

# **LA SINDROME DI SJÖGREN: UNA MALATTIA MISCONOSCIUTA**

A cura di Alejandra Ossandon, Roberta Priori, Guido Valesini  
Divisione di Reumatologia, Università "La Sapienza" di Roma

## **INTRODUZIONE**

Una diagnosi di sindrome di Sjögren può avere un impatto importante sulla vita dell'individuo che la riceve e di coloro che lo circondano.

Solitamente si tratta di persone con alle spalle una storia di mesi o anni (in media 8-9) di disturbi più o meno importanti, spesso sottovalutati dal paziente stesso o più comunemente dai familiari, amici e perfino da medici non adeguatamente informati sul problema. A questo si aggiunge la scarsa informazione sulla malattia fornita dai mass-media nonostante la prevalenza di questa malattia sia stimata intorno allo 0.3% e 1.5%.

Il dover lottare quotidianamente contro sintomi poco visibili agli occhi degli altri, ed al contrario molto soggettivi (sensazione continua di corpo estraneo negli occhi, bocca asciutta, stipsi etc.) porta talvolta ad insofferenza, irritabilità e depressione che non fanno che aggravare l'isolamento e il senso di frustrazione del paziente.

La formulazione di una diagnosi che dà finalmente un nome ai propri disturbi porta spesso qualche sollievo psicologico. Tuttavia, aggiunge anche nuove domande, nuove apprensioni sulla futura qualità della vita, sulle cure a disposizione, sullo stato della ricerca scientifica.

Questo opuscolo ha lo scopo di fornire qualche informazione in più ai pazienti, spiegando alcuni dei termini medici comunemente usati, i sintomi, gli strumenti attraverso cui si arriva alla diagnosi e le terapie attualmente utilizzate con la convinzione che la conoscenza e la

comprensione della propria malattia costituiscono la base da cui partire per accettare i problemi che da questa conseguono e per migliorare la propria qualità di vita.

## **EPIDEMIOLOGIA**

La malattia colpisce principalmente il sesso femminile con un rapporto maschi/femmine di 1:9. L'età d'insorgenza è intorno ai 50 anni anche se può esordire a qualsiasi età, compresa quella infantile.

## **LE CAUSE**

I pazienti si interrogano spesso sulle possibili cause di malattia; le ipotesi sono molteplici prima fra tutte quella che chiama in gioco fattori genetici. In effetti è noto che più casi di malattie autoimmuni diverse possono essere diagnosticati nella medesima famiglia; il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che i familiari di primo grado dei pazienti hanno un maggior rischio rispetto alla popolazione generale di sviluppare nel corso della propria vita un malattia autoimmune.

Alcuni virus, tra cui quello di Epstein Barr, responsabile della mononucleosi infettiva, sono stati chiamati in causa ma tuttora non vi sono evidenze convincenti. Un quadro del tutto sovrapponibile clinicamente alla sindrome di Sjögren può associarsi ad altre infezioni virali, tra cui quella da virus C dell'epatite e quella da HIV. Queste condizioni vanno quindi considerate nella diagnostica differenziale ed escluse prima di porre definitivamente una diagnosi di sindrome di Sjögren.

## **I MECCANISMI**

La sindrome di Sjögren è una malattia cronica di natura autoimmune che colpisce preferenzialmente le ghiandole esocrine dell'organismo.

Il sistema immunitario è lo strumento attraverso cui il nostro organismo si difende da attacchi esterni quali infezioni virali e batteriche. Esso è composto da varie cellule (linfociti T, linfociti B e plasmacellule) che esplicano le loro funzioni di difesa direttamente o tramite loro prodotti (citochine, anticorpi etc). Normalmente queste cellule non attaccano le strutture dell'organismo perché le riconoscono come proprie ( tolleranza verso il self). Una malattia autoimmune si verifica quando alcune cellule del sistema immunitario rompono questo stato di tolleranza e compiono un errore di bersaglio, attaccando parti del nostro corpo come se fossero dei nemici da distruggere.

Esistono moltissime malattie autoimmuni che si differenziano principalmente per i diversi bersagli coinvolti e di conseguenza per i diversi sintomi che ne derivano. Nella sindrome di Sjögren il bersaglio principale è rappresentato dalle ghiandole esocrine dell'organismo, cioè quelle ghiandole deputate alla secrezione di vari fluidi quali la saliva (prodotta dalle ghiandole salivari parotidi, sottomandibolari, sottolinguali, minori), le lacrime (ghiandole lacrimali maggiori e minori), le secrezioni vaginali (ghiandole di Bartolini), intestinali etc.

