

La Sindrome di Sjögren (SS)

INTRODUZIONE

La Sindrome di Sjögren (SS) è una malattia sistemica autoimmune, caratterizzata da flogosi cronica delle ghiandole a secrezione esocrina con associato deficit funzionale.

Il quadro clinico è caratterizzato da sintomi quali bocca secca (xerostomia) e occhio secco (cherato-congiuntivite sicca).

La malattia può decorrere isolatamente (forma primaria) o associata ad altre patologie autoimmuni tra cui più spesso l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico e altre connettiviti (forma in overlap).

EPIDEMIOLOGIA

La malattia può colpire tutte le età, ma si manifesta più frequentemente nelle donne tra la quinta e la sesta decade di vita. **Il rapporto donna: uomo è 9:1.**

I pochi studi epidemiologici finora condotti sulla prevalenza della SS hanno portato a risultati talora discordanti per le differenze del disegno dello studio, dell'etnia della popolazione studiata, dei diversi criteri classificativi adottati e per l'eterogeneità delle metodiche strumentali utilizzate al fine di valutare l'impegno delle ghiandole salivari e lacrimali. Un recente studio francese ha dimostrato una prevalenza di 1.02–1.52 casi per 10.000 adulti, maggiore nei non europei rispetto agli europei. Gli studi sull'incidenza sono ancora meno numerosi poiché è molto complesso definire con precisione il momento dell'esordio dei sintomi; tuttavia, una recente metanalisi ha evidenziato **un'incidenza di 6,92 casi per 10.000/anni-persona.**

EZIOPATOGENESI

Anche per la SS, così come per la maggior parte delle altre malattie autoimmuni, l'eziopatogenesi è multifattoriale; vi concorrono infatti molteplici, e ancora non del tutto chiariti, fattori genetici, ormonali, immunologici e ambientali.

Vi sono numerosi studi in merito al possibile ruolo di agenti infettivi nell'eziopatogenesi della SS, in particolare il Citomegalovirus (CMV) e il virus di Epstein Barr (EBV) sono considerati possibili induttori della malattia. Questi virus hanno, infatti, un particolare tropismo verso le ghiandole salivari e potrebbero innescare reazioni autoimmuni verso le stesse, sia con un meccanismo di attivazione aspecifica policlonale B linfocitaria sia con un meccanismo di mimetismo molecolare, inducendo pertanto una risposta immuno-mediata verso antigeni del self.

QUADRO CLINICO

La SS è caratterizzata da una condizione di secchezza di tutte le mucose. Il coinvolgimento oculare si manifesta con una sensazione di corpo estraneo solitamente denunciato come “sabbia negli occhi”. Il bruciore oculare, l’arrossamento e il prurito, con la fotofobia, la stanchezza visiva e l’accumulo di filamenti spessi nell’angolo mediale dell’occhio, completano il quadro clinico caratteristico di tale sindrome. Le suddette manifestazioni oculari sono legate a un’infiltrazione linfocitaria delle ghiandole lacrimali, con associata diminuzione del flusso lacrimale e un’alterazione nella composizione del secreto. Tale quadro clinico, definito cheratocongiuntivite secca (CS), può portare, se trascurato, a gravi complicanze come ulcerazioni e cicatrici corneali.

La diagnosi di questa condizione viene effettuata dallo specialista oculista. La secchezza della bocca (xerostomia) rappresenta una delle principali manifestazioni cliniche riscontrabili nella SS. I pazienti spesso avvertono sensazione di bocca secca, difficoltà all’eloquio prolungato, alla masticazione e alla deglutizione di cibi secchi e necessità di bere frequentemente. Comuni sono inoltre le anomalie del gusto (disgeusia) e il bruciore del cavo orale. La carenza di saliva e la conseguente perdita delle sue proprietà lubrificanti, tamponanti e antimicrobiche, determinano lo sviluppo di alterazioni quali la comparsa di carie e infezioni del cavo orale. Inoltre, poiché la saliva ha un elevato pH in grado di neutralizzare il reflusso acido dello stomaco, i pazienti con SS sono maggiormente esposti alla malattia da reflusso gastro-esofageo, caratterizzata da bruciore e dolore retro-sternale.

Nelle donne la secchezza della mucosa vaginale provoca prurito, infezioni locali e dolore durante i rapporti sessuali (dispareunia), rilevabile attraverso un’attenta e orientata anamnesi.

Benché nella maggior parte dei casi l’interessamento rimanga limitato alle ghiandole salivari e/o lacrimali, molti pazienti sviluppano manifestazioni sistemiche extra-ghiandolari, tra cui quelle muscolo-scheletriche, polmonari, renali, cutanee, neurologiche ed ematologiche.

La prognosi è generalmente buona. Tuttavia, è necessario un attento follow-up per individuare precocemente la possibile comparsa di malattie linfoproliferative, 40 volte più frequenti nei pazienti affetti da SS rispetto alla popolazione generale.

Inoltre, circa il 2% delle gravidanze di donne portatrici degli anticorpi anti-Ro/SSA può essere complicata da un blocco cardiaco fetale che, se totale, si associa ad un elevato rischio di morte intrauterina e durante il primo anno di vita.

Dato il carattere di aspecificità della sintomatologia della SS, le manifestazioni cliniche possono essere erroneamente attribuite ad altre malattie o a cause iatrogene (radioterapia, farmaci simpaticolitici, antidepressivi, antipertensivi, neurolettici), determinando un ritardo di diagnosi. La mancata diagnosi è, infatti, un fenomeno comune e si stima che il 50% dei pazienti realmente affetti non venga correttamente o tempestivamente diagnosticato.

Un corretto approccio clinico-diagnostico della SS deve essere associato all'utilizzo di opportuni criteri di valutazione di severità e progressione della malattia; è necessario quindi sviluppare idonei sistemi di valutazione strumentale, anatomo-patologica e funzionale al fine di facilitare la valutazione clinica, indicare l'esigenza di terapie più aggressive e misurare l'outcome.

ITER DIAGNOSTICO NELLA SINDROME DI SJÖGREN

Il sospetto diagnostico di SS deve emergere in caso di specifici elementi clinici e bioumorali.

Elementi clinici:

- Soggettivi: secchezza oculare quotidiana e persistente con sensazione di "sabbia/corpo estraneo" negli occhi, bruciore, irritazione, prurito o facile affaticamento oculare e aumentata sensibilità alla luce; secchezza del cavo orale, difficoltà alla deglutizione e necessità di bere per deglutire i cibi secchi ("cracker's sign"), difficoltà nell'eloquio protratto, tumefazione ricorrente delle ghiandole salivari maggiori. Altri sintomi aspecifici sono: secchezza del naso, delle prime vie respiratorie e della cute, secchezza vaginale, facile affaticabilità, dolore muscolare ed articolare;
- Oggettivi: alterazioni quali-quantitative dei test di studio del film lacrimale; alterazioni quali quantitative del flusso salivare; processi infiammatori a carico delle gengive (periodontiti), della lingua (glossite) e stomatiti angolari, aumentato rischio di carie e di progressiva caduta dei denti ed infezioni della cavità orale con candidosi orale.

Elementi bioumorali:

- presenza di autoanticorpi quali anticorpi antinucleo (ANA), anticorpi anti ENA (anti-Ro/SSA e anti-La/SSB), Fattore Reumatoide; - aumento gli indici di infiammazione (VES e PCR), alterazioni nell'esame emocromocitometrico (anemia e/o una diminuzione dei globuli bianchi e/o diminuzione delle piastrine), aumento delle gammaglobuline ed una riduzione dei livelli di complemento (C3 e C4).

La diagnosi di SS si basa sulla combinazione di elementi clinici, sierologici, strumentali e istologici (Tabella 1). In soggetti che riferiscano sintomi di secchezza oculare e orale, l'algoritmo diagnostico per la malattia prevede che vengano eseguite indagini volte a documentare la compromissione anatomica e funzionale delle ghiandole lacrimali e salivari e la presenza di segni di autoimmunità (ricerca di autoanticorpi). In particolare, tra i test oculari di studio del film lacrimale, il test di Schirmer consente di misurare la secrezione lacrimale utilizzando strisce di carta bibula poste nell'occhio per 5 minuti. Il test è positivo se dopo 5' sono bagnati meno di 5 mm della striscia di carta bibula. Il Rosa Bengala, oggi sostituito dal verde di lissamina, è, invece, un colorante specifico per

cellule devitalizzate e mucina che, in presenza di un danno dell'epitelio congiuntivale o corneale, si fissa sulle cellule rendendo visibili le lesioni epiteliali. Dei test di valutazione delle ghiandole salivari maggiori, la scialometria consente di misurare il flusso salivare (patologico se $< 1,5$ ml/15 minuti), la scialografia di osservare l'architettura e la configurazione del sistema duttale e, infine, la scintigrafia permette una valutazione funzionale delle ghiandole salivari attraverso la velocità di captazione del pertecnetato di sodio marcato con Tc 99m. Il dosaggio degli autoanticorpi viene effettuato su sangue periferico mediante prelievo venoso. Le tecniche di laboratorio disponibili (immunofluorescenza, ELISA, nefelometria) consentono di accertare la presenza degli autoanticorpi che costituiscono dei markers per la malattia. Tra essi, oltre agli anticorpi antinucleo e al Fattore Reumatoide, sono da ricordare gli ENA anti-Ro/SSA e anti-La/SSB che sono specificamente legati alla diagnosi della malattia. Tali anticorpi sono rivolti contro proteine citoplasmatiche e nucleari, ma pur essendo molto specifici per la diagnosi di malattia, sono presenti solo nei due terzi dei pazienti. L'esame considerato ad oggi il più specifico per la diagnosi di SS è la biopsia delle ghiandole salivari minori. Viene effettuata praticando un'incisione di 1,5-2 cm all'interno del labbro inferiore su mucosa integra; il campione biotico deve essere fissato in formalina tamponata 10% da sei a dodici ore e processato secondo le tecniche istopatologiche convenzionali. Una biopsia idonea per rappresentatività lesionale deve comprendere almeno sei lobuli ghiandolari. All'esame microscopico viene valutata la presenza di scialoadenite linfocitaria con un sistema di graduazione noto come focus score (FS). Si valuta il numero di foci di infiltrazione flogistica cronica (1 focus corrisponde a un infiltrato di più di 50 elementi linfocitari) ogni 4 mm² di superficie sezionale di tessuto ghiandolare. Una scialoadenite aspecifica di grado lieve o moderato non è considerata sufficiente per la diagnosi di malattia, mentre un focus score ≥ 1 è 13 considerato diagnostico in accordo ai "Revised International Classification Criteria" e ai "Japanese expert criteria". L'esame istologico delle ghiandole salivari minori non è esente da limiti. Essi sono legati alla sua invasività, all'andamento fluttuante del grado di infiltrazione nelle ghiandole nonché alla necessità di prelevare un campione di tessuto sufficientemente grande considerando la variabilità interghiandolare dell'infiltrato. Tuttavia, il valore clinico della biopsia negli ultimi anni è stato notevolmente enfatizzato. Dal punto di vista prognostico, infatti, la composizione e l'organizzazione dell'infiltrato infiammatorio all'interno delle ghiandole può essere correlato con la progressione della malattia. Quando l'infiltrato è particolarmente aggressivo possono formarsi strutture che ricordano i centri germinativi dei linfonodi. La presenza di queste strutture sembra essere associata ad un aumentato rischio linfoproliferativo nella storia naturale della malattia. L'assenza di queste strutture ha un valore predittivo negativo superiore al 90% per lo sviluppo di linfoma. In altri termini, quando non sono presenti formazioni

simili ad un centro germinativo nella biopsia delle ghiandole salivari minori, il rischio che il paziente sviluppi un linfoma nel corso degli anni è molto basso.

Tabella 1: iter diagnostico nella SS CRITERI EULAR

EULAR/ACR Criteria for the Classification of Primary Sjögren Syndrome	
Inclusion Criteria	Score*
Labial salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and a focus score† of ≥ 1	3
Anti-SSA antibodies (anti-Ro)	3
Ocular staining score‡ ≥ 5 (or van Bijsterveld score ≥ 4) in at least 1 eye	1
Schirmer test ≤ 5 mm/5 min in at least 1 eye	1
Unstimulated whole saliva flow rate ≤ 0.1 mL/min§	1

* To fulfill the inclusion criteria, patients must have a score of ≥ 4 , at least 1 symptom of eye or oral dryness, and no exclusion criteria. Patients who fulfill the following exclusion criteria do not have primary Sjögren syndrome:

- History of radiation treatment to the head and neck
- Active hepatitis C infection (confirmed by polymerase chain reaction)
- AIDS
- Sarcoidosis
- Amyloidosis
- Graft-vs-host disease
- IgG4-related disease

† A focus score is the number of inflammatory infiltrates of at least 50 cells present in 4 mm² of gland surface unit.

‡ As described in [Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al](#): A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's syndrome international registry. *Am J Ophthalmol* 149(3):405–415, 2010. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.013

§ As described in Navazesh M: Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci* 694:72–77, 1993. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb18343.x

EULAR/ACR = European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology

Una volta posta la diagnosi di SS, è opportuno monitorare il paziente nel tempo attraverso:

- Esami ematochimici generali (ogni 4-6 mesi): VES, PCR, emocromo con formula, elettroforesi delle proteine, IgG, IgA, IgM, C3, C4, amilasi, CPK, LDH, creatinina, SGOT/SGPT, fosfatasi alcalina ed esame urine – Esami bioumorali e strumentali (da programmare in relazione alla sintomatologia del paziente) per valutare l'impegno ghiandolare e sistemico e il grado di attività di malattia secondo gli indici internazionali validati
- Esami per stratificare il rischio linfoproliferativo: - esami bioumorali: C3, C4, IgG, IgA, IgM, crioglobuline, LDH, immunofissazione sierica e urinaria, beta-2 microglobulina - ecografia ghiandole salivari maggiori, ecografia addome e delle stazioni linfonodali 17 - esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS, in casi selezionati se sospettato MALToma a localizzazione gastrica).

