

Utilità dell'ecografia e del color Doppler nella diagnosi delle malattie delle ghiandole salivari maggiori

Usefulness of ultrasonography and color Doppler sonography in the diagnosis of major salivary gland diseases

F. Salaffi¹, M. Carotti², G. Argalia², D. Salera², G.M. Giuseppetti², W. Grassi¹

¹Dipartimento di Patologia Molecolare e Terapie Innovative, Cattedra di Reumatologia;

²Istituto di Radiologia, Università Politecnica delle Marche

SUMMARY

The algorithm for imaging of the salivary glands depends on the clinical scenario with which the patient presents to the clinician. Ultrasound has been increasingly used in recent years and thanks to high performance, easy to use apparatus, it can now be used for exploration of the salivary glands. This non invasive, painless and relatively inexpensive examination provides rapid visualisation of the salivary glands and is a useful adjunct to computed tomography and magnetic resonance imaging examination, particularly in tumour pathology. In recent years, publications have highlighted the potential usefulness of salivary gland ultrasonography as a simple and non-invasive adjunctive test for the detection of gland involvement in Sjögren's syndrome (SS). SS is a chronic inflammatory disease of the salivary glands characterised by focal lymphocytic infiltrates that cause progressive destruction of the acinar structures. The findings of a previous study lead us to believe, in agreement with other examiners, that semiquantitative assessment of ultrasonographic images of the salivary glands is a sensitive and very useful means of evaluating salivary involvement in SS. Color Doppler sonography is a recently introduced method which makes it possible to evaluate intra- and perilesional vascularization and to perform a hemodynamic study of the area being explored. The color Doppler sonography can provide a useful adjunct to conventional ultrasound, increasing diagnostic accuracy in submandibular-parotid masses and to analyze physiologic changes that occur during salivary stimulation in normal subjects and the flow alterations that occur in diseased glands of SS patients. This article reviews the normal ultrasound anatomy of the salivary glands along with lithiasic, inflammatory, tumoral, and autoimmune disease such as SS.

Reumatismo, 2006; 58(2):138-156

INTRODUZIONE

La molteplicità e le notevoli difficoltà diagnostiche delle diverse affezioni che colpiscono una struttura in esame rendono, spesso, necessaria l'integrazione delle diverse tecniche di imaging. Lo studio delle ghiandole salivari ne rappresenta un esempio, a causa sia del numero e dell'entità delle condizioni patologiche che possono interessar-

le, ma anche per il fatto che non raramente si presentano con quadri clinici sovrapponibili (1-4). La scialografia è stata la prima tecnica diagnostica ad essere stata introdotta; ad essa si sono aggiunti l'esame radiologico diretto, la teletermografia, la scintigrafia, l'ecografia, la tomografia computerizzata (TC) e più recentemente la risonanza magnetica (RM) e la RM-scialografia, ognuna delle quali ha ormai assunto un ruolo ben definito nell'iter diagnostico (5-14). Tra le diverse metodiche di imaging impiegate per lo studio delle ghiandole salivari l'ecografia rappresenta, per la sua non invasività, l'ampia diffusione, l'ottima accettabilità da parte del paziente, nonché per il basso costo, la metodica di più frequente impiego e di più rapida e facile esecuzione (15-18). Essa consente la dettagliata valutazione morfologica delle ghiandole

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Fausto Salaffi

Clinica Reumatologica

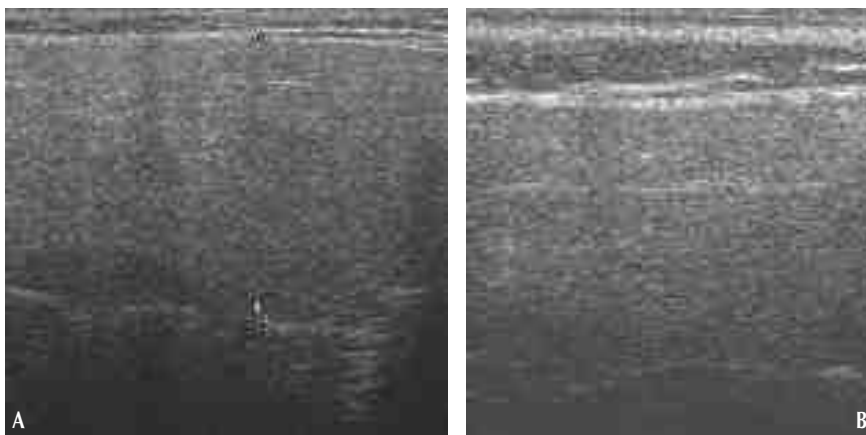
Università Politecnica delle Marche

Ospedale A. Murri

Via dei Colli 52, 60035 Jesi (Ancona)

