

LAVORO ORIGINALE

Sindrome di Sjogren primitiva: descrizione clinica e sierologica di una casistica monocentrica*

Primary Sjogren's syndrome: clinical and serological feature of a single centre

C. Baldini¹, A. Tavoni², G. Merlini², M. Sebastiani¹, S. Bombardieri¹

¹U.O. Reumatologia dell'Università di Pisa; ²U.O. Immuno-Allergologia Clinica dell'Università di Pisa

SUMMARY

Objective: To describe clinical and serological features of a large series of patients affected by primary Sjogren's syndrome (pSS), assessing the evolution of the disease in a long-term follow-up study.

Methods: Clinical and laboratory data of 250 patients with pSS attending our Unit for a mean follow-up period of 140 months were retrospectively collected and analysed. In all the cases the diagnosis was made according with the recent international criteria.

Results: Glandular involvement was almost universally present, typically as the first manifestation of the disease and a slow progression of the salivary and lachrymal dysfunction was seen during the observation period. Extraglandular involvement was mild, quite rare and delayed. The respective percentages for muscle-skeletal disease, urogenital, haematological, skin, pulmonary, gastrointestinal, neurological and renal involvement were 60%, 40%, 24%, 20%, 11%, 7%, 8% and 3%. Only 6 patients developed a lymphoma. The serological pattern of the majority of patients remained constant throughout the follow-up period.

Conclusions: pSS is often a benign condition. Since some patients may develop lymphoid malignancies, clinical follow-up is recommended.

Reumatismo, 2005; 57(4):256-261

INTRODUZIONE

La Sindrome di Sjogren (SS) è una malattia autoimmune sistemica a carattere infiammatorio che dal punto di vista nosografico può presentarsi in forma isolata (idiopatica o primaria), oppure in forma secondaria, in associazione ad altre malattie autoimmuni come l'Artrite Reumatoide, il Lupus Eritematoso Sistemico o la Sclerodermia. In entrambi i casi, tuttavia, la caratteristica peculiare della malattia è il coinvolgimento anatomico e funzionale delle ghiandole esocrine che si traduce nella classica sindrome secca i cui cardini sono rappre-

sentati dalla xerostomia e dalla xeroftalmia (1) Accanto al coinvolgimento delle ghiandole esocrine, la SS può potenzialmente interessare, però, qualunque organo ed apparato con manifestazioni cliniche estremamente pleiomorfe anche se in letteratura la frequenza delle complicanze extraghiandolari nei pazienti con SS è eterogenea, in parte anche per i diversi set di criteri classificativi utilizzati nella selezione dei pazienti (2). In genere, vi è il comune convincimento che le manifestazioni extraghiandolari di malattia siano tendenzialmente di modesta intensità e relativamente stabili nel tempo mentre la complicità più temibile per la prognosi dei pazienti è, universalmente considerata la possibile insorgenza di malattie linfoproliferative con un rischio relativo di linfoma, nei pazienti con SS, stimato intorno a 6.4 casi per 1.000/anno (3) Studi longitudinali di follow-up su casistiche ampie di pazienti sono, però, relativamente scarsi e, talora mal comparabili, non solo per i diversi criteri classificativi impiegati ma anche per la contemporanea

*Lavoro premiato al XLI Congresso SIR, Stresa 2004

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Tavoni Antonio
U.O. di Immunologia Clinica e Reumatologia
Università di Pisa
Via Roma, 67 - 56126 Pisa
E-mail: a.tavoni@int.med.unipi.it

inclusione di pazienti con SS primaria e secondaria e per il disegno di studio, spesso, focalizzato sull'analisi dell'impegno di un singolo organo o apparato.

In questo studio, abbiamo valutato le principali caratteristiche cliniche e sierologiche di una casistica di 250 pazienti, analizzandone in particolare la comparsa temporale e l'evoluzione nel follow-up al fine di descrivere in una casistica monocentrica non solo le singole manifestazioni di malattia, ma, anche la loro comparsa temporale e la loro evoluzione a lungo termine.

PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato condotto mediante un'analisi retrospettiva delle caratteristiche cliniche e sierologiche di 250 pazienti seguiti presso le UU.OO di Reumatologia ed Immunologia Clinica dell'Università di Pisa per un periodo di follow-up medio di 140 mesi (range 24-360 mesi).