Indici per valutare attività di malattia, danno e percezione soggettiva della malattia da parte del paziente. La comunità scientifica ha elaborato degli strumenti che permettono di misurare attività di malattia, danno e percezione da parte del paziente della sintomatologia.

Tali strumenti sono:

- L'ESSDAI (EULAR-Sjögren's syndrome disease activity index), che raccoglie un insieme di sintomi e segni clinici e di laboratorio attribuendo a ciascun tipo d'impegno d'organo un punteggio crescente proporzionale alla gravità con cui si manifesta;
- L'SSDDI (Sjögren's Syndrome Disease Damage Index), che raccoglie invece le manifestazioni di danno irreversibile legate alla malattia;
- L'ESSPRI (EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index), che misura su scale visuo-analogiche secchezza delle mucose, dolore e stanchezza.

Mentre i primi due strumenti vengono compilati dal medico, il terzo strumento viene compilato dal paziente.

LO SPECIALISTA OCULISTA E LA SINDROME DI SJÖGREN

Il quadro clinico conseguente alla disfunzione lacrimale in corso di SS è noto con il termine cheratocongiuntivite secca (CS). La CS è causata dalla riduzione della produzione di lacrime (ipolacrimia) da cui deriva una ridotta lubrificazione e trofismo della superficie oculare. L'ipolacrimia comporta un maggior traumatismo, dovuto al continuo movimento delle palpebre sulla superficie oculare, un processo infiammatorio cronico ed una riduzione dei meccanismi di difesa (rimozione di corpi estranei e germi, deficit di anticorpi e molecole antibatteriche naturali quali il lisozima), a cui segue un maggior rischio di contrarre infezioni. I sintomi più comuni della CS sono il bruciore, la sensazione di corpo estraneo, la fotofobia, la difficoltà nell'apertura della palpebra al risveglio e, nei casi più gravi, dolore e annebbiamento visivo. Il disturbo continuo spinge il paziente ad evitare gli ambienti esterni o ventilati e a rinunciare alle relazioni sociali, riduce di molto la concentrazione durante l'attività lavorativa con un costo sociale diretto ed indiretto rilevante. Nelle fasi iniziali della malattia i pazienti affetti da CS possono tuttavia presentare un quadro di iperlacrimia, dovuto alla presenza di danni della superficie corneale. La gravità della sintomatologia è molto variabile e spesso non vi è correlazione tra sintomatologia e severità del danno della superficie oculare. Si ritiene che questo fenomeno sia conseguenza della sofferenza delle terminazioni nervose (abbondantissime a livello della cornea) che possono dare fenomeni di iperestesia, esagerando il quadro sintomatologico rispetto a quello obiettivo, e successivamente di ipoestesia, che riducono la sintomatologia anche in presenza di gravi stati di sofferenza corneale. Possono peraltro esservi periodi di quiete

sintomatologica, alternati a periodi di acuzie dell'inflammazione oculare a cui possono associarsi sintomi sistemici. Per i rilevanti costi diretti ed indiretti della malattia è di primaria importanza una diagnosi precoce e un approccio terapeutico mirato.

Diagnosi oculistica

La diagnosi e classificazione della CS si basa sul reperto di alterazioni qualitative e quantitative del film lacrimale e di un danno della superficie oculare, mediante esame alla lampada a fessura e test specifici (Tear Break up time e test di Schirmer). Per evidenziare il danno cellulare congiuntivale e corneale, vengono utilizzati alcuni coloranti vitali tra cui il rosa bengala, la fluoresceina ed il verde di lissamina. Il rosa bengala evidenzia esclusivamente le cellule danneggiate e prevede tre gradi di severità: grado A (severa), B (moderata) e C (lieve). Successivamente, utilizzando il verde di lissamina (un colorante con caratteristiche simili al rosa bengala, ma privo di effetti tossici cellulari) e la fluoresceina (che rappresenta lo standard per evidenziare i dati della superficie corneale) sono state proposte ulteriori classificazioni. Recentemente la Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) ha sviluppato un criterio di classificazione della CS in corso di SS basato su una valutazione quantitativa del danno della superficie congiuntivale (evidenziato con il verde di lissamina) e della superficie corneale (evidenziato con fluoresceina) facilmente applicabile nella pratica clinica, chiamato OSS grading system i cui vantaggi sono i tempi rapidi di esecuzione e l'uguale peso dato al danno corneale e congiuntivale. Sulla base del SICCA Registry, i test per la valutazione della funzione lacrimale in corso di CS vanno eseguiti nella successione seguente, per non inficiare i risultati e la ripetibilità, richiedendo un tempo complessivo di circa 20 minuti:

1) Schirmer Test

Il test di Schirmer tipo I (senza anestesia) consiste nel posizionare un filtro di Schirmer nel fornice temporale inferiore congiuntivale e nel valutare quanti mm del filtro vengono bagnati dalle lacrime dopo 5 min. Durante questo tempo il paziente deve mantenere chiusi gli occhi. Valori uguali od inferiori a 5 mm in 5 minuti sono da considerarsi patologici.

2) Tear Break Up Time (TBUT)

Subito dopo aver rimosso il filtro di Schirmer si instilla una goccia di fluoresceina allo 0,5% e si invita il paziente ad ammiccare. Due minuti dopo viene valutato il tempo di rottura del film lacrimale utilizzando la lampada a fessura con una luce blue cobalto. Il paziente viene invitato ad ammiccare una volta e quindi a tenere gli occhi aperti, vengono quindi contati i secondi necessari alla comparsa di spot scuri che interrompono il film lacrimale e la media di tre misurazioni determina il valore del TBUT. Un valore inferiore ai 10 secondi è considerato patologico.

3) Colorazione corneale con fluoresceina

Al fine di quantificare la severità della cheratite puntata superficiale (CPS), la stadiazione della colorazione corneale con fluoresceina va effettuata tra 4 e 8 minuti dopo l'instillazione del colorante. Vanno contati quanti punti assumono il colorante e classificati da 0 a 3 (0 = nessuna colorazione; 1 = 1-5 punti; 2 = 6-30 punti; 3 = >30 punti). Un ulteriore punto va aggiunto nel caso in cui: a) la CPS è presente nei 4mm centrali della cornea; b) sono presenti filamenti di muco sulla cornea; c) è presente un deficit epiteliale anche lineare. Pertanto, la stadiazione della colorazione corneale con fluoresceina prevede un punteggio da 0 a 6.

4) Esame oculare alla lampada a fessura

Deve focalizzarsi sulla valutazione delle palpebre, congiuntiva e cornea, ricercando le patologie che frequentemente si associano a CS: lagoftalmo, entropion, pterigio, pinguecola, blefarite (ulcerazioni alla base delle ciglia, collaretti, alterazioni nel numero e direzione delle ciglia, poliosi, tilosi) e meibomite (infiammazione delle ghiandole di meibomio, ostruzione degli orifici con secrezioni dense, teleangectasie del bordo palpebrale, segni di rosacea).

5) Colorazione congiuntivale con verde di Lissamina

Dopo l'esame con la lampada a fessura si instilla una goccia di verde di lissamina all'1% e va effettuata una quantificazione della colorazione congiuntivale entro 2 minuti. I punti verdi di colorazione della congiuntiva vanno contati e classificati separatamente nella zona interpalpebrale nasale e temporale dando un 22 punteggio da 0 a 3 (0 = 0 - 9; 1 = 10-32 punti; 2 = 33-100 punti; 3 = >100 punti o presenza di area di colorazione confluyente $\geq 4\text{mm}^2$). Pertanto, la stadiazione della colorazione congiuntivale con verde di lissamina prevede un punteggio da 0 a 6 (3 per la zona nasale più 3 per quella temporale). Lo score dell'OSS grading system si ottiene sommando il punteggio della fluoresceina con quello del verde di lissamina ottenendo un valore massimo di 12 per ogni occhio. Un punteggio dell'OSS superiore a 3 viene considerato patologico e diagnostico di CS. Una diagnosi precoce e un trattamento adeguato della CS previene l'evoluzione della malattia verso gli stadi più avanzati in cui si sviluppano ulcere e cicatrici corneali che comportano una riduzione più o meno importante della funzione visiva fino a quadri di cecità irreversibile da metaplasia squamosa della superficie oculare. Le visite di controllo oculistiche in corso di CS variano da una frequenza mensile, trimestrale od annuale sulla base delle severità dei segni e sintomi oculari e devono essere coordinate con l'internista in base al quadro clinico generale ed alla eventuale terapia sistemica.

La terapia oculare

La terapia della disfunzione lacrimale in corso di SS non si distacca dalle terapie proposte per le altre forme di secchezza oculare, ma dovrà affrontare più frequentemente pazienti con componenti

infiammatorie più spiccate e quadri clinici più gravi e complessi. Le opzioni terapeutiche per l'occhio secco sono multiple e comprendono la possibilità di sostituire (almeno nel volume) le lacrime mancanti, la possibilità di conservare le lacrime presenti, la possibilità di stimolare la produzione di lacrime o almeno di alcune componenti ed infine la possibilità di ridurre lo stato infiammatorio sempre associato alla presenza di un occhio secco.



Fig. 1. Occhio secco: una proposta condivisa di strategia terapeutica ⁽¹⁾

La Figura 1 illustra le scelte fatte dal panel di esperti nell'ambito del Conferenza italiana di consenso sull'occhio secco i quali concordarono sull'importanza che, in tutte le forme di questa malattia, venga rispettata una serie di norme generali di natura igienico ambientale accanto all'impiego dei sostituti lacrimali, alla correzione di eventuali patologie palpebrali associate ed all'impiego di farmaci anti-infiammatori specifici (locali e sistemici): cura degli ambienti (umidificazione, ventilazione), impiego di occhiali con protezioni laterali, attenta scelta del tipo di lente a contatto se in uso, igiene palpebrale. La terapia sostitutiva: sostituti lacrimali (lacrime artificiali).

Il provvedimento terapeutico più utilizzato in questa patologia è la terapia sostitutiva e/o correttiva a base di colliri o gel, composti da sostanze che possiedono proprietà solo in parte analoghe alle lacrime naturali (contenuto in acqua, azione detergente, diluente, lubrificante e disinfettante). Le funzioni

comuni alla maggior parte dei sostituti lacrimali sono le seguenti: – azione diluente (ripristino della componente acquosa per diluire le componenti solubili delle lacrime), – azione di volume (ripristino del normale volume delle lacrime), – azione stabilizzante (mantenere e ripristinare la stabilità del film lacrimale, migliorando comfort e qualità della visione, assicurando l’umidità della superficie corneo-congiuntivale esposta ed una uniforme disposizione del film che la ricopre), – azione protettiva verso l’epitelio (capacità di permanere adeso alla superficie epiteliale per tempi prolungati, ridurre i fenomeni di sfregamento mediante l’attività viscoelastica) – azione muco-mimetica (mimano le funzioni dello strato mucoproteico cercando di trattenere il fluido pre-oculare aderente agli epitelii corneo-congiuntivali). – talvolta azione correttiva (effetto tampone per correggere alterazioni del pH, ipotoniche per correggere almeno in modo temporaneo l’eccessiva pressione osmotica da iperevaporazione, attività mucolitica in caso di eccesso di mucina, etc.). È preferibile utilizzare sostituti lacrimali senza conservanti, soprattutto nei pazienti con SS nei quali, il ricambio lacrimale è scarso e quindi il rischio di avere alte concentrazioni di conservante sulla superficie oculare è elevato. Dovranno essere instillati in tempi regolari o prima di affrontare condizioni ambientali o di attività a rischio in modo da prevenire il fastidio, indicatore della presenza di fenomeni già nocivi.

Protezione epiteliale

È possibile in alcuni casi utilizzare provvedimenti quali l’applicazione per periodi brevi (7-15 26 giorni) di lenti a contatto in silicone-idrogel, per proteggere l’epitelio corneale dal trauma legato all’ammiccamento senza il cuscinetto protettivo delle lacrime ed al contempo fornire un serbatoio di liquido per l’idratazione corneale. Risultati simili possono essere ottenuti da periodi di 36-48 ore di bendaggio compressivo. In alcuni casi di particolare gravità sarà utile l’uso di lenti sclerali semirigide.

Farmaci antinfiammatori

La terapia antinfiammatoria topica, includente, steroidi, siero autologo e ciclosporina A è capace di migliorare i sintomi soggettivi ed i segni obiettivi della sofferenza oculare nella SS.

I colliri a base di FANS sono stati utilizzati con successo per controllare l’infiammazione in corso di disfunzione lacrimale per brevi periodi. Tuttavia, per la tossicità verso le cellule epiteliali e il rischio di provocare fenomeni di colliquazione corneale il loro impiego è oggi temporaneo, sporadico e sostanzialmente non indicato.