E-mail: fsalaff@tin.it

Figura 1 - Ghiandola parotide normale. La ghiandola presenta contorni e di dimensioni regolari, ad ecostruttura conservata ed il bordo ghiandolare posteriore appare definito rispetto alle strutture circostanti.



salivari maggiori ed è divenuta un'indagine elettiva, complementare all'esame clinico, nello studio sia della patologia infiammatoria che delle forme espansive (19-22), non solo per confermare la presenza ed il numero delle lesioni e la localizzazione topografica, ma anche, nella maggioranza dei casi, per definirne la natura. L'integrazione con il color power Doppler, l'analisi spettrale e l'impiego dei mezzi di contrasto (*m.d.c.*) ecografici permette di aggiungere utili informazioni a carattere funzionale all'immagine anatomica e di discriminare le diverse patologie, tracciando per ciascuna di esse un "pattern" vascolare dettagliato e completo (23-25). Nell'iter diagnostico, l'ecografia trova, inoltre, largo impiego nel guidare l'aspirazione ed il drenaggio di raccolte ascessuali, nonché nella guida di procedure di ago-aspirazione o ago-biopsia per esami cito-istologici (26). Tali tecniche sono oggi di rapida esecuzione e sono gravate da una bassa percentuale di complicanze, quali la paralisi, peraltro transitoria, delle branche del nervo facciale o la formazione di fistole salivari cutanee.

Cenni di semeiotica ecografica

Le ghiandole salivari di maggior interesse ecografico sono le cosiddette «maggiori», ossia le parotidi, le sottomandibolari e le sottolinguali; le ghiandole «minori» non sono ben esplorabili ecograficamente. Come per tutti gli organi superficiali, lo studio delle ghiandole salivari va effettuato con sonde di tipo «small-part», ossia di sonde dotate di trasduttori ad alta frequenza (7.5 o 10 MHz). Le sonde da 7.5-13 MHz, che hanno oggi una più ampia diffusione, consentono una maggiore panoramicità d'esame a fronte, tuttavia, di un minor dettaglio rispetto alle sonde da 10 MHz. L'esame viene eseguito con paziente in decubito supino, con

collo leggermente iperesteso e, per lo studio delle parotidi, con capo ruotato controlateralmente al lato in esame (26, 27). Ecograficamente la parotide appare costituita da echi fini e disomogenei, di intensità superiore rispetto ai muscoli circostanti, tra cui sono facilmente riconoscibili, specie nelle scansioni assiali, il massetere, lo sternocleidomastoideo ed il digastrico. L'ecostruttura della parotide è simile a quella della tiroide, rispetto alla quale, tuttavia, mostra maggior assorbimento acustico posteriore che rende difficoltosa la visualizzazione delle porzioni più profonde (27-29) (Fig. 1).

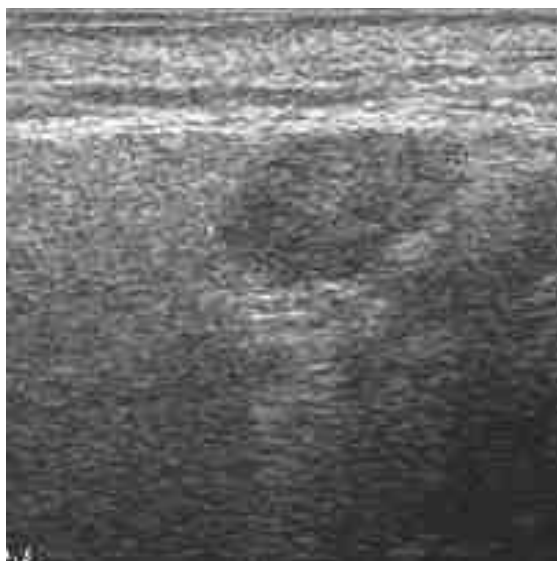


Figura 2 - Linfonodo intraparenchimale parotideo in paziente con scialoadenite cronica. L'esame ecografico è stato condotto con sonda lineare da 10 MHz. Il linfonodo appare come un'immagine ovalare lievemente ipoecogena, la corticale ed il linfocentro non appaiono chiaramente visualizzabili.