Criteri di inclusione: Criterio principale di inclusione dei pazienti nello studio è stato quello di soddisfare i più recenti criteri classificativi per la SS elaborati nel 2002 (11). In accordo con tali criteri la sintomatologia soggettiva dei pazienti è stata valutata mediante l'apposito questionario validato. L'obiettivazione della sintomatologia oculare è stata condotta, invece, mediante test di Schirmer I e/o Rosa Bengala e, infine, per la valutazione della sintomatologia orale è stata eseguita nella totalità dei pazienti biopsia delle ghiandole salivari minori, letta secondo focus scoring (12), affiancata, in un numero più limitato di casi, ai test di valutazione strumentale delle ghiandole salivari maggiori (scialografia e/o scintigrafia).

Cartella cartacea per i dati clinici e di laboratorio

Per la raccolta retrospettiva dei dati clinici e sierologici, è stata creata una cartella cartacea articolata nelle seguenti quattro sezioni:

- prima sezione: registrazione dei sintomi e segni relativi all'impegno ghiandolare all'esordio e nel follow-up;
- seconda sezione: registrazione dei sintomi e segni relativi all'impegno ghiandolare ed extra-ghiandolare, loro comparsa temporale e andamento nel follow-up;
- terza sezione: registrazione dei dati sierologici, all'esordio e durante il follow-up, includendo non solo gli anticorpi rivolti contro gli antigeni nu-

cleari estraibili ma, anche, gli anticorpi antinucleo ricercati in immunofluorescenza indiretta su Hep2, il fattore reumatoide e la presenza di ipergammaglobulinemia;

- quarta sezione: registrazione delle diverse terapie praticate, all'esordio della malattia e durante il follow-up.

L'indagine statistica è stata condotta mediante test t di Student o Mann-Whitney U per le variabili continue e test esatto di Fisher per le variabili nominali considerando significativo un valore di $p < 0.05$.

RISULTATI

La tabella I riassume i dati demografici della casistica in esame.

Sintomatologia ghiandolare all'esordio e nel follow-up

Il coinvolgimento delle ghiandole esocrine lacrimali e salivari è risultato l'elemento clinico patognomonico comune alla totalità dei pazienti e presente fin dall'esordio della malattia. Nella tabella II sono sintetizzati i dati relativi alla registrazione soggettiva dei sintomi orali ed oculari all'esordio della malattia.

Relativamente all'obiettivazione di tale sintomatologia, un test di Schirmer I \leq ai 5mm in 5' è stato riscontrato nell'86% dei casi, mentre un test al Rosa Bengala positivo nel 75% dei casi. La biopsia salivare è risultata positiva (con focus score ≥ 1) nel 72% dei pazienti e infine, il 20% dei pazienti ha mostrato alterazioni scialografiche e/o scintigrafiche a carico delle ghiandole salivari maggiori compatibili con la diagnosi di SS.

All'esordio, la sindrome secca è risultata come l'unico sintomo riferibile alla malattia in circa il 60% dei pazienti, mentre, nei casi rimanenti si è associata ad artromialgie (25%), sintomi costituzionali (10%) e fenomeno di Raynaud (5%). Nel cor-

Tabella I - Dati demografici.

Dati demografici	N° pazienti
Numero totale di pazienti	250
Rapporto M/F	9 M / 421 F
Età media all'esordio	53,4 anni (range 20-75 anni)
Periodo medio di follow-up	140 mesi (range 24-360 mesi)*
*Il periodo di follow-up è compreso tra 24 e 60 mesi nel 43% dei soggetti, tra i 60 e i 120 mesi nel 18%, tra i 120 e i 240 mesi nel 33% e tra i 240 e i 360 mesi nel 6%.	

Tabella II - Sintomi orali e oculari all'esordio della malattia.