Corticosteroidi topici

L’utilizzo di steroidi per periodi brevi di tempo, minimizzando gli effetti avversi oculari, sembra utile per la loro attività su molti dei fattori bioumorali e cellulari dell’infiammazione. Alcuni studi indicano che “l’uso degli steroidi topici per tempi brevi è sicuro”. Più recentemente l’introduzione di preparati a base di steroidi estere, quali il Lotprednolo Etabonato, che presentano profili di sicurezza elevati

per quanto riguarda la cataratta ed il glaucoma, consentono l'uso di questi antinfiammatori a dosi progressivamente decrescenti, anche per mesi.

Ciclosporina A e Tacrolimus

Diversi studi dimostrano l'efficacia e la sicurezza dell'uso protratto fino ai 12 mesi di colliri a base di ciclosporina a concentrazioni di 0.05%, 0.5%, 2%. Più recentemente un collirio a base di Tacrolimus allo 0.03% è stato utilizzato con successo.

Terapia antinfiammatoria con omega 3 - omega 6 e derivati (resolvine) Studi clinici prospettici randomizzati hanno dimostrato un effetto favorevole della assunzione orale di acidi grassi polinsaturi (omega-3) nei confronti dell'espressione dei marcatori dell'infiammazione a livello della superficie oculare e della sintomatologia avversa nei pazienti con disfunzione lacrimale. Studi su modelli animali con disfunzione lacrimale hanno confermato la capacità di preparati a base di omega-3 in colliri per uso topico di ridurre l'espressione delle cellule infiammatorie a livello della superficie oculare.

Terapie chirurgiche

Il volume lacrimale disponibile per la superficie oculare può essere aumentato attraverso l'inserzione nei puntini lacrimali palpebrali di piccoli tappi (in silicone od altri polimeri) che hanno la funzione di incrementare il volume lacrimale disponibile. Essi però riducono od annientano il turnover lacrimale, con conseguente stasi di lacrime potenzialmente tossiche, aumentando il rischio di fenomeni infiammatori a carico della superficie epiteliale. Mentre possono essere utili per tempi medio brevi in situazioni specifiche, il loro uso a lungo termine è in discussione. Esistono poi opzioni chirurgiche che sono solitamente riservate ai casi più gravi o resistenti e vanno dall'uso di collanti cianoacrilici per chiudere eventuali perforazioni corneali, a tarsorrafie più o meno estese secondo la gravità del caso, ad impianti sopra epiteliali di membrana amniotica, trapianti congiuntivali associati o meno alla trasposizione di dotti delle ghiandole salivari, o all'impianto di ghiandole salivari minori a livello congiuntivale.

La cura dell'ambiente e l'esposizione della superficie oculare

La superficie oculare è esposta per un notevole numero di ore ogni giorno all'aria e quindi nessun trattamento farmacologico potrà aspirare ad ottenere un risultato pieno senza la dovuta attenzione all'ambiente di vita e di lavoro del paziente affetto da sindrome dell'occhio secco. È importante, dunque, che il soggetto mantenga un adeguato numero di ore di sonno, ma bisogna consigliare di mantenere gli occhi chiusi per ulteriori periodi durante la giornata, anche brevi. Si spiegherà al paziente che dovrà evitare di esporre direttamente gli occhi a correnti d'aria come accade non solo in vicinanza di condizionatori d'aria e ventilatori, ma anche in caso di cammino veloce. È inoltre bene che l'aria mantenga un certo grado di umidità: è dunque utile evitare di stare troppo vicini a fuochi

liberi, caminetti e barbecue. Dannosa, infine, l'esposizione a tutti gli inquinanti indoor ed outdoor, a cominciare dal fumo di sigaretta attivo e passivo, fino alle esalazioni di solventi e vernici, zone esposte a eccessi di inquinamento atmosferico, ecc. Per raggiungere meglio questo obiettivo terapeutico, viene anche consigliato di indossare occhiali anche con lenti non correttive e magari dotati di alette e paratie superiori e laterali (si arriva fino all'impiego di occhialini "stagni" tipo nuoto) che isolano dall'ambiente esterno nocivo ed aiutano a mantenere un certo grado di umidità nel microclima antistante l'occhio. Lavorare a lungo al computer costituisce un ulteriore motivo di accentuazione dei disturbi da occhio secco perché obbliga a mantenere a lungo una posizione di sguardo orizzontale ed espone all'aria una maggiore superficie oculare, inoltre aggiunge alle tre classiche sincinesie tipiche della visione da vicino (accomodazione, convergenza e miosi) altri tre movimenti (depressione palpebrale e oculare, flessione del collo) che provocano la retrazione della palpebra superiore, la diminuzione dell'ammiccamento e quindi prolungano il tempo di esposizione della superficie oculare all'aria.

La cura delle palpebre La stasi del secreto delle ghiandole di Meibomio comporta un aumento dello stato infiammatorio ed una diminuita disponibilità di lipidi nel film lacrimale, con conseguente aumento dell'evaporazione. Per favorire la fluidità ed il drenaggio dei lipidi ghiandolari, sono utili la pulizia del bordo palpebrale e l'applicazione di caldo umido tramite impacchi eseguiti con garze imbevute di acqua calda sugli occhi chiusi accompagnata da un breve e delicato massaggio palpebrale effettuato attraverso le garze stesse. L'applicazione di una pomata a base di derivati della tetraciclina impedisce la proliferazione di *Staphylococcus aureus* le cui lipasi sono in grado di denaturare il secreto meibomiano inducendo fenomeni flogistici che, particolarmente durante la notte per l'assenza del turnover lacrimale, verranno trasferiti alla congiuntiva ed alle altre strutture della superficie oculare. La tetraciclina inoltre ha una attività antinfiammatoria e sulla fluidità dei lipidi.

Effetti negativi dei farmaci

Alcuni farmaci utilizzati per via sistemica, riportati nella Tabella4, possono influenzare in modo negativo la secrezione lacrimale e orale. Vanno ricordati inoltre i farmaci in grado di provocare un danno anatomico delle ghiandole lacrimali, tra cui tiabendazolo, chinidina, carbamazolo, FANS, penicilline e sulfamidici (in caso di gravi sindromi immuno-allergiche come la S. di Stevens Johnson e la S. di Lyell).

Tabella 4. Farmaci ed altre sostanze coinvolti nella riduzione della secrezione salivare e lacrimale	
EFFETTO SEVERO	EFFETTO MODERATO
- Atropina, farmaci anticolinergici (antiparkinsoniani, anti-istaminici) - Antidepressivi (triciclici e inibitori della monoamino ossidasi) - Neurolettici - Morfina, codeina, tramadolo - Tossina botulinica tipo A - Antiaritmici di classe IA (diisopiramide) - Isotretinoina - Farmaci psicotropi - Tabacco, ecstasy, cannabis, cocaina	- Beta bloccanti - Alfa bloccanti - Calcio antagonisti - Benzodiazepine - Inibitori della ricaptazione della serotonina - Anti-istaminici H1 - Diuretici - Alcuni farmaci anti-retrovirali

LO SPECIALISTA ODONTOIATRA E LA SINDROME DI SJÖGREN

La saliva è un liquido biologico prodotto dalle ghiandole salivari di fondamentale importanza per il mantenimento dell'omeostasi orale. Risulta implicata nelle prime fasi della digestione e garantisce protezione ai denti e ai tessuti molli grazie alle sue proprietà detergenti, lubrificanti e antimicrobiche, promuove la re-mineralizzazione dei denti e, infine, assiste durante la fonazione, la masticazione e la deglutizione. Quando la normale produzione di saliva risulta diminuita (iposcialia) o alterata, il soggetto colpito è predisposto ad un aumento della patologia orale: aumentata suscettibilità all'insorgenza di carie, gengiviti e candidosi orale, lesioni traumatiche sulle mucose e alitosi. A tutto ciò si affianca anche una compromissione delle funzioni gustative e digestive, della capacità di masticare, deglutire, parlare correttamente e portare protesi rimovibili. La xerostomia o bocca secca è presente in oltre l'85% dei pazienti con SS. I pazienti riferiscono difficoltà a deglutire il cibo secco, incapacità di parlare a lungo senza bere, cambiamenti del gusto, sensazione di bruciore in bocca, aumento delle carie dentali e problemi nel portare le protesi. La quantificazione della produzione di saliva da parte del paziente può essere effettuata attraverso varie tecniche di raccolta, di cui la più usata è la tecnica dello sputo. Un adulto sano produce mediamente da 500 a 800 ml di saliva al giorno,

con un flow rate medio di 0,1 ml/min durante le ore di sonno, e di 0,3-0,5 ml/min durante le ore di veglia, che può arrivare sotto stimolazione a 4 ml/min, ad esempio durante la masticazione. Generalmente perché all'iposcialia si associno i segni della xerostomia è necessario che il flusso salivare si riduca a meno del 50% del normale. Un flusso salivare basale diurno inferiore a 0,1 ml/min o stimolato (tempo di raccolta consigliato 5 minuti, con succo di limone instillato ripetutamente sul dorso linguale a distanza di meno di un minuto, oppure con gomme da masticare senza zucchero) inferiore a 1,0 ml/min, indica una riduzione del flusso sotto la soglia di rischio per la patologia cariosa. Qualora l'odontoiatra compri un effettivo quadro di iposcialia, deve porre diagnosi differenziale con altre cause di diminuzione del flusso salivare. Esiste infatti una serie di farmaci la cui assunzione è in grado di dare una diminuzione del flusso salivare come già scritto in precedenza. La secchezza della bocca può anche essere causata da consumo di droghe o da trattamenti radioterapici della testa e del collo. In caso di SS non solo decresce il flusso salivare, ma si assiste anche ad una modificazione nella sua composizione. Questo espone i malati di SS ad un rischio più elevato di contrarre infezioni opportunistiche delle mucose orali (per esempio candidosi, che peggiora il bruciore orale) e di sviluppare carie o a recidive di carie a livello d'otturazioni e di margini protesici. La carie è una patologia multifattoriale a carattere infettivo alla cui insorgenza concorrono da un lato un aumento sulle superfici dentali della presenza di batteri cariogeni a discapito delle altre specie saprofite associato alla disponibilità prolungata nel tempo di carboidrati fermentabili introdotti con la dieta, di cui necessitano per vivere e riprodursi, e dal cui metabolismo originano acidi deboli. La saliva si oppone al processo cariogeno in maniera meccanica, chimica, essendo in grado di tamponare gli acidi e riportare il pH della superficie dentale oltre la soglia di rischio, e remineralizzante, reintegrando i sali persi dai tessuti. Se però nel cavo orale sono introdotti con elevata frequenza cibi ricchi di carboidrati fermentabili, la somma dei tempi sotto la soglia di rischio aumenterà e aumenterà la demineralizzazione. Nella SS viene a mancare l'azione antagonizzante il processo carioso che svolge invece nei soggetti normali la saliva; pertanto, in questi malati si presenterà un'incidenza molto più elevata e una distribuzione caratteristica delle carie, che interesseranno soprattutto il colletto dei denti e le superfici vestibolari e i bordi incisali. Dunque, questi malati presentano un maggior numero di denti cariati, otturati o ricostruiti, e un numero di denti mancanti tre volte maggiore rispetto agli individui sani, nonostante si rechino dal dentista con maggior frequenza per le visite 34 odontoiatriche di controllo, usino dentifrici al fluoro e dimostrino una maggiore attenzione all'igiene orale domiciliare. L'esame di tutta la cavità orale dovrebbe essere eseguito almeno ogni 6 mesi nei pazienti con SS. La mucosa orale può apparire eritematosa, con aree del dorso linguale atrofiche. Il rossore può essere dovuto ad una candidosi eritematosa per una proliferazione di *Candida albicans*. Le chiazze eritematose comunemente interessano il palato duro e molle e la superficie dorsale della

lingua. Saltuariamente si può avere una candidosi pseudomembranosa, che si presenta come una placca bianca rimovibile che può instaurarsi su qualsiasi superficie della mucosa. Può manifestarsi in questi pazienti la cheilite angolare, in forma di fissurazioni alle commessure associata o meno alla candidosi intra-orale, essendo comunemente causata da *Candida albicans*, ma anche da *Staphylococcus aureus*. Infine, nel 25-65% delle persone si associano inoltre tumefazioni delle ghiandole parotidi o sottomandibolari, monolaterali o bilaterali per le quali si impone talora la diagnosi differenziale con un linfoma. L'aumento bilaterale delle dimensioni della ghiandola parotide può essere acuto o cronico. Se è acuto generalmente è dovuto alla ostruzione per tappi di muco ed è associato a dolore. A volte è indicato eliminare il muco tramite endoscopia, e nei casi in cui si sviluppasse una sovra-infezione batterica con comparsa di una secrezione purulenta a livello dell'ostio del dotto di Stenone, si renderà necessario un trattamento antibiotico appropriato principalmente contro i cocchi Gram positivi. L'infiammazione ghiandolare cronica, invece, può colpire le ghiandole parotidi e/o sottomandibolari, che si presentano dolorose al tatto senza però fuoriuscita di pus dal dotto. Molto utile in questi casi è lo studio ecografico delle ghiandole salivari. L'ecografia rappresenta, per la sua non invasività e ottima accettabilità da parte del paziente, la metodica di più frequente utilizzo. Consente una dettagliata valutazione morfologica delle ghiandole salivari maggiori; le ghiandole minori non sono invece esplorabili ecograficamente. Le ghiandole salivari 35 maggiori appaiono costituite da echi fini e omogenei, simili a quelli osservabili all'esame ecografico della tiroide; la parotide, tuttavia, rispetto a quest'ultima, mostra maggior assorbimento acustico, ciò rende difficoltosa la visualizzazione delle porzioni più profonde. Le principali alterazioni ecostrutturali evidenziabili all'ecografia in corso di SS sono rappresentate da: riduzione del volume ghiandolare o suo incremento in presenza di flogosi acuta, disomogeneità dell'ecostruttura parenchimale, presenza di aree ipoecogene di dimensioni variabili, multiple formazioni cistiche, calcificazioni e la presenza di linfonodi peri o intraghiandolari. La disomogeneità parenchimale con multiple aree ipoecogene circoscritte o confluenti rappresenta l'aspetto ecografico più tipico in corso di SS mentre multiple bande iperecogene sono invece evidenziabili nelle fasi più tardive di malattia e sono espressione di un grave sovvertimento della struttura ghiandolare con sostituzione di tessuto fibroso connettivale. L'ecografia consente, applicando degli score specifici, di effettuare un'analisi semiquantitativa del grado di interessamento del parenchima ghiandolare attribuendo un punteggio da 0 a 4 in base alla severità delle alterazioni strutturali della ghiandola, all'entità del volume della ghiandola ed al numero ed aspetto delle aree ipoecogene. Tale approccio ha dimostrato, nei diversi studi, una buona sensibilità ed un'ottima specificità nel differenziare i pazienti con SS dai controlli sani.