Nonostante la sua delimitazione capsulare, agli ultrasuoni (US) i margini ghiandolari non sono ben definiti, specie nell'anziano, in seguito alla progressiva sostituzione adiposa del parenchima ghiandolare. Occorre tener presente, inoltre, che la parotide presenta un processo anteriore (masseterino) e due processi posteriori, dei quali uno si estende tra la mastoide ed il muscolo sternocleidomastoideo e l'altro nello spazio retrofaringeo. Quest'ultima porzione non è esplorabile ecograficamente. Nel contesto della ghiandola parotidea possono essere apprezzati linfonodi sottocapsulari o intra-parenchimali (Fig. 2). Nella porzione anteriore della ghiandola è talora apprezzabile, specie se dilatato, il dotto di Stenone con aspetto a «binario» (pareti iperecogene e lume ipoecogeno). Con sonde ad alta frequenza da 10-13 MHz è possibile visualizzare la porzione intraghiandolare del nervo faciale in circa il 30% dei soggetti, come una sottile stria iperecogena o con aspetto a «binario». Esso divide la ghiandola, da un punto di vista anatomico-chirurgico, in un lobo superficiale ed uno profondo.

Le ghiandole sottomandibolari sono situate dietro il corpo della mandibola (porzione superficiale) e si estendono in profondità tra il muscolo miloioideo in basso e lateralmente, ed i muscoli ipoglosso e stiloioideo medialmente (parte profonda). Presenta un'ecostruttura simile a quella della parotide, ma senza assorbimento acustico posteriore (Fig. 3). Il dotto di Wharton ha un calibro maggiore del dotto di Stenone e sbocca in corrispondenza della papilla salivare sublinguale; a tale livello, in condizioni di normalità, il dotto di Wharton non è visualizzabile ecograficamente.

PRINCIPALI AFFEZIONI DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI

Le affezioni che interessano le ghiandole salivari sono molteplici, dalle lesioni traumatiche, a malattie congenite, ad infezioni acute e croniche, fino alla patologia neoplastica.

PATOLOGIA NON INFIAMMATORIA NON NEOPLASTICA

Traumi e fistole salivari: essendo le ghiandole salivari strutture molto superficiali, spesso traumi del collo e della faccia possono interessare le ghiandole stesse, specialmente le parotidi. L'ecografia per-

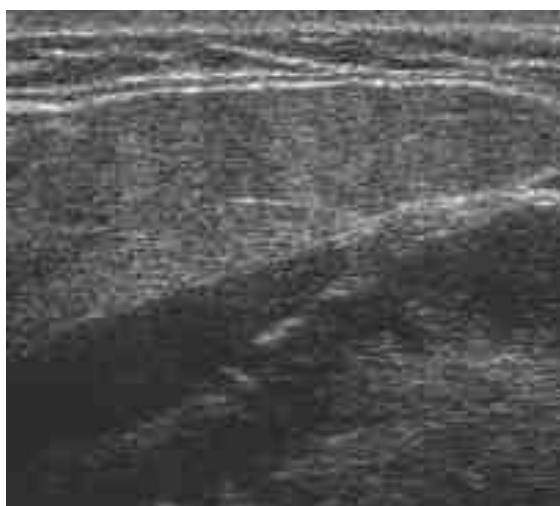


Figura 3 - Ghiandola sottomandibolare normale. La ghiandola appare regolare per morfologia, dimensione ed ecostruttura, con bordo ghiandolare posteriore ben definito.

mette la visualizzazione di falde liquide intra e perighiandolari e la valutazione dell'estensione della lesione. Tale metodica trova particolare utilità nel follow up degli ematomi e della fuoriuscita di saliva dopo drenaggio.

Cisti salivari: sono piuttosto rare, specialmente quelle di origine disontogenetica. Sono più spesso acquisite, generalmente da interpretare come diverticoli duttali veri e propri, conseguenti ad insufficiente drenaggio. La sede più frequente è quella sottolinguale (80% dei casi), ma non sono infrequenti anche a livello della parotide. La ranula è una particolare cisti da ritenzione (dovuta al ristagno di saliva) che colpisce la ghiandola sottolinguale. Si presenta come una sacca ricoperta da mucosa di aspetto normale situata al di sotto della lingua. Può determinare, quando è voluminosa, anche gravi problemi alla masticazione e alla deglutizione. Le cisti parotidiche si possono formare anche per ascessualizzazioni o per flogosi asettiche intraghiandolari secondarie a calcoli. Ecograficamente tali lesioni sono facilmente riconoscibili come formazioni anecogene a margini netti. Quasi sempre sono presenti rinforzo di parete posteriore ed ombre acustiche laterali (28, 29).

Ipertrofia semplice: solitamente asintomatica, può essere dovuta a fattori costituzionali (obesità), razziali (popolazioni nord-africane, egiziane, etc.), a denutrizione, ad alterazioni dismetaboliche (dia-



Figura 4 - Scialolitiasi. Il calcolo si presenta come una formazione iperecogena, con sbarramento acustico posteriore. Si associa area ipoecogena a contorni sfumati nella zona circostante il calcolo, segno di flogosi acuta.

bete, distiroidismo) e a malattie degenerative (cirrosi, spirochetosi, cachessia uremica, sarcoidosi). È descritta anche una ipertrofia a carattere compensatorio, in genere secondaria ad asportazione chirurgica delle ghiandole salivari, generalmente le sottolinguali. Ecograficamente le ghiandole appaiono di dimensioni aumentate, con forma, margini ed ecostruttura conservati (29-31).