Questionario validato	Sì	No
1. Sintomi oculari		
Ha sensazione quotidiana di occhi secchi da oltre tre mesi?	93%	7%
Ha sensazione di sabbia/corpo estraneo negli occhi?	73%	27%
Utilizza lacrime artificiali per più di tre volte al giorno?	87%	13%
2. Sintomi orali		
Ha sensazione quotidiana di bocca secca da oltre tre mesi?	91%	9%
Ha tumefazione ricorrente o persistente delle ghiandole salivari?	15%	85%
Deve bere molto per inghiottire cibi secchi?	55%	45%

so del follow-up la sintomatologia orale ed oculare è rimasta stazionaria in circa il 66% dei soggetti, mentre, il 22% dei pazienti ha riferito un miglioramento soggettivo, almeno parziale, della secchezza orale e/o oculare e il 12% un aggravamento della stessa. Al termine del follow-up, complessivamente, il 43% dei soggetti è andato incontro a episodi ricorrenti o persistenti di tumefazione delle ghiandole salivari maggiori.

Sezione seconda: impegno extraghiandolare

La figura 1 riassume la percentuale di distribuzione delle diverse forme di coinvolgimento d'organo e apparato e la loro comparsa temporale.

Le manifestazioni extraghiandolari più frequenti sono risultate anche le più precoci e le meno aggressive dal punto di vista clinico, con sintomi costituzionali aspecifici, coinvolgimento dell'apparato muscoloscheletrico (nella maggior parte qua-

dri di artralgie a carico delle piccole articolazioni delle mani e dei polsi, artriti non erosive nel 16% dei casi), dell'apparato urogenitale (secchezza vaginale, dispareunia, infezioni ricorrenti delle vie urinarie) ed emopoietico (leucopenia 75%, anemia 17%, piastrinopenia 8%). Anche l'interessamento degli altri organi ed apparati (cute, gastroenterico, apparato respiratorio, sistema nervoso periferico, rene) che si è verificato generalmente nel terzo triennio di malattia, colpendo circa il 22% dei pazienti, si è dimostrato di gravità moderata condizionando solo parzialmente il quadro clinico dei pazienti. In particolare non si sono registrati casi di ulcerazione cutanea, di grave fibrosi polmonare, di importante neuropatia motoria o di insufficienza renale. Una sola paziente ha sviluppato, a dieci anni di distanza dall'esordio della malattia, una sindrome bulbo-pontina su base verosimilmente vasculitica che si è caratterizzata clinicamente per l'insorgenza acuta di oftalmoplegia internucleare verticale e nistagmo multiplo. La RMN e la Tac hanno documentato la presenza di microlacune a livello del tronco encefalico. La paziente è stata trattata con boli di 6 metilprednisolone con completa remissione del quadro.

La percentuale di pazienti con tireopatia è risultata pari al 29%. Nel 27% dei casi è stata formulata diagnosi di fibromialgia secondaria. Infine, i casi di linfoproliferazione maligna sono stati sei: tre caratterizzati da processi localizzati a carico delle ghiandole salivari maggiori (parotide destra in due casi e sinistra in uno) un maltoma gastrico e due linfomi non Hodgkin diffusi a grandi cellule. Di questi ultimi, il primo caso è quello di una paziente che a distanza di 9 anni dalla diagnosi di SS ha presentato un quadro di linfadenopatia multipla in sede laterocervicale e sopraclaveare bilateralmente e in sede mediastinica. La diagnosi è stata formulata mediante biopsia del linfonodo sovraclaveare sinistro e la paziente è ancora sotto terapia