L'infiammazione conseguente all'attacco del sistema immunitario porta a disfunzione e distruzione di dette ghiandole ed ha come ultima conseguenza la diminuzione della quantità di fluidi prodotta. La carenza di questi ultimi provoca, oltre a disturbi soggettivi di secchezza, anche un'aumentata suscettibilità alle infezioni per il venir meno di parte della funzione protettiva che questi fluidi esercitano. Sono presenti inoltre una serie di sintomi derivati dal carattere sistemico della malattia che può coinvolgere diversi organi.

La sindrome di Sjögren può presentarsi in maniera isolata (forma primaria) o associata ad altre malattie autoimmuni (forma secondaria) quali l'Artrite Reumatoide, il Lupus Eritematoso Sistemico, la Sclerodermia etc. E' inoltre molto frequente la coesistenza di una patologia tiroidea autoimmune (tiroidite di Hashimoto e Morbo di Basedow).

## I SINTOMI

I disturbi che derivano dalla disfunzione delle ghiandole esocrine sono molteplici:

**Xeroftalmia:** secchezza degli occhi dovuta a carenza di lacrime e ad una loro alterazione qualitativa. Il paziente avverte la presenza di un corpo estraneo negli occhi, spesso descritto come granelli di sabbia, ovvero di bruciore dovuti all'aumentata frizione delle palpebre, soprattutto la superiore, sulla superficie oculare. Intorno agli angoli interni degli occhi può accumularsi del muco soprattutto al risveglio. Gli occhi irritati si arrossano, diventano particolarmente sensibili alla luce (fotosensibilità), stanchi, pruriginosi e la visione può risultare offuscata da un velo che rende difficile la lettura o il guardare la televisione. Solitamente i pazienti, tranne negli stadi molto avanzati della malattia, riescono ancora a piangere. Se non trattato adeguatamente, il deficit quantitativo e qualitativo delle lacrime può portare alla comparsa di piccole ulcere sulla superficie oculare a livello corneale (cheratocongiuntivite secca).

**Xerostomia:** secchezza della bocca dovuta alla carenza di saliva e ad una sua alterazione qualitativa. Il paziente lamenta difficoltà nella masticazione e nella deglutizione. Il cibo può aderire alla superficie delle guance ed il gusto può risultare alterato. Spesso si formano fissurazioni della lingua, della parte interna delle guance, delle labbra, del palato e soprattutto degli angoli della bocca (cheilite angolare). Per combattere la xerostomia il paziente inizia ad assumere spontaneamente maggiori quantità di liquidi soprattutto durante i pasti e maggiormente con i cibi secchi (segno del cracker). Comune è anche il risveglio durante la notte per sorseggiare piccole quantità di acqua. La diminuzione della funzione protettiva della saliva porta ad un' aumentata suscettibilità alle infezioni della bocca (ad esempio da Candida), gengiviti e carie.

**Tumefazione delle ghiandole salivari:** Il rigonfiamento di queste ghiandole poste nelle guance anteriormente alle orecchie, sotto la lingua e ai due angoli della mandibola,

compare in circa il 50% dei pazienti. Solitamente il disturbo è bilaterale e si presenta in maniera ricorrente. Il paziente può avvertire dolore in queste sedi e la cute può presentarsi arrossata. Questo sintomo può accompagnarsi a febbre.

**Secchezza delle vie respiratorie:** Il paziente può avvertire secchezza delle cavità nasali che può accompagnarsi a sanguinamento (epistassi) e ad alterazione dell'olfatto; secchezza della laringe con comparsa di raucedine, della trachea (xerotrachea) con comparsa di tosse secca, dell'albero tracheobronchiale con un aumentata suscettibilità alle bronchiti e polmoniti. Sono aumentate di frequenza anche le otiti dell'orecchio medio.

**Secchezza vaginale:** La diminuita produzione di secrezioni vaginali può portare a dolore durante i rapporti sessuali nel 40% dei casi. E' presente inoltre un aumentata suscettibilità alle vaginiti.

**Stipsi:** Dovuta alla diminuita produzione di secrezioni da parte delle ghiandole intestinali.

**Secchezza della cute:** Frequentemente i pazienti lamentano secchezza della pelle dovuta ad una disfunzione delle ghiandole deputate al suo nutrimento ed idratazione.

Oltre a questi sintomi, direttamente connessi ad una disfunzione delle ghiandole esocrine, ve ne sono altri a carattere sistemico:

**Astenia:** I pazienti spesso lamentano una costante sensazione di stanchezza ed incapacità ad eseguire con la stessa energia i compiti quotidiani.

**Artralgie/Artriti:** Dolori articolari possono essere presenti nel 60% dei pazienti. Solitamente non portano a deformazioni e possono essere accompagnati a rigidità mattutina. Inoltre non bisogna dimenticare che la sindrome di Sjögren può associarsi anche all'Artrite Reumatoide e, meno frequentemente, ad altre connettiviti con interessamento articolare.