Pneumatocele: tipico dei soffiatori di vetro o dei suonatori di tromba, consiste nella presenza di gas nei dotti salivari, e talora da formazione di veri e propri diverticoli. All'esame ecografico si manifesta come multipli "micro-spot" o sottili linee iperecogene che seguono il decorso dei dotti (29).

Scialolitiasi: rappresenta la causa più frequente di tumefazione parotidea ricorrente. La scialolitiasi colpisce l'1-2% della popolazione. Nella stragrande maggioranza (80-94% dei casi) i calcoli interessano la sottomandibolare, mentre nel 6-20% dei casi la parotide. I calcoli della ghiandola sottomandibolare presentano una localizzazione prevalentemente intraduttale, mentre quelli parotidici sono più frequentemente intraghiandolari, con localizzazione nel lobo parotideo superficiale, solo raramente a livello del dotto di Stenone. Il calcolo è in genere solitario, e si presenta come una formazione iperecogena con «sbarramento acustico posteriore». Se il calcolo è localizzato nel dotto principale si osserva una dilatazione più o meno evi-

dente dei dotti a monte, che si presentano come strutture tubulari ipoecogene ramificate nel contesto della ghiandola. Questo reperto è meglio apprezzabile stimolando la salivazione del soggetto con succo di limone. L'ecografia permette, quasi sempre, di visualizzare un'area ipoecogena a contorni sfumati nella zona circostante il calcolo stesso, segno di flogosi acuta (29, 33, 34) (Fig. 4). Persistendo l'ostruzione, può formarsi una piccola raccolta ascessuale che, nel tempo, esita in una piccola pseudocisti.

PATOLOGIA INFIAMMATORIA

Scialoadeniti: si dividono in acute e croniche, sia in relazione alla patogenesi che al decorso della malattia. Le scialoadeniti acute riconoscono più frequentemente un'eziologia virale (paramixovirus), causano aumento di volume della ghiandola, che si presenta edematosa, con dotti normali. Si associano, spesso, adenopatie reattive. Meno frequentemente le scialoadeniti sono sostenute da infezioni batteriche che possono interessare la ghiandola per via ematogena o per via duttale ascendente dal cavo orale. La ghiandola parotide è senza dubbio la più interessata (80% dei casi) dai processi infiammatori. Nelle forme acute l'esame ecografico rappresenta indubbiamente la tecnica di elezione, in quanto, l'introduzione del mezzo di contrasto (scialografia) è controindicata per la possibilità di aggravare lo stato flogistico (27, 35). Le ghiandole appaiono ecograficamente aumentate di volume, a contorni lievemente sfumati, disomogeneamente ipoecogene a causa dello stato edematoso del parenchima (Fig. 5). Talora l'edema è solo focale, e ciò rende difficoltosa la diagnosi differenziale con le forme nodulari. Assai frequente è l'evoluzione ascessuale delle flogosi acute, con formazioni liquide o semiliquide a contorni gibbosi o stellati, che tendono alla fistolizzazione verso la superficie o gli strati più profondi della loggia ghiandolare. Segno importante di flogosi è l'aumento di spessore della cute sovrastante la ghiandola, dovuto ad edema. In tali condizioni di flogosi acute il color Doppler evidenzia segnali più intensi a seconda dell'entità della flogosi, con comparsa, dapprima, dei vasi a decorso lineare e discretamente regolare e poi il decorso si fa più irregolare con numerose anastomosi. Con l'aumentare dello stato di edema si rileva un decremento dei segnali fino alla quasi scomparsa. Nelle forme ascessuali sono evidenti segnali di tipo "periferi-

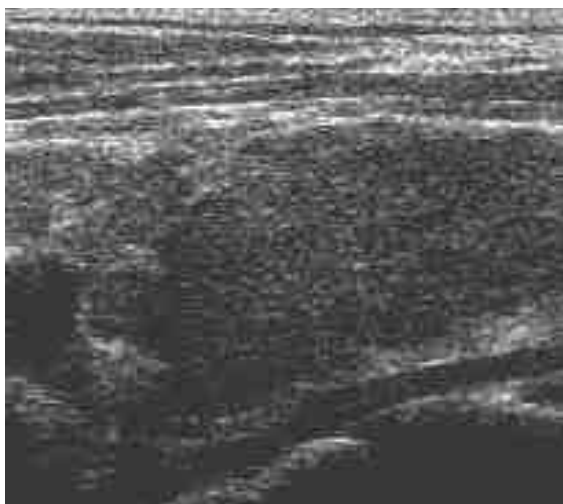


Figura 5 - Sialoadenite acuta. La ghiandola presenta ecostruttura disomogeneamente ipoecogena, con presenza di multiple piccole aree ipoecogene, a volte confluenti, per lo stato edematoso del parenchima.