Terapia della secchezza orale

I cardini del trattamento della xerostomia sono rappresentati da norme igieniche, dietetiche e comportamentali e dall'utilizzo di sostituti salivari. I pazienti devono essere istruiti sull'importanza di una rigorosa igiene orale e di frequenti visite odontoiatriche di controllo. Per alleviare la sintomatologia, devono essere frequenti nell'arco della giornata le assunzioni di liquidi o più semplicemente degli sciacqui con acqua, e in quei pazienti con secchezza orale moderata possono portare ulteriori benefici le gomme da masticare prive di zucchero e, ovviamente, i sostituti salivari. Devono essere evitati i fattori irritanti e aggravanti la secchezza orale come il fumo, l'alcol, i cibi secchi o piccanti, gli ambienti secchi e i farmaci potenzialmente in grado di peggiorare la secchezza, di cui è consigliabile ridurre la dose qualora non sostituibili. Per i pazienti con funzione residua delle ghiandole salivari il trattamento di scelta è rappresentato dai secretagoghi come la pilocarpina e la cevimelina. Queste opzioni terapeutiche possono essere altresì utili per la cheratocongiuntivite secca. Inoltre, possono essere presi in considerazione farmaci mucolitici come N-acetilcisteina o la Bromexina al fine di ridurre la sintomatologia soggettiva di secchezza orale; tali farmaci non inducono, tuttavia, un aumento della secrezione salivare. Infine, è raccomandata quando necessario l'assunzione di agenti antifungini per la candidiasi e la cheilite angolare.

LO SPECIALISTA DERMATOLOGO NELLA SINDROME DI SJÖGREN

La cute viene interessata in corso di SS relativamente di frequente. Le manifestazioni cutanee hanno una prevalenza di circa il 40% e possono essere legate alla secchezza cutanea (xerosi) o a lesioni di tipo vasculitico. Il loro corretto inquadramento clinico è fondamentale per formulare una diagnosi precoce, poiché possono essere annoverate tra i sintomi d'esordio della malattia. La secchezza cutanea rappresenta la manifestazione cutanea più caratteristica in corso di malattia con una prevalenza del 32-67%. Sebbene la patogenesi non sia stata ancora completamente chiarita, la xerosi cutanea sembrerebbe essere legata al coinvolgimento delle ghiandole sudoripare che fisiologicamente affiancano le sebacee nella lubrificazione della pelle. Si manifesta tipicamente a livello degli arti e del dorso e si associa frequentemente a prurito e lesioni da grattamento, che possono esitare in discromie cutanee e fenomeni di lichenificazione (indurimento della cute). La terapia si basa sull'utilizzo di creme idratanti. Le altre manifestazioni cutanee descritte in corso di SS comprendono, in ordine di frequenza, la porpora (palpabile e non palpabile), l'orticaria vasculitica e, meno comunemente, l'eritema nodoso). Le lesioni purpuriche si manifestano tipicamente a carico dell'estremità inferiori e dal punto di vista istologico possono essere legate ad una vasculite leucocitoclastica con infiltrati neutrofilici o ad una vasculopatia infiammatoria monocitaria. La porpora è considerata una delle manifestazioni più strettamente associate all'attivazione B linfocitaria in corso di malattia e, insieme alla tumefazione delle ghiandole salivari maggiori, alla riduzione del

C4 e alla positività delle crioglobuline, è associata ad un aumento del rischio linfoproliferativo. L'orticaria vasculite è anch'essa relativamente comune e può associarsi a positività degli anticorpi anti-C1q. Entrambe le forme, sia la porpora che l'orticaria, rispondono alla terapia steroidea e a farmaci immunosoppressori tradizionali come idrossiclorochina, azatioprina e methotrexate. Infine, sono state descritte lesioni cutanee di natura non vasculitica, quali ad esempio manifestazioni da fotosensibilità come il lupus cutaneo subacuto in soggetti anti-Ro/SS-A positivi, livi edo reticularis, alopecia, glossite angolare e dermatite palpebrale. Quest'ultima sembra poter essere ricondotta allo strofinamento delle palpebre favorito dalla secchezza. Raro nei soggetti caucasici ma più comune nei soggetti asiatici è l'eritema anulare, caratterizzato dalla presenza di lesioni infiltrate e indurite non desquamanti né atrofiche. La diagnosi dell'impegno cutaneo è prevalentemente clinica mentre il supporto istologico può rendersi necessario solo in alcuni casi selezionati, in particolare in pazienti con manifestazioni vasculitiche.

LO SPECIALISTA GINECOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN

Le manifestazioni ginecologiche sono estremamente frequenti nelle donne affette dalla SS e, per la loro valutazione e trattamento, è opportuno che sia coinvolto lo specialista ginecologo. È dunque indispensabile una valutazione ginecologica quando si presentino le circostanze di seguito indicate.

1 Secchezza vulvo-vaginale e dispareunia La SS causa secchezza per la mancata o ridotta secrezione da parte delle ghiandole deputate alla lubrificazione naturale di vulva e vagina, e si manifesta prevalentemente con sensazione di bruciore e prurito dell'area genitale. L'associazione della SS con l'assenza di lubrificazione vaginale in pre- e in post-menopausa è un aspetto ancora poco indagato, nonostante il forte impatto che il fenomeno determina sul discomfort della paziente e sulla qualità della sua vita sessuale ed emotiva. La diminuita produzione di secrezioni può portare a comparsa di dolore durante i rapporti sessuali: riscontrabili in oltre il 60% dei casi e in misura maggiore che nelle donne sane di pari età. La dispareunia cronica da assenza di lubrificazione è stata da alcuni ritenuta un sintomo "sentinella", in quanto può precedere i sintomi orali ed oculari della SS. In presenza di una paziente che manifesti tali problematiche, in prima istanza è consigliabile un attento counseling sessuologico volto ad acquisirne la fiducia; successivamente si può procedere alla somministrazione del McCoy Female Sexuality Questionnaire, per riuscire ad ottenere una quantificazione del problema. La naturale lubrificazione di vulva e vagina non soltanto consente lo svolgimento di una soddisfacente vita sessuale, ma aiuta anche a proteggere da infezioni fungine e batteriche. Per tale motivo, nelle pazienti affette da SS è presente un'aumentata suscettibilità a vaginiti; l'esecuzione del tampone vaginale risulterà utile nelle forme ricorrenti, al fine di identificare il microrganismo patogeno responsabile di tali manifestazioni cliniche. Non esistono studi che dimostrino l'efficacia di

cure specifiche per la secchezza vaginale nella SS. Alcune norme generali nello stile di vita possono essere consigliate per ridurre l'intensità dei sintomi e/ o il loro peggioramento. Per quanto riguarda l'alimentazione, si consiglia di evitare le diete drastiche e mantenere un alto apporto di liquidi. Occorre evitare, se possibile, i farmaci diuretici, gli anticolinergici (usati in campo oculistico per dilatare la pupilla, in campo anestesilogico e in forma inalatoria nel trattamento della bronchite cronica) perché inibiscono le secrezioni e la sudorazione, e la clonidina, un antiipertensivo che induce secchezza cutanea e mucosale. È consigliabile fare docce o bagni caldi frequenti per umidificare la vulva ed usare detersivi delicati, evitando ammorbidenti per lavare gli indumenti intimi. È necessario impiegare prodotti per l'igiene intima specifici, con ingredienti a pH fisiologico o con un adeguato apporto lipidico, in grado di ripristinare l'equilibrio idrolipidico alterato. Poiché la pelle della vulva è facilmente irritabile, le creme o gli oli utilizzati devono contenere ingredienti ipoallergenici ed essere preferibilmente privi di profumo. Non è consigliabile l'impiego di lavande vaginali o saponi aggressivi perché determinano una detersione eccessiva. I pantaloni attillati andrebbero evitati perché non consentono un'adeguata traspirazione cutanea. Per facilitare i rapporti sessuali possono essere impiegati lubrificanti vaginali, che dovrebbero essere usati solo a questo scopo, poiché non comportano un'umidificazione. I lubrificanti, agenti protettivi su base acquosa, sono un presidio che fornisce soltanto un sollievo temporaneo dai sintomi cui spesso segue uno stato di irritazione vaginale. I lubrificanti a base oleosa intrappolano l'umidità, possono causare ferite e rendere difficoltoso il naturale processo di pulizia della vagina, pertanto devono essere evitati. Gli idratanti vaginali in forma di gel o di ovuli sono polimeri complessi idrofilici e insolubili. Essi sono bioadesivi, dal momento che aderiscono alla mucina e alle cellule epiteliali della parete vaginale trattenendo acqua. In questo modo i liquidi vengono attirati nei tessuti secchi. L'efficacia sui sintomi vaginali è più bassa rispetto a quella della terapia topica estrogenica negli studi controllati pubblicati fino ad ora. È opportuno che questi prodotti idratanti contengano sostanze naturali che hanno un effetto emolliente e calmante come la Camomilla, la Malva, la Calendula, l'Aloe. L'acido ialuronico, polisaccaride della famiglia dei glicosaminoglicani in grado di trattenere grandi quantità d'acqua mantenendo l'elasto-viscosità e il trasporto di acqua nei tessuti, nella formulazione in gel migliora la idratazione e la elasticità vaginale con effetto sovrapponibile alle creme vaginali contenenti estriolo. Per via orale può essere utile un complemento alimentare particolarmente ricco in acidi grassi essenziali omega 3, omega 6 e omega 7 oltre che di sostanze antiossidanti (vitamina E, carotenoidi). La loro assunzione può migliorare l'idratazione della pelle e delle mucose. Se la secchezza vaginale è accentuata dalla carenza estrogenica menopausale, la terapia estrogenica vaginale migliora i sintomi poiché l'assorbimento è più veloce attraverso il tessuto vaginale atrofico e assottigliato che attraverso un epitelio ben estrogenizzato. La terapia estrogenica locale è generalmente ben tollerata, aiuta la vagina a

ricquistare l'ottimale lubrificazione, normalizza l'epitelio uretro-vescicale e l'ecosistema vaginale riducendo il rischio di vaginiti ed è priva degli effetti collaterali della terapia sistemica. Può essere somministrata sotto forma di compresse, ovuli, creme o di anello vaginale ed è disponibile sotto forma di estrogeni coniugati equini, estradiolo, estriolo o estrone. E' consigliabile prescriverla secondo le linee guida della International Menopause Society del 2010. Alcuni dati della letteratura hanno dimostrato un effetto benefico urogenitale delle preparazioni fitoestrogeniche, come gli isoflavoni della soia e del trifoglio rosso sull'atrofia vaginale e sulla secchezza).

Afezioni del territorio perineale Le malattie autoimmuni come la SS, anche se ben controllate da un punto di vista terapeutico, possono essere considerate come fattori predisponenti allo sviluppo di ascessi e fistole perianali e perineali. E' stata infatti riportata una maggiore incidenza d'insorgenza di fistole perianali e vagino-perineali, secondarie ad ascessi, nelle pazienti affette da SS. Per questa ragione, è indispensabile sottoporre la paziente ad una accurata visita ginecologica con ispezione vaginale completata da esplorazione rettale. Contestualmente alla visita è inoltre importante eseguire un tampone vaginale con l'obiettivo di ricercare la presenza di patogeni non tipici della flora batterica vaginale autoctona eventualmente traslocati mediante il tragitto fistoloso. Per una valutazione completa è opportuno procedere all'esecuzione di un Pap-Test.

Disfunzione ovarica Le donne affette da SS manifestano, con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione generale, episodi di amenorrea o, al contrario, di meno-metrorragia. In presenza di tali manifestazioni è indicato uno studio ecografico degli organi genitali interni al fine di identificare eventuali disfunzioni ovariche.