**Fenomeno di Raynaud:** Cambiamento del colore delle dita delle mani e/o dei piedi che divengono bianche, blu e successivamente rosse dopo esposizione alle basse temperature. Tale sintomo può accompagnarsi a dolore e sensazione di

addormentamento delle dita ed è dovuto ad uno spasmo dei piccoli vasi che irrorano le estremità. La sua incidenza nei pazienti con sindrome di Sjögren è di circa il 35%.

**Altre:** La malattia può coinvolgere altri organi quali il sistema nervoso centrale (con comparsa di confusione, difficoltà nella memoria ed altre manifestazioni più rare), del sistema nervoso periferico con formicolii e/o diminuzione della sensibilità alle estremità (neuropatia periferica), dolori muscolari (mialgie), ingrossamento dei linfonodi, lesioni cutanee (vasculite), interessamento renale. E' stata inoltre descritta in una minima percentuale di paziente la comparsa di linfoma non Hodking.

I sintomi della malattia seguono nella maggior parte dei casi un andamento cronicofluttuante. Questo è un concetto molto importante, in quanto il paziente a cui viene fatta una diagnosi di sindrome di Sjögren deve imparare ad accettare la propria malattia, a superare i limiti che essa impone ed a porsi in maniera positiva nei confronti di essa.

## **LA DIAGNOSI**

Come è stato già detto la sindrome di Sjögren è una malattia autoimmune. Nel sangue dei soggetti malati sono riscontrabili generalmente alcuni autoanticorpi, anticorpi diretti cioè contro componenti del proprio organismo, che non necessariamente esercitano un danno diretto: essi possono essere solo dei marcatori di malattia che aiutano il medico nella diagnosi. Tra questi vanno ricordati per primi gli anticorpi antinucleari (ANA). Una positività per ANA non significa con certezza presenza di malattia, infatti anche una piccola percentuale di soggetti sani presentano questi anticorpi così come i familiari di persone con malattie autoimmuni. In alcuni pazienti sono presenti gli anticorpi anti-ENA (anti-antigeni nucleari estraibili) di cui sono note diverse specificità (anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl70). Essi sono diretti contro costituenti del nucleo e del citoplasma cellulare e danno maggiori informazioni diagnostiche, in particolare nella sindrome di Sjögren sono più frequentemente rilevabili gli anti-SSA/Ro e gli anti-SSB/La,

mentre le altre specificità vengono più spesso riscontrate nel Lupus Eritematoso Sistemico, nelle connettivite mista e nella sclerosi sistemica (sclerodermia). La presenza degli anti-SSA/Ro e degli antiSSB/La, oltre a confermarci la diagnosi, individua pazienti che più spesso degli altri possono avere manifestazioni cutanee e ha una notevole importanza durante la gravidanza. Infatti a questi autoanticorpi è legata la possibilità non frequente (inferiore al 5% dei casi) di una problematica cardiaca nel feto: si tratta in particolare di un'alterazione del ritmo cardiaco che talora richiede l'impianto di un pacemaker.

Altri autoanticorpi riscontrabili nei pazienti con sindrome di Sjögren sono il fattore reumatoide e gli anticorpi anti-fosfolipidi. I primi vengono rilevati con varie metodiche di laboratorio tra cui la reazione di Waaler-Rose e RA test. La loro presenza non si associa necessariamente ad una concomitante diagnosi di artrite reumatoide (in tal caso si tratterebbe di Sjögren secondaria) ma in genere è collegata all'aumento discreto delle gammaglobuline. Non di rado sono evidenziabili nel siero le crioglobuline, anticorpi o immunocomplessi che precipitano alle basse temperature, responsabili di una manifestazione cutanea agli arti inferiori abbastanza tipica, la porpora. Molto meno frequente nella forma primaria è il riscontro di anticorpi anti-fosfolipidi (anti-cardiolipina e LAC) che possono associarsi a manifestazioni ostetriche (abortività) e vascolari (tromboflebiti). Tra le altre anomalie di laboratorio non sono da sottovalutare l'aumento della VES (velocità di eritrosedimentazione), l'ipergammaglobulinemia e la riduzione delle frazioni del complemento C3 e C4.

Nessuna anomalia e nessuno degli anticorpi da soli permettono però di fare una diagnosi di certezza, cui si giunge solo dopo aver valutato complessivamente il paziente, la sua storia clinica, i suoi sintomi. E' stato messo a punto un questionario che comprende sei domande per meglio valutare il coinvolgimento orale e lacrimale (Tab 1): la risposta affermativa ad uno dei tre quesiti per gruppo conferma la sintomatologia soggettiva.