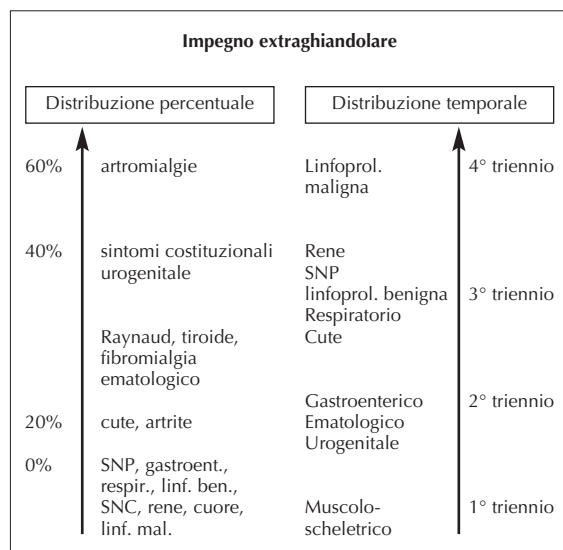


Figura 1 - Manifestazioni extraghiandolari distribuzione percentuale e temporale

polichemioterapica. Il secondo caso, invece, è stato quello di una paziente che dopo 21 anni dalla diagnosi di SS ha sviluppato inizialmente un quadro di malattia di Castleman o iperplasia linfonodale angiofollicolare multicentrica. Dopo ulteriori 5 anni, ovvero, a distanza di 26 anni dalla diagnosi di SS, la paziente ha iniziato a presentare una poli-linfoadenopatia con coinvolgimento bilaterale delle stazioni laterocervicali, sopraclaveari, ascellari, inguinali e retroperitoneali. La biopsia del linfonodo laterocervicale destro ha permesso di formulare diagnosi di Linfoma non Hodgkin a cellule B diffuso a grandi cellule che è stato trattato mediante polichemioterapia (P-VABEC). La paziente è, al momento, considerata in fase di remissione clinica da due anni. Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa nelle manifestazioni cliniche di malattia e nel profilo sierologico tra i pazienti che hanno sviluppato complicanze linfoproliferative e quelli che non le hanno sviluppate.

Sezione quarta: dati di laboratorio

Nelle figure 2 e 3 sono riassunti i principali parametri di laboratorio.

Andando a valutare l'andamento nel tempo del profilo auto-anticorpale si osserva che il quadro sierologico dei pazienti in studio rimane pressochè invariato nella maggior parte dei casi. L'ipergamma-

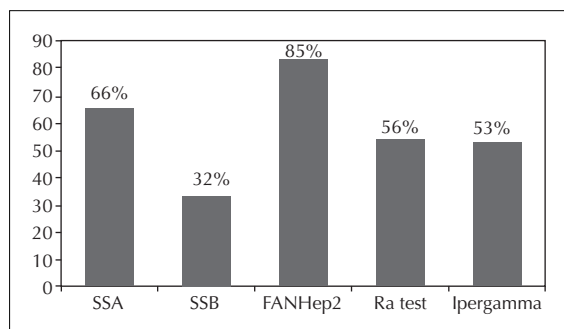


Figura 2 - Parametri di laboratorio.

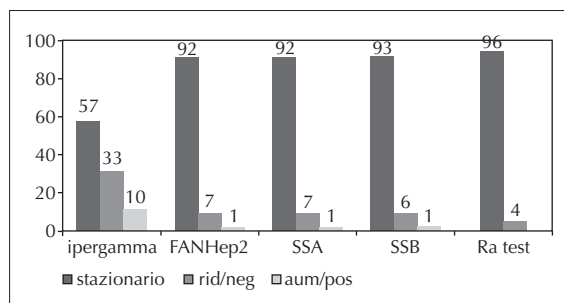


Figura 3 - Parametri di laboratorio nel follow-up.

globulinemia, nell'ambito dei parametri di laboratorio, è quello caratterizzato dalla maggiore variabilità con una tendenza a ridursi nel follow-up, nel 38% dei casi.

Sezione quinta: strategie terapeutiche

Valutando le strategie terapeutiche impiegate all'esordio della malattia e durante il follow-up si evince una sostanziale stazionarietà nell'utilizzo dei farmaci. All'esordio il 43% circa dei soggetti è stato trattato solo con farmaci sintomatici, ovvero, con sostituti lacrimali e salivari, mentre, il restante 57% dei soggetti è stato trattato con steroidi a basse dosi in monoterapia o in associazione ad antimalarici. Tali percentuali rimangono stazionarie nel decorso clinico. L'utilizzo di farmaci immunosoppressori, come il methotrexate o l'azatioprina, passa dal 2% all'esordio della malattia al 5% dei casi al termine del follow-up.

DISCUSSIONE

I risultati del nostro studio, in linea con i dati delle principali casistiche della letteratura (4-10), analizzando per un periodo di follow-up considerevole, un ampio numero di pazienti affetti da SS primitiva, consentono di sottolineare il carattere cronico e pleomorfo ma sostanzialmente favorevole delle manifestazioni cliniche ghiandolari ed extra-ghiandolari della SS primitiva.