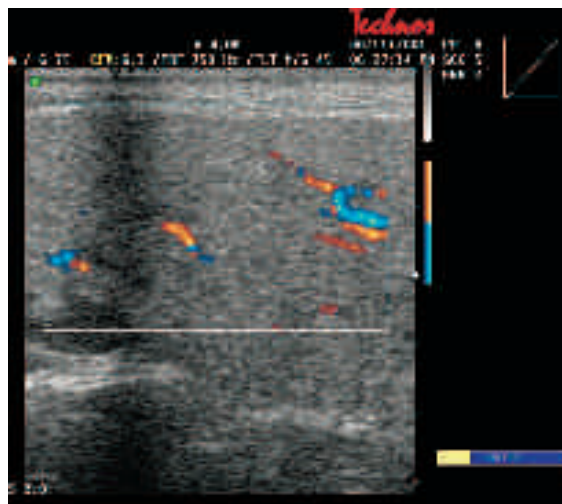


Figura 6 - Sialoadenite acuta di lieve entità. La parotide si presenta modicamente aumentata di volume, il margine ghiandolare posteriore è ancora ben definito. Il parenchima presenta un'ecostruttura finemente disomogenea. L'esame color-Doppler evidenzia iperemia del parenchima con vasi lievemente dilatati a decorso lineare.

co”, con vasi arteriosi che si intrecciano alla periferia dell’ascesso ma senza segnali interni. Le sialoadeniti croniche possono essere conseguenza di sialoadeniti acute, calcolosi recidivante o alterazioni duttali persistenti. Anche in questo caso l’esame di primo livello è l’ecografia che dimostra ghiandole ridotte di volume, con ecostruttura disomogenea ed irregolare dilatazione dei dotti intraghiandolari. Tali dotti dapprima si presentano solo lievemente ectasici, specie alle biforcazioni dei rami secondari e terziari o periferiche, poi le ectasie diventano sacciformi, rotondeggianti e diffuse (aspetto ad “albero di mele” alla scialografia). Infine, le lesioni ectasiche diventano grandi ed irregolari fino a veri e propri “laghi salivari”. A livello del parenchima compaiono minute calcificazioni puntiformi, con alterazione della morfologia ghiandolare. Nelle forme granulomatose (tuberculare, luetica, actinomicotica) i granulomi sono ben evidenti all’ecografia come zone disomogenee a contorni ben definiti all’interno di ghiandole generalmente ipo o atrofiche. Quasi sempre concomita l’ectasia duttale focale e talora sono presenti anche piccole calcificazioni intraparenchimali. Spesso si evidenziano linfonodi ingranditi con i caratteri della reattività. Evenienza non rara è la riaccutizzazione di forme croniche, con aumento di volume ghiandolare e presenza di zone ipoecogene o addirittura con formazione di zone ascessualizzate. Nelle forme croniche non atrofiche i se-

gnali al color Doppler sono comunque più frequenti che in condizioni di normalità e sono caratterizzati da vasi piccoli, non visibili nella loro interezza, che circondano le irregolarità ecostrutturali dovute alle ectasie dei dotti (Fig. 6). Negli stati di riaccutizzazione della flogosi cronica, compaiono segnali più intensi con vasi irregolari per calibro e decorso.

PATOLOGIA NEOPLASTICA

Le neoplasie salivari sono rare in senso assoluto, rappresentando circa il 5% di tutti i tumori della testa e del collo (36-41). L’ottanta per cento di tali neoplasie origina dalla ghiandola parotide, che risulta, pertanto, la sede di gran lunga più frequentemente colpita; la ghiandola sottomandibolare (15% dei casi), la sottolinguale e le ghiandole salivari minori (5% dei casi) sono interessate in misura assai inferiore. Nella ghiandola parotide prevalgono i tumori benigni (80% dei casi), nella sottomandibolare tale percentuale si riduce al 50%, mentre nella sottolinguale e nelle ghiandole salivari minori il rapporto si inverte a favore delle neoplasie maligne che si riscontrano in tali sedi in percentuale variabile tra il 50% e l’80% dei casi (36-41). Le neoplasie maligne salivari hanno uno sviluppo iniziale prevalentemente a carattere nodulare, con crescita espansiva asintomatica; solo in un