Conclusioni I disturbi genitali secondari alla SS possono alterare fortemente la qualità di vita femminile sia a livello fisico che psicologico poiché alterano la sessualità. Tuttavia l'osservazione di alcune norme comportamentali e l'impiego di sostanze locali adeguate può alleviare i sintomi e contribuire efficacemente a ridurre i disagi. E' importante trattare alcune patologie quali i disordini metabolici o vascolari e correggere il deficit ormonale menopausale poiché, spesso tali condizioni, se associate, possono aggravare i disturbi secondari alla malattia di base. In presenza di sintomi riferibili all'area genitale (bruciore o secchezza vaginale, dispareunia, infezioni ricorrenti, alterazioni del ciclo, sintomi dell'area perineale) una paziente affetta da SS necessiterà di: - Visita ginecologica (eventuale counseling sessuologico) - Se richiesti: • Pap test • Tampone vaginale • Ecografia pelvica

SINDROME DI SJÖGREN E GRAVIDANZA La SS è una patologia sistemica autoimmune che, come già scritto nel capitolo introduttivo, presenta un picco d'incidenza tra la V e la VI decade di vita, sebbene possa manifestarsi a qualunque età. Interessa con netta prevalenza le donne, come dimostrato dagli studi presenti attualmente in letteratura in cui il rapporto tra sesso femminile e maschile varia da 20:1 a 9:1. E' a partire da questi dati epidemiologici che sorge un particolare

interesse sull'impatto della patologia sull'outcome gravidico, soprattutto ai giorni d'oggi in cui l'età media alla prima gravidanza risulta essere maggiore rispetto al passato. Secondo le attuali conoscenze, le pazienti affette da SS non sembrerebbero avere un ridotto tasso di fertilità o un minor numero di gravidanze pro-capite. Dati discordanti sono invece presenti in letteratura circa l'incidenza di aborti spontanei; gli studi meno recenti mostrano un maggior tasso di aborti spontanei indipendentemente dalla presenza di anticorpi anti-fosfolipidi o antiSSA/SSB. Tuttavia, va sottolineato che sono state incluse anche gravidanze antecedenti la diagnosi. Contrariamente, degli studi caso-controllo più recenti 2 su 3 concludono per un tasso di aborti spontanei sovrapponibile alla popolazione di controllo. E' però emerso un minor peso medio alla nascita rispetto ai neonati di madri sane, per cui è ipotizzabile una ridotta crescita intrauterina per motivi fisiopatologici non noti al momento. Un ulteriore aspetto della maternità in senso più ampio è l'allattamento, secondo l'unico studio che ha indagato questo aspetto, non sembra esservi una differenza tra le donne con SS e quelle sane e non vi sono motivi per sconsigliarlo. Nonostante vi siano dati incoraggianti sulle gravidanze in corso di SS, è necessario prestare attenzione nelle donne esprimenti anticorpi anti-SSA/Ro e/o anti-SSB/La, i cui figli possono essere affetti da lupus neonatale. Tale patologia è legata al passaggio passivo transplacentare degli autoanticorpi materni anti-SSA/Ro e/o anti-SSB/La. Clinicamente può presentarsi con diverse manifestazioni nel nascituro quali: rash cutaneo, citopenia, alterazioni epatiche e cardiache (blocco cardiaco congenito completo o incompleto, miocardiopatia). Alcune manifestazioni risultano reversibili e regrediscono dopo circa 8 mesi dalla nascita con la clearance degli anticorpi materni. La complicanza più temibile e potenzialmente irreversibile è quella cardiologica, essendo associata ad una significativa mortalità in epoca fetale e neonatale. Si ipotizza che gli autoanticorpi alterino il normale sviluppo cardiologico danneggiando il tessuto di conduzione fetale e inducendo infiammazione, calcificazione e fibrosi che può esitare in un blocco della conduzione a livello del nodo atrioventricolare in un cuore di per sé strutturalmente sano (9). Non esistono allo stato attuale sicure terapie per la regressione di un blocco cardiaco completo congenito, per quanto emergano alcune evidenze nel trattamento delle forme incomplete. I corticosteroidi fluorinati (desametasone, betametasone) assunti in gravidanza hanno mostrato alcuni benefici (riduzione del versamento pleurico o ascitico o idrope fetale, possibilità di regressione di blocchi cardiaci di basso grado) senza però efficacia sul blocco cardiaco congenito completo. Un ulteriore approccio terapeutico è stato l'utilizzo di immunoglobuline umane endovenose, il cui razionale si basa sulla loro capacità di aumentare il catabolismo di anticorpi materni e di ridurre il trasporto transplacentare. Tuttavia, tale approccio non è stato associato ad una prevenzione del blocco cardiaco congenito, sebbene abbia mostrato un'efficacia nel trattamento pre- e post-natale della miocardiopatia da lupus neonatale. Dal punto di vista teorico, anche la plasmaferesi potrebbe essere d'aiuto in caso

di manifestazioni cardiologiche fetali, ma la sua efficacia non è sostenuta al momento sottoposta da studi controllati. La somministrazione di beta adrenergici in gravidanza è stata altresì proposta per consentire un aumento della frequenza cardiaca fetale ma l'efficacia sulla mortalità è ancora oggetto di dibattito. E' stato stimato che una paziente con anti-SSA/Ro in assenza di precedenti figli affetti da lupus neonatale abbia un rischio di avere un figlio affetto da blocco cardiaco congenito del 2%; se la paziente ha sia anti-SSA/Ro che SSB/La il rischio aumenta al 5%. Una donna con un figlio affetto da lupus neonatale ha un rischio di blocco cardiaco congenito nel secondo nascituro di circa il 20%. Da studi retrospettivi, è emerso che l'idrossiclorochina potrebbe prevenire la ricorrenza di blocco cardiaco congenito in famiglie con un precedente figlio affetto ed è al momento in corso un trial prospettico per accertare questa relazione. Poiché nella maggior parte dei casi l'interessamento cardiaco in corso di LES neonatale avviene prima delle 24 settimane di gestazione, ne consegue che è raccomandato un monitoraggio settimanale con ecocardiogramma fetale tra la 16^a e la 24^a settimana di gestazione in donne antiSSA/SSB positive, successivamente la frequenza dei controlli potrà essere ridotta. Questo monitoraggio consente di diagnosticare precocemente prolungamenti patologici dell'intervallo PR o alterazioni del miocardio, segni di danno potenzialmente reversibili. Opportuna, infine, una valutazione cardiologica del neonato.

LO SPECIALISTA GASTROENTEROLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN

La SS può coinvolgere l'apparato gastrointestinale a più livelli. Non soltanto la secrezione salivare può essere compromessa ma anche quelle dell'esofago, stomaco, intestino, fegato e pancreas. La riduzione della quantità di saliva determina difficoltà alla masticazione e alla deglutizione e può favorire la formazione di un bolo alimentare di composizione alterata, che contribuisce allo sviluppo di sintomi a carico di altri tratti gastrointestinali. Il coinvolgimento dell'esofago si manifesta per lo più come disfagia che, sebbene possa derivare da un'alterata produzione di saliva e quindi dalla formazione di un bolo che transita con difficoltà nell'esofago, sembra essere dovuta anche alla presenza di alterazioni motorie o di membrane esofagee, spesso descritte nei pazienti con SS. Il coinvolgimento dello stomaco può manifestarsi come dispepsia, anch'essa in parte attribuibile all'alterata composizione del bolo. Numerose osservazioni indicano che i pazienti con SS possono essere affetti da gastrite cronica atrofica con una ridotta produzione di acido. In alcuni casi è stata descritta la presenza di anticorpi anticellule parietali, e, più raramente, di anemia perniciosa. Per quanto riguarda il coinvolgimento del fegato, gli esami di funzionalità epatica possono risultare alterati in un'alta percentuale di pazienti ma le alterazioni sono comunemente di lieve entità. Non rara è l'associazione con la cirrosi biliare primitiva, l'epatite autoimmune e la steatosi epatica non alcolica. Il coinvolgimento del pancreas è raro e si esprime con la presenza di pancreatite cronica subclinica.

La riduzione dei fluidi gastrointestinali e l'alterata composizione del contenuto intestinale possono causare stipsi. Nella maggior parte dei casi i disturbi possono essere risolti con trattamenti dietetici atti ad aumentare la fluidità del bolo alimentare (cibi morbidi e liquidi) e a evitare alimenti piccanti oppure particolarmente caldi o freddi. In letteratura sono infine descritti casi di associazione con la malattia celiaca e le malattie infiammatorie intestinali. Sebbene nella maggior parte dei casi le manifestazioni gastrointestinali non siano severe, è talora necessario l'intervento dello specialista e possono rendersi necessari accertamenti diagnostici specifici (Rx esofagogramma, EGDS, funzionalità epatica e pancreatica).

LO SPECIALISTA ENDOCRINOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN

La SS si associa significativamente ad un aumentato rischio per lo sviluppo di malattie endocrine autoimmuni, quali le malattie tiroidee autoimmuni, il diabete mellito di tipo 1 (DMT1) ed il morbo di Addison autoimmune (MAA). La comparsa di autoanticorpi circolanti specifici per autoantigeni tiroidei, surrenalici o insulari permette di identificare soggetti con un processo autoimmune endocrino organo-specifico, su cui effettuare specifiche indagini ormonali e/o biochimiche. La tiroidite cronica autoimmune è una componente della sindrome poliendocrina autoimmune di tipo II, caratterizzata dalla coesistenza con il MAA. La coesistenza di patologie tiroidee autoimmuni con altre malattie autoimmuni diverse dal MAA, fra cui anche la SS, è stata definita da alcuni autori sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 3. Il DMT1 ed il MAA condividono un background genetico comune con la SS e con le tiroiditi croniche autoimmuni, ed il rischio per lo sviluppo di queste malattie (per quanto significativamente minore rispetto a quello delle patologie tiroidee) è incrementato nei pazienti con SS rispetto alla popolazione generale. La determinazione di anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO), anticorpi anti-21-idrossilasi (21OHAb) ed anticorpi anti-GAD65 (GADA) permette di documentare, se positivi, un processo autoimmune organo-specifico e di identificare soggetti ad aumentato rischio per lo sviluppo di ipo-ipertiroidismo, MAA o DMT1 rispettivamente, ma non permette di escludere la possibilità di sviluppo futuro di tali patologie in caso di negatività. La determinazione degli anti-TPO può essere effettuata per documentare un'eventuale tiroidite cronica, ogni 5 anni in caso di loro negatività, mentre non vi è indicazione ad effettuare periodici controlli in caso di positività di questi autoanticorpi. In donne con SS in età fertile, senza precedente storia di patologia tiroidea, la ricerca degli antiTPO dovrebbe essere effettuata in caso di gravidanza (o nel caso in cui una gravidanza venga programmata a breve), visto l'aumentato rischio per abortività e malformazioni fetali in presenza di tiroidite cronica ed ipotiroidismo non corretto. Non esistono invece linee guida sull'utilizzazione di autoanticorpi anti-surrene o anti-insula pancreatica per identificare soggetti a rischio per lo sviluppo di MAA o DMT1 nella routinaria pratica

clinica. Vista l'associazione tra SS e patologie tiroidee autoimmuni, un'ecografia tiroidea è consigliata all'inizio del follow-up per documentare/escludere segni di tiroidite cronica autoimmune ed in ogni caso in cui venga documentata per la prima volta una positività per anti-TPO o un'alterazione ormonale tiroidea. Non vi è indicazione a programmare periodici controlli ecografici tiroidei in caso di una prima ecografia nei limiti di norma, in assenza di anti-TPO e in presenza di normale funzione tiroidea. La determinazione di TSH e FT4 dovrebbe essere effettuata: - ogni 6-12 mesi in soggetti positivi per anti-TPO o con segni ecografici di tiroidite cronica, per escludere la comparsa di un ipotiroidismo o di una tireotossicosi clinica o subclinica; - in ogni paziente con SS con sintomi o segni clinici di sospetto ipotiroidismo o tireotossicosi; - in ogni donna con SS che programmi una gravidanza, o in caso di documentata gravidanza. La determinazione di FT3 e degli anticorpi anti-recettore del TSH dovrebbe essere riservata ai casi con documentato o sospetto ipertiroidismo, in aggiunta alla determinazione di anti-TPO e all'effettuazione dell'ecografia tiroidea. Una consulenza endocrinologica è necessaria in tutti i casi con documentati segni ormonali di ipotiroidismo o tireotossicosi, anche subclinici, per la corretta definizione diagnostica e la terapia del caso. Inoltre, una consulenza endocrinologica dovrebbe essere richiesta per ogni donna con 55 malattia tiroidea autoimmune che stia programmando una gravidanza o che presenti una gravidanza accertata, indipendentemente dallo stato ormonale e dalla terapia in atto. Non vi è indicazione ad effettuare routinariamente la determinazione di ACTH, cortisolo o di altri ormoni in assenza di specifici segni o sintomi di patologia endocrina quali astenia, melanodermia. In caso di positività per 21OHAb è necessario richiedere una consulenza endocrinologica per la corretta definizione del grado di disfunzione surrenalica e per l'eventuale terapia del caso. A causa del basso valore predittivo degli autoanticorpi anti-insula pancreatica per lo sviluppo di DMT1, è consigliabile effettuare periodiche determinazioni della glicemia basale (ed eventualmente anche il carico orale di glucosio e la determinazione dell'HbA1c, in caso di una glicemia basale nel range della ridotta tolleranza ai carboidrati), come parte di indagini ematobiochimiche di routine, per identificare soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati o con diabete mellito.