Relativamente all'evoluzione nel tempo della sintomatologia ghiandolare esistono in letteratura dati contrastanti. Alcuni studi, infatti descrivono l'impegno ghiandolare come inesorabilmente progressivo, tale cioè da portare ad una compromissione completa e irreversibile della funzione secretoria delle ghiandole salivari e lacrimali (13). I nostri dati, in accordo con quanto riportato in altre casistiche (10), mostrano che la sintomatologia legata alla compromissione della funzione secretoria viene riferita come sostanzialmente stazionaria nel tempo, con un miglioramento della sintomatologia stessa in una percentuale non trascurabile di pazienti. Con i limiti rappresentati da uno studio retrospettivo e dall'utilizzo della sola valutazione del paziente come parametro per giudicare l'evoluzione nel tempo della sindrome sicca è, comunque, ipotizzabile che, rispetto ai dati di casistiche del passato, i risultati più incoraggianti siano in parte spiegabili considerando il miglior controllo dei sintomi da parte dei nuovi farmaci (nuovi sostituti lacrimali e salivari, secretagoghi) nonché la lenta

evoluzione della malattia. Anche per quanto riguarda la tipologia e l'evoluzione temporale delle manifestazioni extraghiandolari, i dati ottenuti rispecchiano quanto riportato in letteratura, ovvero, accanto all'estrema variabilità dei quadri clinici possibili, la gravità moderata e la scarsa evolutività delle diverse forme di impegno d'organo (4-10). Alla stazionarietà delle manifestazioni cliniche si associa, peraltro, anche una sostanziale uniformità nel tempo delle manifestazioni di laboratorio, dato anche questo in accordo con quanto descritto in letteratura (14). I dati della nostra casistica mettono inoltre, in evidenza come le manifestazioni extra-articolari più comuni, quelle cioè a carico dell'apparato muscoloscheletrico, urogenitale o ematologico siano anche le più precoci, mentre le altre forme di impegno d'organo (cute, apparato respiratorio, sistema nervoso periferico, apparato gastroenterico) compaiano più tardivamente, in genere nel terzo triennio di malattia. Le complicanze linfoproliferative, che sono in assoluto quelle più

temibili per la prognosi del paziente appaiono, nella nostra casistica in media come le più tardive anche se, ovviamente, in questo caso il numero limitato di casi e l'ampia variabilità di latenza nell'ambito degli stessi (da 4 a 26 anni) non consentono di trarre conclusioni assolute. A differenza di altri studi (4), nei quali lo sviluppo di complicanze linfoproliferative è stato consistentemente associato a bassi livelli di C4, presenza di crioglobuline monoclonali e porpora palpabile, nella nostra casistica non sono emerse correlazioni significative in questo senso, probabilmente anche per il basso numero di casi, e ciò non ha consentito di evidenziare elementi predittivi di outcome sfavorevole.

In conclusione, anche se la SS primitiva si configura come una malattia a lenta evoluzione con prognosi sostanzialmente benigna, la possibile insorgenza di complicanze linfoproliferative e l'assenza di biomarkers assoluti predittivi di linfoproliferazione implica la necessità di uno stretto follow-up clinico.

RIASSUNTO

La Sindrome di Sjogren (SS) è una malattia autoimmune sistemica ad evoluzione lentamente progressiva che colpisce tipicamente le ghiandole esocrine ed in particolare le ghiandole lacrimali e salivari. La SS può inoltre manifestarsi a livello sistemico con l'interessamento dei diversi organi e apparati. La prognosi della malattia è, comunque, di solito favorevole, e solo in una minoranza di casi è descritta una possibile evoluzione in senso linfo-proliferativo.

Scopo: del presente lavoro è stato quello di descrivere le principali caratteristiche cliniche e sierologiche di una casistica di 250 pazienti seguiti presso la nostra Unità Operativa.

Pazienti e metodi: 250 pazienti (9 M e 241 F; età media: 53,43 aa) sono stati seguiti regolarmente per un periodo medio di follow-up di 140 mesi. In tutti i pazienti la diagnosi di sindrome di Sjogren è stata formulata in accordo con i criteri internazionali per la sindrome.