secondo tempo manifestano la loro malignità, assumendo aspetti infiltrativi a carico delle strutture adiacenti con la comparsa dei relativi sintomi. La paralisi del nervo faciale, che è il sintomo principale di infiltrazione maligna, compare solo nel 14% dei casi di carcinoma parotideo. L'incidenza di metastasi linfonodali presenti alla prima diagnosi varia dal 14% al 29%. Nel 13% dei casi sono descritte metastasi linfonodali occulte, di difficile rilevazione. Il prelievo bioptico e gli esami strumentali eseguiti con le tecniche proprie per il distretto di insorgenza permettono una corretta diagnosi. La radiologia standard e la scialografia sono oggi meno utilizzate rispetto al passato. L'ecografia rappresenta l'esame di scelta come primo livello diagnostico strumentale. Ha come vantaggi principali la non invasività, il basso costo, un ottimo livello di risoluzione, la possibilità di guidare un agobiopsia, la possibilità di effettuare nella stessa seduta anche un esame rapido delle stazioni linfatiche cervicali. Presenta lo svantaggio di non consentire lo studio della ghiandola nel suo insieme, in particolare di non visualizzare bene le porzioni al di sotto dell'osso mandibolare. Il problema maggiore resta la diagnosi differenziale tra le forme benigne e quelle maligne e nell'eventuale valutazione dell'estensione. I tumori maligni assumono in genere aspetto nodulare con irregolarità dei margini fino a quadri chiaramente infiltrativi del tessuto circostante. La tessitura è disomogenea con frequenti aree ecoprive (necrotico-emorragiche) o iperriflettenti (calcificazioni). Molto importante per un giudizio diagnostico di probabile malignità è l'eventuale presenza di linfoadenomegalie regionali, che vanno sempre ricercate. Si sono pertanto individuati dei segni di probabile benignità e dei segni di sospetta malignità (Tab. I) (36-42). La maggior parte delle lesioni nodulari solide presenta segnali color Doppler al loro interno (80%), anche se in maniera assai variabile, ma comunque un maggior numero di segnali rispetto al restante parenchima ghiandolare. Nei tumori maligni i segnali intranodulari sono, nella maggior parte dei casi (83%), più numerosi ed evidenti rispetto ai tumori benigni con multiple strutture vascolari venose e soprattutto arteriose che si intrecciano all'interno della lesione e conferiscono l'aspetto di un nodulo con vascolarizzazione a più poli. Nella maggior parte dei casi è assente una vascolarizzazione periferica "di parete". Raramente, sono rinvenibili segni di sconfinamento, cioè vasi in comune tra il nodulo ed il parenchima circostante. Con l'avvento della RM, questa tecnica ha gradualmente sostituito

Tabella I - Segni ecografici di probabile benignità e malignità nella valutazione delle lesioni delle ghiandole salivari maggiori.

Segni di probabile benignità
<ul style="list-style-type: none"> - lesione unica, liquida, ben delimitata (cisti); - area con presenza di numerosi vacuoli e a margini poco definibili; - nodulo con zone liquide o semilquide sparse od ordinate "a ventaglio", con margini netti (adenolinfoma); - noduli ipoecogeni ed omogenei, di grandi dimensioni, poco distinguibili dal corpo adiposo di Bichat e dai tessuti muscolari (lipomi); - noduli ben delimitati, ipoecogeni ed omogenei (tumori misti)
Segni di probabile malignità
<ul style="list-style-type: none"> - noduli ipoecogeni e disomogenei, con zone più o meno riflettenti che si alternano in modo disordinato; - presenza di microcalcificazioni intranodulari; - presenza di immagini liquide intranodulari a limiti sfrangiati e poco netti; - noduli a margini irregolari, stellati, talora sfumati, con soluzione di continuo, tipico segno di microinvasività locale; - evidente invasione di strutture limitrofe, quali vasi, muscoli e osso mandibolare; - presenza di linfonodi loco-regionali ingranditi e con caratteri di linfonodi neoplastici.

tuito la TC nella valutazione delle lesioni delle ghiandole salivari per la migliore definizione dei tessuti molli. Sia la TC che la RM forniscono valide informazioni in merito alla localizzazione intrinseca o estrinseca alla ghiandola e sull'estensione di malattia. La scintigrafia salivare ha impiego clinico limitato nella diagnosi di cisto-adenolinfoma. Di recente impiego sperimentale è la tomografia ad emissione positronica (PET), ancora da valutare in ambito diagnostico e di follow-up. Le conoscenze sui tumori salivari sono notevolmente progredite negli ultimi 20 anni; grazie alle tecniche di immunoistochimica, citofotometria, ibridazione, colture tissutali ed analisi cromosomiali, sono state raccolte molte informazioni che hanno portato alla attuale classificazione delle neoplasie delle ghiandole salivari (Tab. II) (43).