LO SPECIALISTA CARDIOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN

Nei pazienti affetti da SS è importante considerare il profilo di rischio cardiovascolare (1). Negli ultimi anni è emerso, infatti, che pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche ed autoimmuni sistemiche possono avere un rischio aumentato di eventi cardiovascolari rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso non affetta da tali patologie, in particolare d'infarto del miocardio ed eventi cerebrovascolari. Tale problematica assume ancora maggiore rilevanza se si considera che i suddetti eventi possono verificarsi in questi pazienti anche in giovane età, esercitando quindi un

impatto rilevante sulla comorbidità cardiovascolare a lungo termine. Un ulteriore fattore da considerare è che, nei pazienti affetti da tali patologie, è stata riscontrata una più alta prevalenza di fattori di rischio tradizionali, quali l'ipertensione e la dislipidemia. Tali fattori di rischio, peraltro, sono spesso non diagnosticati o non adeguatamente trattati in quanto al momento attuale mancano delle linee guida validate sul corretto approccio diagnostico e terapeutico della comorbidità cardiovascolare nei pazienti affetti da patologie autoimmuni sistemiche. Analogamente a quanto ampiamente evidenziato in pazienti affetti da artrite reumatoide o lupus eritematoso sistemico, anche donne di età media affette da SS sembrano avere una maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare rispetto a donne sane di pari età. In particolare, è stato dimostrato un aumento significativo della prevalenza d'ipertensione arteriosa ed ipercolesterolemia, a fronte di una minore prevalenza di obesità, diabete mellito ed abitudine al fumo di sigaretta (1). La dimostrazione dell'aumentata prevalenza d'ipertensione arteriosa ha ulteriore rilevanza prognostica, in quanto evidenziata in una popolazione di pazienti non sottoposti a terapie immunosoppressive croniche potenzialmente associate a maggior rischio d'indurre elevati valori pressori. Ciò suggerisce pertanto la necessità di effettuare un monitoraggio costante dei valori pressori e della colesterolemia nei soggetti affetti da SS, allo scopo d'instaurare precocemente i più adeguati presidi terapeutici volti a ridurre il rischio di eventi cardiovascolari a lungo termine. Nei pazienti affetti da SS è stato inoltre evidenziato un aumentato rischio di aterosclerosi accelerata della parete carotidea e femorale (2,3). Tale danno aterosclerotico precoce della parete vasale si manifesta in questi pazienti sia come una disfunzione endoteliale, condizione per cui le cellule dello strato interno della parete vasale non sono più in grado di rispondere fisiologicamente a variazioni dell'equilibrio del vaso, sia come una aumentata rigidità della parete aortica che, infine, come un aumentato spessore della parete delle arterie carotidi e femorali, espressione di un danno organico, in genere irreversibile, della parete stessa. Al momento attuale non esiste una evidenza definitiva che supporti la necessità di effettuare esami strumentali, quali l'eco-doppler carotideo e/o femorale o la valutazione della rigidità della parete aortica, come screening del danno aterosclerotico precoce della parete vasale. Tuttavia, è stato dimostrato che i pazienti caratterizzati da particolari elementi clinici e/o parametri laboratoristici tipici della patologia potrebbero essere più a rischio di sviluppare aterosclerosi accelerata ed eventi cardiovascolari maggiori. In considerazione di ciò, si potrebbe raccomandare l'esecuzione di accertamenti strumentali volti a valutare una condizione di aterosclerosi subclinica nei pazienti con i seguenti elementi: - lunga durata di malattia - interessamento infiammatorio delle articolazioni - tumefazioni ricorrenti della ghiandola parotide - presenza di fenomeno di Raynaud - leucopenia - presenza degli anticorpi anti-SSA ed anti-SSB

LO SPECIALISTA NEFROLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN

Le manifestazioni renali della SS colpiscono dal 4,2 al 67 % dei pazienti, a seconda dei criteri diagnostici adottati (1-7) e possono coinvolgere ogni parte del nefrone. Dal punto di vista patogenetico, infatti, il coinvolgimento renale può interessare sia il distretto tubulo-interstiziale (6-33% dei casi) sia glomerulare (3-23% dei casi), con meccanismi differenti e possibile progressione fino a quadri di completa perdita funzionale dell'organo. Questa condizione, nota come ESRD (end stage renal disease), è caratterizzata dal progressivo ed irreversibile deterioramento della funzione renale che richiede nelle fasi precoci una terapia dietetica e farmacologica (terapia conservativa) e nelle fasi avanzate un trattamento sostitutivo rappresentato dalla dialisi (emo- e peritoneo-dialisi) o dal trapianto renale.

14.1 Nefriti tubulo-interstiziali Le nefriti tubulo-interstiziali sono le forme più precoci e possono manifestarsi con (1-7): - acidosi tubulare prossimale; - acidosi tubulare distale, caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-anidrasi carbonica, potenzialmente letale (paralisi ipokaliemica); - nefrocalcinosi; - diabete insipido nefrogenico; - sindrome di Fanconi. Dal punto di vista patogenetico il danno organico tubulare rispecchia il quadro di "epitelite autoimmune" con infiltrazione linfocitaria descritto a livello delle ghiandole salivari ed esocrine. La presenza del suddetto infiltrato nell'interstizio renale è responsabile della progressiva deposizione della matrice extracellulare e dell'atrofia cellulare che nel tempo possono indurre danno renale cronico.

14.2 Glomerulopatie SS-associate Le forme glomerulari sono meno frequenti, più tardive e possono manifestarsi con (1-7): - glomerulonefrite membranoproliferativa crioglobulinemica; - nefropatia da IgA; - glomerulonefrite membranosa; - glomerulo sclerosi focale segmentale; - malattia a lesioni minime; - amiloidosi secondaria; - vasculite p-ANCA associata. Dal punto di vista patogenetico il danno glomerulare è causato nella maggioranza dei casi dalla formazione di immunocomplessi e conseguente attivazione del complemento (riduzione di C3 e C4 a livello ematico). Tali forme si associano ad un maggior rischio di linfoma e ad una maggiore mortalità (3).

14.3 Clinica e diagnosi I pazienti con coinvolgimento renale presentano in quasi il 90% dei casi positività alla ricerca degli anticorpi ANA e positività degli anticorpi anti-Ro/SSA o anti-La/SSB (8). Nella maggior parte dei casi le manifestazioni renali possono essere sfumate e asintomatiche. Infatti, in un gran numero di pazienti, l'iniziale coinvolgimento renale è caratterizzato da anomalie urinarie isolate (frequentemente ematuria, proteinuria, cilindruria, alterazioni del pH urinario) o da lieve insufficienza renale cronica (IRC). Solo in rari casi si assiste ad un esordio clinico con insufficienza renale acuta (IRA) e rapidamente progressiva. In questa particolare condizione diventa necessaria e fondamentale la diagnosi istologica, ove eseguibile, per instaurare rapidamente un'adeguata terapia immunosoppressiva. Il temporaneo trattamento sostitutivo della funzione renale (dialisi) può in alcuni casi risultare necessario. Indagare il coinvolgimento renale è utile ad impostare un valido approccio terapeutico; pertanto risulta necessario effettuare un'accurata valutazione laboratoristica e

strumentale. In tale contesto, possono risultare utili e dirimenti i seguenti esami laboratoristici: - creatinina, azotemia - elettroliti ematici (sodio, potassio, cloro, calcio, fosforo) - pH ematico, bicarbonatemia - esame urine standard (con particolare attenzione a proteinuria, sedimento, pH, peso specifico) - protidogramma - beta 2 microglobulina sierica ed urinaria - osmolarità plasmatica ed urinaria - elettroforesi delle proteine urinarie ed esame urine delle 24 ore completo - proteinuria di Bence-Jones. Inoltre, dovrebbe essere sempre eseguita un'ecografia renale con attenta valutazione dello spessore corticale. Un danno renale deve essere sempre ipotizzato, quando si assiste a: - improvviso aumento dei valori di creatininemia di almeno 1,5 volte rispetto i valori basali, o riduzione del filtrato glomerulare del 25% - contrazione della diuresi - ipertensione arteriosa - riscontro di ematuria o microematuria al sedimento urinario 62 - riscontro di proteinuria superiore a 0,3 gr/die - riscontro di persistente ipokaliemia (< 22 mmol/L). Nei casi in cui il coinvolgimento renale appaia molto probabile, risulta utile eseguire una valutazione istologica attraverso una biopsia renale ecoguidata. Questa procedura, sebbene invasiva, permette una corretta stadiazione del danno renale e una valida diagnosi differenziale con altre forme glomerulari primitive o secondarie. La suddetta procedura diagnostica trova indicazione in presenza di (9): - rapido peggioramento degli indici di funzionalità renale (in assenza di cause pre-renali o post-renali) - proteinuria persistentemente > 1 gr/die.

14.4 Terapia. Sebbene, negli ultimi anni si è assistito ad un miglioramento delle tempistiche e dell'efficienza diagnostica, non esistono al momento strumenti terapeutici specifici e ben standardizzati per fronteggiare le complicanze renali di questa complessa condizione patologica. E' indubbio che conoscere il quadro istologico permette, per quanto possibile, una personalizzazione della scelta terapeutica con miglioramento dell'outcome a breve e lungo termine e minimizzazione degli eventi avversi farmaco-mediati. Nelle forme glomerulari, analogamente ad altri quadri di coinvolgimento renale in corso di malattie sistemiche immuno-mediate, il trattamento di prima linea è sicuramente la terapia steroidea (metilprednisolone, prednisolone). Per il controllo della proteinuria ed dell'ipertensione arteriosa, spesso contestuale, utile è l'aggiunta in terapia di inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori o sartani). 63 In mancanza di una risposta alla terapia di prima linea o in presenza di quadri istologici particolarmente severi (lesioni proliferative extracapillari o necrotiche, quadro di glomerulonefrite membranosa) potrebbe essere utile avviare una terapia di associazione con farmaci immunosoppressori o immunomodulatori (ciclofosfamide, idrossiclorochina, rituximab). Plasmaferesi e immunoglobuline (IG) endovena rappresentano delle opzioni terapeutiche per i casi particolarmente severi (10). Nei casi di coinvolgimento tubulare e, in particolare in presenza di acidosi tubulare renale distale, va valutata l'opportunità di inserire in terapia una supplementazione di potassio e di bicarbonati per evitare gravi e potenzialmente letali complicanze neurologiche (tetraplegia ipokaliemica). In presenza di danno renale dovrebbero essere

scoraggiato l'utilizzo di FANS per il controllo del dolore e, per i farmaci a nota escrezione renale, dovrebbe essere adeguata la posologia al livello di filtrazione glomerulare.

LO SPECIALISTA NEUROLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN Le manifestazioni neurologiche a carico del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP) sono state frequentemente descritte nella SS con una prevalenza variabile, in relazione ai diversi criteri diagnostici utilizzati e ai quadri clinici, dall'8,5 al 70% dei pazienti. L'impegno neurologico può precedere la diagnosi di SS ed indurne il sospetto o può insorgere successivamente, talvolta fino a 8 anni dopo la diagnosi (1-4).

15.1 Neuropatie periferiche Lo spettro clinico è ampio; le neuropatie sensitive sono le più frequenti e possono presentarsi come forma distale, forma assonale distale e forma atassica da coinvolgimento dei gangli delle radici dorsali. Sono state descritte anche forme sensitivo-motorie, mononeurite multipla, neuropatie autonome, poliradiculoneuropatie e neuropatie dei nervi cranici (1). Una patogenesi vasculitica è stata proposta per la mononeurite multipla e per la neuropatia assonale sensitivo-motoria. Al contrario, la patogenesi della neuropatia sensitiva dipende dall'infiltrazione linfocitaria dei gangli delle radici dorsali senza alcun processo vasculitico. Gli anticorpi anti-neuronali e anti-recettori muscarinici M1 e M3 sono generalmente negativi. La diagnosi precoce di neuropatia da SS, l'individuazione del sottotipo clinico ed elettromiografico, con eventuale esame biotico, sono fondamentali per la scelta del trattamento. Due sottotipi di neuropatia associata a crioglobulinemia sono caratteristiche della SS. La prima è una polineuropatia distale, grossolanamente simmetrica, prevalentemente sensitiva con disestesie e perdita di sensibilità con distribuzione a calza. La seconda è una mononeurite multipla a insorgenza acuta o subacuta, spesso associata a vasculite necrotizzante del nervo osservabile con la biopsia del nervo surale. I sintomi presentano caratteristicamente un'esacerbazione con l'esposizione al freddo. Per quanto riguarda i nervi cranici, il nervo cocleare può essere compromesso, con sintomi vestibolari e uditivi. Frequente è anche il coinvolgimento del nervo trigemino e del nervo facciale. Sintomi quali sensazione di bruciore, formicolio, disestesia, allodinia suggestivi di una neuropatia delle piccole fibre si riscontra nel 10-15% dei pazienti con SS e lo studio elettromiografico è positivo nel 45% di questi casi. Il dolore neuropatico è localizzato per lo più a livello distale, non si associa un deficit della motilità e i riflessi osteotendinei sono normali. La neuropatia può essere confermata con la biopsia cutanea con lo studio della densità delle fibre nervose epidermiche. Il trattamento delle neuropatie periferiche correlate alla SS nelle forme lievi è di solito limitato all'uso di analgesici. Le forme più gravi sensitivo-motorie e le neuropatie possono essere trattate con prednisone, azatioprina, ciclofosfamide e immunoglobuline endovena. Il Rituximab sembra essere efficace nelle gravi neuropatie associate a crioglobulinemia.

