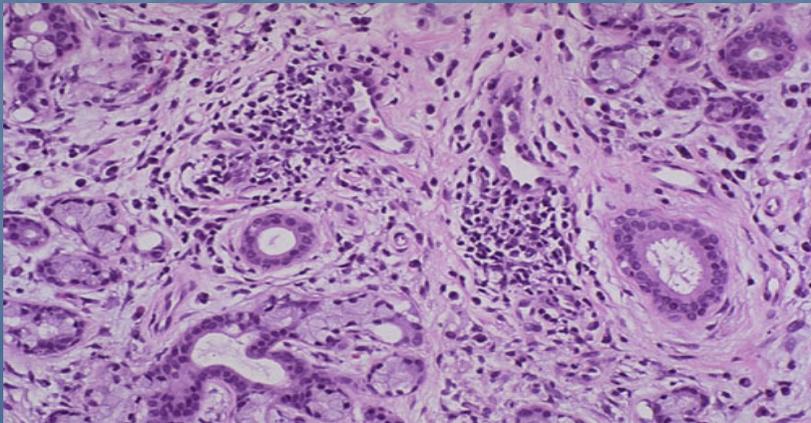
Scialografia



Si effettua con l'introduzione di mezzo di contrasto idrosolubile nel dotto di Stenone. In condizioni normali si evidenzia una fine arborizzazione dei duttuli parotidei. Nello Sjögren si osservano dilatazioni con aspetto "ad albero fronduto", restringimenti del dotto di Stenone o dei dotti principali.

Biopsia ghiandole salivari accessorie

- L'architettura lobare è mantenuta, gli acini vanno incontro ad atrofia.
- Infiltrato linfoplasmacitario con disposizione in aggregati o "foci".



Nella immagine sono visibili un infiltrato infiammatorio mononucleare, fibrosi interstiziale e atrofia acinare

Manifestazioni extraghiandolari

Artralgie/artrite (non erosiva)	60-70%
Fenomeno di Raynaud	35-40%
Linfoadenopatia	15-20%
Impegno polmonare	10-20%
Impegno renale	10-15%
Vasculite cutanea	5-10%
Impegno epatico	5-10%
Neuropatia periferica	2-5%
Miosite	1-2%
Linfoma	5-8%

Impegno articolare

- Artralgie
- Rigidità mattutina
- Sinovite cronica
- Poliartrite cronica, non erosiva che può portare alla artrite di Jacoud

Impegno polmonare

- Crostosità nasali
- Tosse secca secondaria alla secchezza della mucosa tracheobronchiale
- Bronchite cronica con tosse ed espettorato denso, associata a dispnea
- Polmonite interstiziale linfocitaria, generalmente modesta
- Versamento pleurico, più frequente nelle forme secondarie ad altre connettiviti
- Ipertensione polmonare

Impegno renale

- Acidosi tubulare, di solito clinicamente silente. Le forme più gravi se non trattate possono portare a calcolosi renale, nefrocalcinosi, ridotta funzionalità renale.
- Glomerulonefrite membranosa o membranoproliferativa
- Cistite interstiziale, non batterica dovuta a infiammazione della mucosa e sottomucosa con infiltrato costituito da cellule linfoidi e mast cellule

Manifestazioni cutanee

- **Porpora:** si osserva solitamente in pazienti con ipergammaglobulinemia, ed è una manifestazione di vasculite
- **Eritema anulare:** molto raro, consiste in lesioni con un bordo rilevato eritematoso ed una area centrale chiara che regrediscono lentamente senza lasciare esiti cicatriziali



Purpura

Vasculite

- Interessa i vasi di medio e piccolo calibro e si manifesta comunemente come porpora, orticaria ricorrente, ulcerazioni cutanee, polinevrite
- Rari sono i casi di impegno viscerale con interessamento renale, gastrointestinale, polmonare

Manifestazioni gastrointestinali

- Disfagia, dovuta o alla secchezza della faringe e dell'esofago o ad anomalie della motilità esofagea
- Gastrite atrofica cronica con infiltrati infiammatori della mucosa, analoghi a quelli presenti nelle ghiandole salivari
- Pancreatite, le forme acuta e/o cronica sono rare, più frequente è la forma subclinica, come dimostrato dalla presenza di iperamilasemia nel 25% dei pazienti circa
- Cirrosi biliare, colangite sclerosante: è ormai dimostrata la loro possibile associazione con la sindrome di Sjögren. Sintomi di secchezza sono stati osservati nel 50% dei pazienti affetti da cirrosi biliare primitiva³