NEOPLASIE BENIGNE

Adenoma pleomorfo: è il più frequente dei tumori benigni parotidei (75-80% dei casi). In passato era definito come tumore misto, per la presenza, sia di una componente epiteliale che di una compo-

Tabella II - Classificazione istologica dei tumori salivari secondo WHO (Seifert e Sobin 1991).

<i>Lesioni simil-tumorali</i>
Sialadenosi Oncocitosi Sialometaplasia necrotizzante Cisti salivari Sialadenite cronica sclerosante (tumore di Kuttner) Lesione linfocitica benigna (sialadenite mioepiteliale) Iperplasia linfoide cistica in AIDS
<i>Tumori benigni</i>
Adenoma pleomorfo Mioepitelioma (adenoma mioepiteliale) Adenoma a cellule basali Adenoma canalicolare Cistoadenoma (benigno) Cistoadenoma papillifero Cistoadenoma mucinoso Tumore di Warthin (adenoinfoma) Oncocitoma Papilloma duttale Papilloma duttale invertito Papilloma intraduttale Sialadenoma papillifero Adenoma sebaceo
<i>Tumori maligni</i>
<i>Carcinomi</i> Carcinoma a cellule aciniche Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma adenoide-cistico Carcinoma polimorfo a basso grado di malignità Carcinoma epi-mioepiteliale Mioepitelioma maligno (ca. mioepiteliale) Carcinoma a cellule basali Cistoadenocarcinoma Papillifero Mucinoso Oncocitoma maligno (ca. oncocitario) Carcinoma in adenoma pleomorfo Carcinoma duttale Carcinoma sebaceo Adenocarcinoma Carcinoma squamocellulare Carcinoma a piccole cellule Carcinoma indifferenziato Altri carcinomi
<i>Neoplasie non-epiteliali</i> Linfomi Neoplasie secondarie Neoplasie inclassificabili
<i>Seifert G, Sobin LH. World Health Organization International Histological Classification of Tumours: histological typing of salivary gland tumours. Springer-Verlag, Berlin, 1991.</i>

nente mesenchimale secernente materiale basofilo di natura mucoide, mixoide o condroide. Microscopicamente il tumore è costituito da nidi e cordoni cellulari talvolta differenziati in strutture duttali ed acinose e da scarsa componente liquida. Attualmente si ritiene che si tratti di una neoplasia di esclusiva origine epiteliale e che gli aspetti simil-connettivali siano secondari. Il termine di adenoma pleomorfo identifica una neoplasia epiteliale con caratteristiche anatomo-patologiche assai variabili. Esso colpisce prevalentemente il sesso femminile, con picco di massima incidenza fra i 35 e i 50 anni. È descritto come tumore potenzialmente maligno (nel 4-5% dei casi), in quanto è possibile una degenerazione maligna con accrescimento lento ed infiltrazione dei tessuti circostanti (44, 45). È costituito da una formazione nodulare a limiti netti, capsulata e non aderente ai tessuti circostanti, spesso bilaterale o multifocale, con tendenza a recidivare anche controlateralmente. Esistono (10% dei casi) forme discretamente disomogenee e con margini sinuosi ed irregolari. Il tumore si presenta, in genere, come una lesione singola polilobulata, di diametro compreso fra i 2 e 4 cm, a crescita lenta, che se non trattato, può raggiungere notevoli dimensioni (46, 47). L'adenoma pleomorfo ecograficamente è assai ben riconoscibile, in quanto presenta ecostruttura ipoecogena e nella quasi totalità dei casi omogenea (98% dei casi). I margini sono

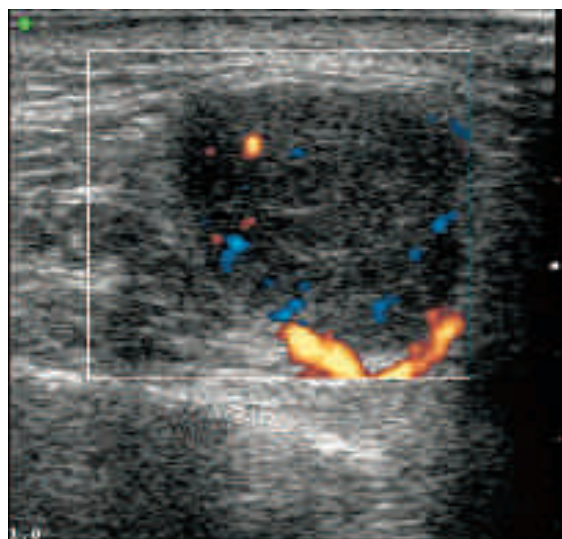


Figura 7 - Adenoma pleomorfo. Nel parenchima parotideo si evidenzia una formazione nodulare solida ipoecogena a contorni ben delimitati. Al power-Doppler il nodulo presenta una vascolarizzazione prevalentemente periferica con evidenza di un polo vascolare.