15.2 Manifestazioni neurologiche centrali Il coinvolgimento del SNC nella SS è frequente, anche se gli studi sono fortemente discordanti per

quanto riguarda la prevalenza stimata. L'interessamento del SNC si accompagna nel 30-50% dei casi alle neuropatie periferiche. Può presentarsi con lesioni focali (mielite trasversa acuta o progressiva, altri sintomi tipici della sclerosi multipla, deficit sensitivi, neuropatia ottica) o diffuse (disturbi cognitivi, meningite asettica subacuta, encefalopatia, sintomi psichiatrici, corea, convulsioni) (2). Nel 40% dei casi può comportare una disabilità nonostante il trattamento. La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) mostra di solito lesioni multiple della sostanza bianca così come l'esame del liquido cefalo-rachidiano rivela spesso bande oligoclonali e sintesi intratecale d'immunoglobuline, entrambi segni comuni alla sclerosi multipla. D'altro canto il riscontro di una SS in pazienti con diagnosi confermata di sclerosi multipla secondo alcuni studi ⁶⁷ può arrivare fino a circa il 5% e lo screening deve essere quindi condotto sistematicamente in presenza di sintomi suggestivi. In alcuni casi il coinvolgimento del SNC in pazienti con SS si presenta come una vasculite con manifestazioni focali di tipo ictale. A volte si tratta di un danno ischemico o da emorragia intracerebrale o subaracnoidea. Diverse altre manifestazioni neurologiche focali sono state descritte in pazienti con SS, come oftalmoplegia internucleare, nistagmo, distonia, atetosi, tremore intenzionale, corea, parkinsonismo L-dopa resistente, crisi epilettiche focali e generalizzate, sintomi cerebellari e tetraparesi spastica. Altra complicanza possibile è la meningo-encefalite che insorge con cefalea, artralgie simil-influenzali, confusione mentale e segni meningei con o senza febbre. Possono essere presenti segni neurologici focali come paralisi di nervi cranici, coinvolgimento cerebellare o convulsioni. La RMN dell'encefalo può essere normale o mostrare alterazioni infiammatorie iperintense in T2 della sostanza bianca e della corteccia o segni di vasculite cerebrale. Il liquor conferma una meningite linfocitaria asettica, con un massimo di 900 cellule/mm³. La perdita bilaterale della vista secondaria a neuropatia ottica retrobulbare è stata ampiamente descritta in letteratura. In alcuni casi, la neuropatia ottica bilaterale è la prima manifestazione della SS. In circa il 12-15% dei pazienti, la diagnosi si basa sul riscontro di potenziali evocati visivi alterati. Il coinvolgimento del midollo spinale nella SS non è raro. La mielite acuta è la forma più frequente ma lo spettro di gravità è molto vario. Si possono avere forme gravi di mielite trasversa, con tetraparesi o paraparesi e incontinenza sfinterica, forme meno gravi subacute, mieliti cervicali laterali con emiplegia, forme posteriori di mielopatia con predominanza di sintomi sensitivi e forme ricorrenti di sindrome di Brown-Séquard. La RMN del midollo spinale rivela estese aree d'iperintensità nelle sequenze pesate in T2 con prevalente coinvolgimento cervicale. ⁶⁸ I disturbi cognitivi sono di comune riscontro nella SS mostrandosi come deficit di concentrazione e di memoria, deficit delle funzioni esecutive, deficit visuospaziali. La RMN dell'encefalo è di solito normale o può rivelare alterazioni della sostanza bianca sottocorticale fronto-parietale. La SPECT può evidenziare ipoperfusione corticale a livello frontale e temporale. Le mielopatie acute e croniche sono spesso gravi e portano a invalidità permanente. La risposta ai

corticosteroidi è di solito scarsa. L'infusione di ciclofosfamide associata con 1 g di metilprednisolone per via endovenosa è considerata la terapia di prima linea. Non vi sono linee guida per il trattamento delle forme simil-sclerosi multipla, di vasculite cerebrale e con declino cognitivo, ma le infusioni di metilprednisolone e ciclofosfamide sono risultate efficaci in oltre il 50% dei pazienti. L'efficacia di farmaci biologici come il Rituximab o il Belimumab deve essere ancora dimostrata ed il loro uso va attentamente valutato dagli specialisti curanti.

LO SPECIALISTA PNEUMOLOGO E LA SINDROME DI SJÖGREN La SS può essere associata a manifestazioni cliniche polmonari estremamente eterogenee che possono coinvolgere tutte le strutture dell'apparato respiratorio. La presenza di un coinvolgimento polmonare, clinico o subclinico, nei pazienti con SS è associato ad un aumento della morbidità e della mortalità. Considerando soltanto l'interessamento polmonare clinicamente significativo, diversi studi riportano una prevalenza tra il 9 e il 12 % dei pazienti con SS. Se ricercato anche nei pazienti asintomatici con un attento esame clinico o con l'ausilio di test funzionali ed esami radiologici, il coinvolgimento polmonare subclinico sembra essere più frequente interessando una percentuale variabile dal 43 al 75 % dei pazienti. E' stato riscontrato più frequentemente nei pazienti che presentano alcune caratteristiche di laboratorio, come l'ipergammaglobulinemia e la presenza di autoanticorpi anti-SSA/Ro. Il sesso maschile, l'età avanzata al momento della diagnosi ed il fumo di tabacco sono ulteriori fattori di rischio.

16.1 Alterazioni delle vie aeree superiori Croste nasali ed episodi di epistassi sono spesso causate dalla secchezza della mucosa delle prime vie aeree. La xerotrachea, dovuta all'infiltrazione linfocitaria e all'atrofia delle ghiandole della sottomucosa, è responsabile di una ridotta clearance muco-ciliare. Tali alterazioni si traducono sul piano clinico in una sintomatologia caratterizzata da tosse non produttiva. La disfunzione delle vie aeree superiori predispone a patologie delle vie inferiori quali atelettasie, bronchiectasie, bronchiti e broncopolmoniti.

16.2 Alterazioni delle vie aeree inferiori La frequenza di tali alterazioni è variabile tra il 22 e il 46% dei pazienti ed è consigliabile ricercarle con l'ausilio dei test di funzionalità respiratoria.

70 Le bronchioliti follicolari sono una delle più comuni manifestazioni polmonari della SS e rappresentano un raro tipo di bronchiolite caratterizzato dalla presenza di follicoli linfoidi iperplastici. I sintomi associati sono tosse secca, bronchiti ricorrenti e dispnea. L'iperreattività bronchiale è altresì frequentemente descritta nei pazienti con SS; si manifesta con un aumento della tosse dopo esposizione ad irritanti ambientali (fumo, spray ed aria condizionata). L'intensità dell'iperreattività bronchiale dipende dalla durata di malattia ed è correlata al grado di xerosi tracheale. Diversi pattern istologici di patologia interstiziale (Interstitial Lung Disease-ILD) sono stati associati al coinvolgimento polmonare nella SS, talvolta presenti contemporaneamente nello stesso paziente. La forma predominante di ILD è la polmonite interstiziale linfocitica (LIP); le

manifestazioni cliniche comprendono tosse e dispnea ed i test di funzionalità polmonare mostrano un pattern spirometrico di tipi restrittivo con una riduzione della capacità diffusione del CO (DLCO). Nel caso in cui si sospetti una patologia interstiziale del polmone è indispensabile una valutazione radiologica appropriata che preveda l'esecuzione di una TC del torace ad alta risoluzione (HRCT). I più comuni quadri radiologici in questi casi comprendono opacità a vetro smerigliato, noduli centrolobulari, opacità lineari, ispessimenti settari, bronchiectasie e cisti. Il coinvolgimento pleurico è piuttosto raro nei pazienti con SS. In questi casi, l'esame del liquido pleurico rivela caratteristicamente un aumento di linfociti, la presenza di anti-SSA e la riduzione del complemento. L'ipertensione polmonare, caratterizzata da una pressione polmonare media superiore a 25 mmHg è, in genere, una complicanza poco frequente nei pazienti con SS.

16.3 Esami da effettuare nei pazienti con SS

Le indagini raccomandate per valutare la presenza e la severità dell'interessamento polmonare sono esami radiologici (Rx del torace e HRCT), test di funzionalità polmonare (SPT) ed il lavaggio broncoalveolare (BAL).

71 L'HRCT

è un metodo relativamente non invasivo che consente d'individuare sia le alterazioni parenchimali (interstiziopatie) sia quelle delle vie aeree. Rappresenta il più importante mezzo per identificare precocemente le interstiziopatie e una riduzione della funzione polmonare. Gli SPT comprendono la spirometria semplice e la determinazione della DLCO. Alla spirometria semplice è possibile rilevare diversi pattern patologici: ostruttivo (se prevale il coinvolgimento delle vie respiratorie distali), restrittivo (in caso di interstiziopatia) e misto. La DLCO è un esame particolarmente sensibile in quanto è in grado di rilevare un interessamento dell'apparato respiratorio in fase precoce. Il BAL nei pazienti con SS tipicamente rivela un aumento delle cellule infiammatorie, in particolare linfociti CD4 e CD8. La metà dei pazienti con SS senza segni clinici, radiologici, o alterazioni funzionali, presenta anomalie nel liquido di lavaggio bronchiale. Tuttavia, considerando che si tratta di una metodica invasiva, la sua esecuzione va riservata ai pazienti con alterazioni alla HRCT. La valutazione della funzionalità polmonare (SPT) e del quadro radiologico con HRCT è consigliabile periodicamente anche nei pazienti in trattamento con methotrexate, in seguito agli effetti collaterali polmonari del farmaco.

16.4 Schema proposto per diagnosi e follow-up

Alla diagnosi: - Valutazione ORL (per le cavità nasali e la presenza eventuale di sinusite) - Spirometria e DLCO - Rx torace - HRCT (se presenti alterazioni negli esami precedenti) - BAL (se alterazioni importanti alla HRCT)

72 Con cadenza annuale:

- Spirometria e DLCO - HRCT (se presenti alterazioni negli esami precedenti)

Nei pazienti in terapia con methotrexate: - Spirometria e DLCO - HRCT (se presenti alterazioni negli esami precedenti)

SINDROME DI SJÖGREN E LINFOMA

18.1 Generalità

La SS è la malattia autoimmune col maggior rischio di linfoma, stimato intorno al 5-10% dei pazienti. Nella maggior parte dei casi si tratta di un linfoma del tessuto linfoide associato alle mucose (MALT) e a sede ghiandolare parotidea. Generalmente, i linfomi MALT dei pazienti con SS

sono a basso grado di aggressività e vengono diagnosticati in stadio I, in pazienti con performance status normale. Tuttavia, è possibile osservare anche linfomi ad alto grado di aggressività, tipo diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) sia de novo, o, come accade più spesso, come evoluzione di un linfoma a basso grado. Nella maggior parte dei casi la diagnosi di linfoma segue o è concomitante alla diagnosi di SS, più raramente la precede. Sono stati identificati i principali fattori di rischio associati a sviluppo o presenza di linfoma in corso di SS. Tali fattori di rischio possono essere distinti in: a) clinici: tumefazione parotidea persistente, splenomegalia, linfadenopatia, vasculite crioglobulinemica, sesso maschile. b) laboratoristici: crioglobulinemia sierica, aumento della beta2microglobulina sierica, aumento delle catene leggere libere sieriche, ipogammaglobulinemia di recente insorgenza, consumo delle frazioni del complemento C3 e/o C4, leucopenia 2 mesi) e la presenza di crioglobuline sieriche o una vera e propria vasculite crioglobulinemica rappresentano i fattori di rischio più rilevanti per il linfoma nei pazienti con SS (1-6).

76 Identificazione dei pazienti a maggior rischio e follow-up Sulla base dei dati esposti, lo Specialista identificherà i pazienti a maggior rischio di linfoma e pianificherà il follow-up come segue: - anamnesi ed esame obiettivo ogni 6 mesi - esami ematochimici comprensivi di elettroforesi sieroproteica, crioglobuline, frazioni C3 e C4 del complemento, beta2microglobulina sierica, fattore reumatoide, LDH ogni 6 mesi - ecografia delle ghiandole salivari maggiori annualmente - RX torace ed ecografia addome-pelvi ogni 24 mesi - In presenza di sintomi, esofago-gastro-duodeno-scopia. Dal momento che è possibile osservare la comparsa di linfoma anche in pazienti senza fattori di rischio noti, tutti i pazienti con SS dovrebbero eseguire: - anamnesi ed esame obiettivo almeno una volta all'anno - esami ematochimici comprensivi di elettroforesi sieroproteica, crioglobuline, frazioni C3 e C4 del complemento, beta2microglobulina sierica, fattore reumatoide, LDH una volta all'anno - ecografia ghiandole salivari maggiori annualmente - RX torace ed ecografia addome-pelvi una volta effettuata la diagnosi - In presenza di sintomi, esofago-gastro-duodeno-scopia.

18.2 Diagnosi Tutti i pazienti con tumefazione persistente della ghiandola parotide dovrebbero essere sottoposti a biopsia diagnostica, previa valutazione chirurgica specialistica ed esecuzione di Risonanza Magnetica Nucleare delle ghiandole parotidi.

77 In presenza di una diagnosi di linfoma, il paziente va inviato all'attenzione dello Specialista Ematologo. La decisione sul successivo follow-up ed iter terapeutico dovrà essere presa in accordo tra i vari Specialisti, tenuto conto dello stadio della malattia linfoproliferativa e della tipologia di impegno d'organo della malattia autoimmune.