Ovviamente non bastano i sintomi: molte altre condizioni morbose (diabete mellito, dislipidemie, sarcoidosi ect) o l'uso di farmaci particolari (ansiolitici, neurolettici, beta bloccanti, antistaminici) portano a secchezza delle mucose. Anche con l'invecchiamento si assiste ad un fisiologico impoverimento funzionale delle ghiandole salivari e lacrimali. E' necessario dunque eseguire alcuni esami strumentali per obiettivare l'impegno ghiandolare, tra questi la scintigrafia delle ghiandole salivari e/o la biopsia delle ghiandole salivari minori che ad oggi rappresenta il "gold standard" per la diagnosi. Il riscontro di aggregati di linfociti (i cosiddetti foci) nelle ghiandole salivari minori è infatti caratteristico della malattia e riflette il processo infiammatorio che si verifica presumibilmente anche a livello di altre ghiandole esocrine che sarebbero più difficilmente aggredibili. La biopsia delle ghiandole salivari minori è un intervento di semplice esecuzione, non doloroso in quanto effettuato in anestesia locale e che non lascia esiti. Anche l'oculista svolge un ruolo fondamentale per la diagnosi, egli infatti esegue test che misurano la qualità e la quantità del film lacrimale (BUT, Schirmer), esamina la superficie della cornea e prescrive adeguate terapie sostitutive.

## **LA TERAPIA**

Al momento non esiste una terapia che permetta una guarigione definitiva, ma un adeguato trattamento migliora la sintomatologia e la qualità della vita. La scelta terapeutica deve essere modulata in base al quadro clinico, generalmente sono necessari dei farmaci che allevino la secchezza delle mucose e quindi tra questi i sostituti delle lacrime e della saliva in forma di collirio, gel, o spray. L'uso di chewing-gum senza zucchero e la frequente assunzione di liquidi possono essere d'aiuto. Per prevenire le carie è necessario eseguire un'accurata igiene orale utilizzando prodotti contenenti fluoro e controllare periodicamente la bocca dal proprio dentista. Per la cheratocongiuntivite secca sono altresì indispensabili visite oculistiche frequenti, l'uso di lubrificanti, il ricorso ad

occhiali protettivi nei confronti di vento, luce e polvere. In taluni casi può essere indicato un piccolo intervento che blocchi la fuoriuscita di lacrime. Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento locale con ciclosporina A, un immunosoppressore che può essere utilizzato, se necessario, anche per via sistemica.

E' bene evitare il clima asciutto ed umidificare gli ambienti chiusi in cui si soggiorni a lungo.

Per la secchezza cutanea si può ricorrere all'uso di creme idratanti, mentre in caso di secchezza vaginale è consigliato l'uso di lubrificanti. Di recente negli Stati Uniti è stato introdotto l'uso per bocca di farmaci che stimolano la secrezione salivare e lacrimale (pilocarpina, cevimelina), a breve tali prodotti saranno disponibili anche in Italia.

Qualora siano presenti segni e sintomi sistemici lo specialista suggerirà le indagini necessarie e l'eventuale terapia. Questa può includere anche l'uso di anti-infiammatori, steroidi o immunosoppressori.

## **LA PROGNOSI**

Pur essendo una malattia cronica, la sindrome di Sjögren ha una prognosi generalmente favorevole. Soprattutto i pazienti senza manifestazioni sistemiche di malattia (cioè senza impegno renale, polmonare, neurologico) hanno una durata di vita sovrapponibile a quella della popolazione generale, anche se ovviamente la qualità può essere impoverita. E' fondamentale che i pazienti si rivolgano periodicamente al medico per una valutazione dell'attività di malattia e dell'impegno sistemico e comunque ogniqualvolta insorgano sintomi nuovi (febbre, tumefazione dei linfonodi, tosse, manifestazioni cutanee ect ect). Anche la prognosi riproduttiva è generalmente buona: come nelle altre malattie autoimmuni è bene iniziare la gravidanza in una fase di inattività di malattia, controllando i parametri di laboratorio più importanti (anti-SSA/Ro e anti-SSB/La, e antifosfolipidi).

E' dunque auspicabile un approccio multispecialistico (reumatologo o immunologo clinico, oculista, odontoiatra, ed altri in base all'impegno d'organo) per questa malattia ancor oggi misconosciuta e sottovalutata.

## **SINTOMI OCULARI**

*Definizione:* risposta positiva ad almeno una delle seguenti tre domande:

- Sente una sensazione quotidiana di secchezza a livello oculare da almeno tre mesi ?
- Ha l'impressione ricorrente di avere la sabbia negli occhi ?
- Usa lacrime artificiali più di tre volte al giorno ?

## **SINTOMI ORALI**

*Definizione:* risposta positiva ad almeno una delle seguenti tre domande

- Ha una sensazione di secchezza orale da almeno tre mesi ?
- Ha avuto una tumefazione ricorrente o persistente delle gh. salivari in età adulta ?
- Beve frequentemente liquidi per aiutare la deglutizione ?