Impegno neuromuscolare

- Neuropatia periferica di tipo sensitivo-motorio secondaria a vasculite dei vasa nervorum
- Polimiosite secondaria (forma associata ad altre connettiviti)
- L'impegno del sistema nervoso centrale è variabile e comprende: emiparesi, deficit emisensoriali, mielite trasversa, encefalopatia, meningite asettica

Malattie linfoproliferative

- Rischio relativo di sviluppare un linfoma di 44 volte superiore rispetto alla popolazione generale
- Principalmente linfomi originanti dai linfociti B, altamente sdifferenziati o ben differenziati
- La proliferazione dei linfociti B si può presentare come macroglobulinemia di Waldenstrom o come gammopatie monoclonali non IgM

Anomalie sierologiche

- Aumento della VES
- Anemia
- Leucopenia, linfopenia
- Ipergammaglobulinemia policlonale
- Iperamilasemia
- (Eventuali alterazioni correlate al danno di organo)

Indici di flogosi e di attivazione immunitaria

- Indici di infiammazione: aumento della VES, meno frequente è l'aumento del fibrinogeno, la PCR è generalmente normale o di poco aumentata e l'osservazione di livelli elevati deve suggerire una infezione intercorrente
- Ipergammaglobulinemia: espressione della iperattività policlonale dei linfociti B
- Attenzione una ipergammaglobulinemia MONOCLONALE può essere espressione di sviluppo di malattie linfoproliferative !!!!!

Anemia nella sindrome di Sjögren

- Generalmente molto modesta
- Principalmente si tratta di anemia normocromica e normocitica, tipica delle malattie croniche
- E' possibile avere anche anemia emolitica

Leucopenia e linfopenia nella sindrome di Sjögren

- Numero di globuli bianchi $< 4000/\text{mmc}$
- Numero di linfociti $< 1000/\text{mmc}$
- Nella maggior parte dei casi è dovuta ad anticorpi anti-leucociti o anticorpi linfocitotossici

Autoanticorpi

- Anticorpi antinucleo (ANA) 95-100%
- Anticorpi anti-Ro/SSA } 50-90%
- Anticorpi anti-La/SSB }
- Fattore reumatoide 90%

Come si fa diagnosi di sindrome di Sjogren?

- Clinica: paziente che lamenta xerostomia, xeroftalmia; presenza di tumefazione parotidea? Altri segni o sintomi suggestivi di una malattia autoimmune sistemica?
- Indagini di laboratorio
- Esami strumentali

Quali esami di laboratorio?

- VES, PCR
- PROTIDOGRAMMA
- Fattore reumatoide
- Emocromo
- Amilasi
- Funzione renale
- Esame urine
- RICERCA DEGLI AUTOANTICORPI

Quali esami strumentali?

- Visita oculistica con test di Schirmer e Rosa Bengala
- Biopsia delle ghiandole salivari accessorie
- Scialografia

Trattamento

- Lubrificazione degli occhi mediante l'uso di lacrime artificiali
- Stimolazione della salivazione residua con caramelle o gomme senza zucchero, uso di salive artificiali, accurata igiene orale.
- Evitare cibi secchi, fumo, farmaci con effetti anticolinergici
- Pilocarpina in compresse/collirio
- I corticosteroidi, gli antimalarici e i farmaci immunosoppressori possono essere indicati per il controllo di alcune manifestazioni extraghiandolari

Criteri classificativi

- **Sintomi oculari: una risposta positiva ad almeno una domanda**
 - ha una sensazione giornaliera di secchezza oculare da almeno 3 mesi?
 - Ha una sensazione ricorrente di sabbia negli occhi?
 - Fa uso di lacrime artificiali più di 3 volte al giorno?
- **Sintomi orali: una risposta positiva ad almeno una domanda**
 - ha una sensazione giornaliera di secchezza orale da almeno 3 mesi?
 - Ha avuto episodi ricorrenti o persistenti di tumefazione delle gh.salivari?
 - È costretto a bere spesso quando mangia cibi secchi?
- **Segni oculari: almeno uno dei seguenti esami**
 - test di Schirmer
 - test al Rosa Bengala
- **Istopatologia: un focus score ≥ 1 nelle ghiandole salivari minori**
- **Impegno ghiandole salivari: positività di almeno uno dei seguenti test**
 - scialografia
 - scintigrafia
 - flusso salivare non stimolato
- **Autoanticorpi: presenza di autoanticorpi anti-Ro(SSA) o -La(SSB)**

La presenza di 4 o più criteri è indicativa di SS.

Criteri di esclusione: linfoma pre-esistente, sarcoidosi, AIDS, graft-versus-host disease, infezione HCV