TERAPIA SISTEMICA DELLA SINDROME DI SJÖGREN La terapia della SS è prevalentemente di tipo sintomatico, focalizzata dunque sul controllo della sindrome secca. Non vi sono allo stato attuale linee guida evidence-based, per cui ad oggi le decisioni terapeutiche sono basate sull'esperienza personale, sull'opinione degli esperti e sugli studi riportati in letteratura, tra cui esigui

trial clinici randomizzati condotti su un numero ridotto di pazienti. La terapia sistemica con FANS, steroidi o immunosoppressori, è generalmente indicata per il controllo delle manifestazioni extraghiandolari. Nei pazienti in cui prevalgono sintomi muscoloscheletrici, in particolare artromialgie, vengono utilizzati con beneficio FANS, l'idrossiclorochina e steroidi a basso dosaggio. Il methotrexate viene invece impiegato in presenza di una franca artrite, ma il suo utilizzo sembra essere in grado di ridurre le tumefazioni parotidiche ricorrenti, gli episodi di porpora e la tosse stizzosa. E' stato segnalato solo un minimo miglioramento della sindrome secca con farmaci sistemici quali azatioprina, ciclosporina, leflunomide e micofenolato, pertanto essi vengono utilizzati molto raramente per lo scarso rapporto tra beneficio ed effetti avversi. Come si evince da isolati case report e studi retrospettivi, in presenza di forme severe di malattia, anche rapidamente progressive (glomerulonefrite, neuropatia, interstiziopatia polmonare, mielite o severa vasculite), sono raccomandate infusioni endovenose di corticosteroidi e ciclofosfamide, seguite eventualmente da plasma exchange.

TERAPIE INNOVATIVE NELLA SINDROME DI SJÖGREN Negli ultimi anni nuovi farmaci biotecnologici sono stati introdotti nel trattamento di molte patologie autoimmuni sistemiche. Poiché le molecole bersaglio di tali farmaci sono potenzialmente implicate anche nella patogenesi della SS, diversi studi clinici sono stati sino ad ora condotti allo scopo di valutare l'efficacia di queste terapie, usando schemi di somministrazione e dosaggi terapeutici simili a quelli usati in altre malattie autoimmuni. Allo stesso tempo, grandi sforzi sono stati compiuti per comparare e validare diversi indici di attività di malattia da poter utilizzare nei trial clinici, come il SS disease activity index-SSDAI e il SS clinical activity indexSSCAI. L'EULAR (European League Against Rheumatism) ha promosso una collaborazione globale volta a trovare un consenso sulle misure di outcome nella SS, implementando due ulteriori indicatori: un questionario volto a valutare i sintomi dei pazienti, EULAR SS Patient Reported Index (ESSPRI), e un indice di attività per le complicanze sistemiche, EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI). Nonostante nessun trattamento biotecnologico sia stato ancora approvato per la SS, sino ad ora sono stati condotti diversi studi clinici, con risultati incoraggianti, per alcuni di questi nuovi farmaci. I dati più consistenti sono stati ottenuti con le terapie dirette contro le cellule B, dimostrando efficacia nel controllare sia il coinvolgimento ghiandolare sia molte delle manifestazioni sistemiche e complicanze, inclusi i linfomi non-Hodgkin. In particolare, il rituximab (RTX) è l'agente biologico anti-CD20 utilizzato nei pazienti affetti da SS maggiormente con due protocolli che prevedono o un dosaggio di 375mg/m² somministrato al giorno 0, 7, 12 e 21, oppure un dosaggio di 1000 mg ai giorni 1 e 15. Il RTX sembra in grado di determinare una transitoria deplezione delle cellule B circolanti, indipendentemente dalla posologia e dagli schemi utilizzati. Nonostante i dati presenti in letteratura non supportino l'efficacia del RTX sulla sindrome secca nella

SS, si ritiene che tale farmaco possa essere considerato una valida opzione terapeutica in pazienti selezionati. In particolare potrebbe essere efficace in monoterapia sulla 87 tumefazione parotidea non associata a linfoma del MALT, in diverse manifestazioni sistemiche e, più in generale, nei pazienti con malattia attiva e di recente insorgenza. E' stato infatti osservato in diversi studi non controllati come il RTX sia efficace sul coinvolgimento articolare, vasculitico, polmonare e neurologico, ed in particolare sulle manifestazioni extraghiandolari secondarie a vasculite crioglobulinemica in corso di SS. Inoltre è possibile una riduzione nella dose giornaliera di corticosteroidi nei pazienti affetti da SS in trattamento con RTX, diminuendo il rischio di eventi avversi steroide-associati. Infine, diversi studi hanno osservato una significativa riduzione in alcuni parametri di laboratorio, come ad esempio VES, PCR, crioglobulinemia, fattore reumatoide, beta2-microglobulina ed immunoglobuline sieriche. Più recentemente è stato utilizzato il belimumab, un anticorpo monoclonale umano diretto contro il B-Lymphocyte Stimulator (BLyS). Il BLyS è un fattore di sopravvivenza linfocitaria, i cui livelli sierici e tissutali sono incrementati nei pazienti con SS, così come in altre malattie autoimmuni sistemiche, come il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide. Il belimumab è stato il primo farmaco biotecnologico approvato per il trattamento del lupus eritematoso sistemico. Dati preliminari suggeriscono una possibile efficacia clinica e biologica di belimumab anche nella SS. L'utilizzo combinato di diverse terapie biotecnologiche che abbiano come target, direttamente o indirettamente, il linfocita B è stato ipotizzato e sarà probabilmente oggetto di trial clinici nel prossimo futuro. Nonostante la loro comprovata efficacia nelle artriti croniche infiammatorie, i farmaci anti-TNF non sono stati associati ad alcun beneficio nei pazienti affetti da SS in trial randomizzati controllati. Recentemente sono stati pubblicati anche i dati relativi all'utilizzo del farmaco abatacept, diretto contro il CTLA4, un modulatore selettivo di co-stimolazione per i linfociti T, in commercio da diversi anni nel trattamento dell'artrite reumatoide moderata-severa. Tale farmaco si è dimostrato 88 in grado di ridurre l'infiltrato infiammatorio ghiandolare e di migliorare diversi parametri clinici e laboratoristici. Numerose altre terapie dirette contro i linfociti B o T, varie citochine e chemochine e Toll-like receptors (TLRs) sono ancora in fase iniziale di sperimentazione e potrebbero rappresentare valide alternative terapeutiche nei pazienti affetti da SS (Tabella 5) (1,2)

Tabella 5. Potenziali anticorpi monoclonali impiegabili nella SS

BERSAGLIO	NOME
CELLULE B	
CD20	Rituximab, Ocrelizumab, Afutuzumab, Ibritumomab tiuxetan, Ofatumumab, TRU-015, Tositumomab, Veltuzumab
CD19	Taplitumomab paptox
CD22	Epratuzumab, Inotuzumab
Altre molecole	Detumomab, Galiximab
CITOCHINE	
Blys/BAFF ± APRIL	Belimumab, Atacicept, Anti-BR3, Briobacept/BR3-Fc
IL-6	Tocilizumab, Elsilimomab, ALD518 IL-6 e Siltuximab
IL-12, IL-23	Briakinumab, Ustekinumab
Interferon-alpha	Rontalizumab, Sifalimumab
Interferon-gamma	Fontolizumab
LT _R	Baminercept
IL-1Ra	Anakinra
MOLECOLE DI ADESIONE	
VCAM-1	K-13182
CD11/CD18	Efalizumab (targeting CD11a), Erlizumab (targeting CD18), Rovelizumab (CD11/CD18)
TLR-7	IRS-954
INTERAZIONE CELLULA-CELLULA	
LFA-3/CD2	Alefacept
CD80/CD86/CD28/CTLA-4	Abatacept, Tremelimumab, Ipilimumab
CD40L (CD154)/CD40	Ruplizumab, Toralizumab

TERAPIA NON FARMACOLOGICA Il trattamento della SS prevede una terapia farmacologica e un trattamento non farmacologico, mirato prevalentemente alla gestione e riduzione dei sintomi (1). Il trattamento non farmacologico prevede un approccio di tipo comportamentale alla malattia, con conseguente necessità di modificare lo stile di vita; è necessario affrontare i seguenti aspetti che saranno trattati in maniera più dettagliata: 1-gestione dell'ambiente 2-terapia nutrizionale 3-trattamento cute e mucose, inclusa igiene adeguata del cavo orale, occhi e naso 4-attività fisico-riabilitativa

22.1. Ambiente L'ambiente esterno può modificare ed esacerbare la sintomatologia riferibile alla disfunzione ghiandolare oculare, salivare e cutanea. Al fine di una riduzione della sintomatologia sono fondamentali la gestione di umidità, sole, vento, fumi e polveri. **Umidità.** E' opportuno mantenere l'umidità ambientale tra il 30%-50% sia nell'ambiente domestico che lavorativo, mediante installazione di adeguata apparecchiatura negli impianti di riscaldamento/condizionamento d'aria oppure, se non possibile attraverso l'uso di un umidificatore da posizionare nell'ambiente, da mantenere in uso per almeno 4-6 ore al giorno. Un'ulteriore alternativa, nel periodo invernale, può essere l'uso di asciugamani o panni umidi da mantenere sopra i radiatori. **Esposizione al sole.** L'esposizione solare facilita la disidratazione cutanea e mucosa, peggiorando la percezione di xerostomia e xerosi/prurito cutaneo. E' utile indossare indumenti protettivi (cappelli, occhiali da sole, ombrelli), applicare ogni 3-4 ore prodotti ad elevato filtro di protezione solare (da preferire la formulazione in crema anziché mousse, gel o olii, per un maggiore effetto idratante). E' da evitare l'utilizzo di lampade abbronzanti, in quanto responsabili di irritazione e disidratazione cutanea.

91 Fumi e polveri. Evitare l'abitudine tabagica e i luoghi in cui sono presenti fumo e polveri, al fine di ridurre l'irritazione cutanea e mucosa. In caso di esposizione a fumo e polveri, è opportuno indossare occhiali, provvedere a lavaggio di cute ed occhi ed alla successiva applicazione di topici (lubrificanti oculari, idratante cutanea), per ridurre la sintomatologia irritativa locale.

22.2. Terapia nutrizionale L'alimentazione riveste un ruolo fondamentale sia per le immediate ripercussioni sulla sintomatologia del cavo orale (xerostomia e conseguente disfagia), ma anche per il benessere generale dell'organismo. Fondamentale l'assunzione di adeguata quantità di acqua (almeno 2 litri al giorno), meglio se assunta a piccoli sorsi e addizionata con qualche goccia di limone, per sfruttare l'effetto scialagogo. Utile è l'intervento del nutrizionista che potrà fornire preziose indicazioni circa gli alimenti da valorizzare o penalizzare, e suggerimenti riguardanti le modalità di cottura dei cibi.

22.3. Topici per cute e mucose In associazione ad un'adeguata idratazione sistemica, l'uso di topici è fondamentale per ridurre la xerosi di cute e mucose e il conseguente discomfort. I consigli di cura per la gestione dei sintomi cutanei, oculari, orali devono associarsi all'utilizzo dei sostituti lacrimali e salivari.

Cura della cute. La cute, tendenzialmente disidratata e con propensione alla desquamazione, richiede utilizzo di prodotti non aggressivi e con buon potere emolliente ed

idratante da applicare 1-2 volte al giorno. Per la detersione del corpo utilizzare acqua tiepida in associazione a detergenti neutri privi di parabeni e altri additivi potenzialmente irritanti, tamponando la cute senza sfregare. Cura degli occhi. Importante eseguire una corretta igiene degli occhi, utilizzando saponi non aggressivi. A cadenza settimanale possono essere utilizzati impacchi lenitivi, disponibili in commercio o home-made (cialde di cotone imbevute con soluzione di camomilla o tiglio tiepidi). . Cura della bocca. Per le labbra è importante l'applicazione di crema o balsamo emolliente, meglio in formulazione oleosa, da usare da solo o come base per applicazione di trucco. Opportuno, in 92 caso di xerostomia importante, l'uso di un gel per idratazione della porzione interna della labbra e della mucosa orale. Esistono in commercio alcuni sostituti salivari in formulazione gel o spray che favoriscono l'integrità della mucosa e svolgono una protezione anti-batterica del cavo orale. In caso di lesioni può essere di ausilio il ricorso a formulazioni contenenti sostanze cicatrizzanti.

22.4. Attività fisico-riabilitativa

Minimal clinical Follow-up ed indagini «on demand» (Box 4)	
Da ripetere almeno ogni 6 mesi	- Esami biumorali: emocromo, VES, PCR, IgG, IgA, IgM, C3, C4, SGOT/SGPT, fosfatasi alcalina, gamma-GT, amilasi, LDH, CPK, clearance delle creatinina, esame urine - Visita reumatologica
Da ripetere almeno annualmente	- Visita oculistica - Visita odontoiatrica
Da eseguire almeno annualmente in presenza di fattori di rischio per linfoma:	- Ecografia delle ghiandole salivari maggiori - Ecografia delle stazioni linfonodali - Ecografia dell'addome completa - <i>Eventuali procedure addizionali devono essere calibrate sulla base del decorso clinico</i>
Indagini clinico strumentali «on demand» in relazione all'impegno d'organo: Indagini guidate dal team multidisciplinare in relazione alla caratterizzazione delle singole forme di impegno sistemico malattia-associate presentate dal paziente (i.e.ematologico, cardiaco, polmonare, renale, gastroenterico, neurologico)	
Indagini clinico strumentali «on demand» in relazione al monitoraggio terapia	
Indagini clinico strumentali «on demand» in relazione alle comorbidità (i.e cardiovascolare, ipovitaminosi D, osteoporosi, f. di Raynaud, malattie autoimmuni associate)	