Risultati: La sindrome secca è risultata il sintomo più comune, presente nella totalità dei pazienti, con xerofthalmia nel 93% dei casi e xerostomia nel 90%. Relativamente alla sintomatologia oculare, inoltre, l'87% dei pazienti fa uso di lacrime artificiali per più di tre volte al giorno mentre la sensazione di sabbia negli occhi è stata riferita nel 72% dei casi. L'86% dei pazienti ha presentato, infine, un test di Schirmer positivo, mentre il test al Rosa Bengala è risultato positivo nel 75% dei casi. Per quanto concerne, invece, la sintomatologia orale il 55% dei pazienti deve bere per inghiottire cibi secchi mentre il 43% ha presentato tumefazioni ricorrenti o persistenti delle ghiandole salivari maggiori. Una biopsia salivare positiva con focus score ≥ 1 è stata ritrovata nel 72% dei pazienti. Confrontando i sintomi d'esordio della malattia con quelli presenti nel follow up è emerso che mentre: la sintomatologia ghiandolare, il coinvolgimento dell'apparato muscolo-scheletrico, la presenza di fenomeno di Raynaud e di sintomi costituzionali sistemici sono documentabili spesso fin dalle prime fasi di malattia, le manifestazioni extraghiandolari compaiono più tardivamente e si manifestano in una percentuale minore di pazienti. Nell'ambito delle manifestazioni extraghiandolari la distribuzione percentuale è la seguente: apparato urogenitale 40%, apparato emopoietico 24%, cute 20%, apparato respiratorio 11%, sistema linfatico 10%, apparato gastrointestinale e fegato 7%, SNP 8% e rene 3%. Il 29% dei pazienti ha presentato una patologia tiroidea, mentre il 27% una fibromialgia secondaria. Infine la prevalenza delle complicanze linfoproliferative maggiori è stata del 2%: 6 pazienti hanno sviluppato, infatti, rispettivamente: linfoma delle ghiandole salivari maggiori (3 casi), linfoma MALT gastrico (un caso) e LNH a cellule B diffuso a grandi cellule (due casi). Dal punto di vista sierologico l'85% dei pazienti ha presentato anticorpi antinucleo positivi, il 56% Ra test positivo, il 66% ENA, il 32% ENA SSB e infine il 53% iper-gammaglobulinemia.

Conclusioni: I risultati della nostra casistica confermano che la SS si configura come una malattia caratterizzata da una prognosi in genere favorevole date le modeste manifestazioni a carattere sistemico, facilmente controllabile nella maggior parte dei casi, con farmaci sintomatici, basse dosi di steroidi e antimalarici.

Parole chiave - Sindrome di Sjogren, xerofthalmia, xerostomia, manifestazioni extraghiandolari, anticorpi antinucleari.

Key words - Sjogren's syndrome, dry eye, dry mouth, organ involvement, antinuclear antibodies.

BIBLIOGRAFIA

1. Tzioufas A, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome. In Klippel JH eds Rheumatology London: Mosby-Year Book Europe Lid 2001, volume 2, 32.1-32.11
2. Fox RI, Tornwall J, Michelson P. Current issues in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 364-71.
3. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-92.
4. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 296-304.
5. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1262-9.
6. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjogren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 245-53.
7. Pertovaara M, Korpela M, Saarelainen S, Laitinen J, Jarvenpaa R, Laippala P, et al. Long-term follow-up study of pulmonary findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 343-8
8. Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LT, O'Fallon WM, Matteson EL. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjogren's syndrome, 1976-1992. *J Rheumatol* 1999; 26: 1296-300.
9. Kruize AA, Hene RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, van Bijsterveld OP, et al. Long-term followup of patients with Sjogren's syndrome. *Athritis Rheum* 1996; 39: 297-303.
10. Gannot G, Lancaster HE, Fox PC. Clinical course of primary Sjogren's syndrome: salivary, oral, and serologic aspects. *J Rheumatol* 2000; 27: 1905-9.
11. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al; European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
12. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in SS. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 147-56.
13. Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjogren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 1982; 9: 685-90.
14. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjogren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 467-72.