netti e regolari per la presenza di una capsula (Fig. 7). I contorni, in genere ben delimitati, tendono all'irregolarità nelle forme di maggiori dimensioni, in tali casi si possono evidenziare lacune anecogene riferibili ad aree necrotizzate nel contesto. In tali evenienze, i quadri ecografici sono sovrapponibili a quelli di un tumore maligno e solo la presenza di adenopatie metastatiche latero-cervicali omolaterali permette la diagnosi differenziale. Il rilievo di microcalcificazioni intranodulari è frequente. La diagnosi differenziale con il carcinoma mucoepidermoide ed il carcinoma adenoido-cistico è ugualmente ardua, anch'essi presentano frequentemente limiti netti e raramente necrosi centronodulare. Gli adenomi pleiomorfi presentano spesso (80% dei casi) all'esame color Doppler segnali periferici di parete completi o a tratti, generalmente con un andamento che segue la limitante esterna del nodulo (Fig. 7). All'interno del nodulo è facile rinvenire un polo vascolare, per lo più venoso, ma talora anche arterioso.

Tumore di Warthin: la definizione di tumore di Warthin è più corretta rispetto a quella di adenolinfoma o di cistoadenoma papillare linfomatoso (47). Esso costituisce il 5-6% dei tumori epiteliali. Per incidenza assoluta è la seconda neoplasia salivare dopo l'adenoma pleomorfo. Questo tumore predilige l'età adulta, il sesso maschile ed insorge prevalen-

temente tra la quarta e la settima decade con picco intorno ai quarant'anni. È spesso bilaterale, multifocale, a crescita lenta. Esso appare ben capsulato e rotondeggiante con aspetti cistici all'interno. Il tumore di Warthin rappresenta il 10-20% dei tumori parotidei, mentre è raro il suo riscontro nella ghiandola sottomandibolare. Si localizza, nella maggioranza dei casi, nel polo inferiore della parotide. È bilaterale nel 7% dei casi (48, 49). All'ecografia appare come una lesione ipo-anecogena, con aspetto "a lacune liquide", che talora possono assumere dimensioni relativamente cospicue (Fig. 8). Le multiple aree di ipoecogenicità, talora distribuite a "ventaglio", possono essere confuse con spandimenti salivari o con piccole emorragie intranodulari, tipiche dei tumori maligni a rapida invasività. L'aspetto ipo-anecogeno corrisponde al quadro istologico, caratterizzato da grandi spazi cistici costituiti da linfociti, epitelio desquamato, con cavità tappezzate da epitelio cilindrico, pseudostratificato, che riveste anche le formazioni papillari aggettanti nel lume. La vascolarizzazione è presente nelle zone più ecogene, mentre nelle aree liquide o semiliquide non vi sono segnali (Fig. 9). Rari anche i segnali di tipo periferico (50, 51).

Lipomi: sono evenienze rare ma ben riconoscibili per la presenza di una tumefazione locale. Tuttavia, è difficile distinguere il lipoma vero e proprio da

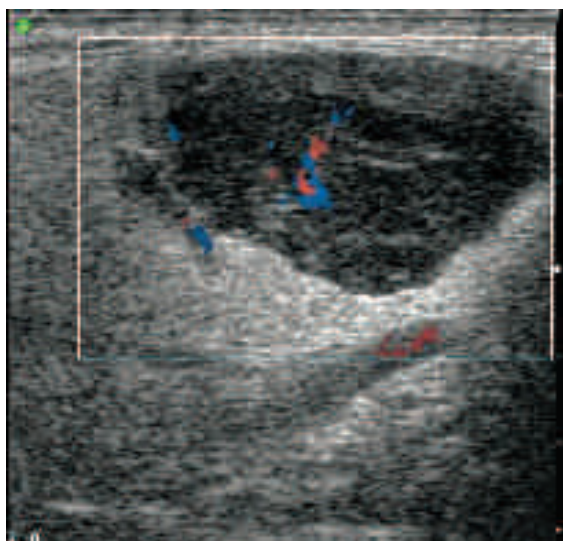


Figura 8 - Adenoma di Warthin. Nel parenchima parotideo si evidenzia una formazione nodulare ben delimitata ad ecostruttura mista. L'esame power-Doppler mostra segnali vascolari nelle zone più ecogene del nodulo, mentre non si rilevano segni di vascolarizzazione perilesionale.

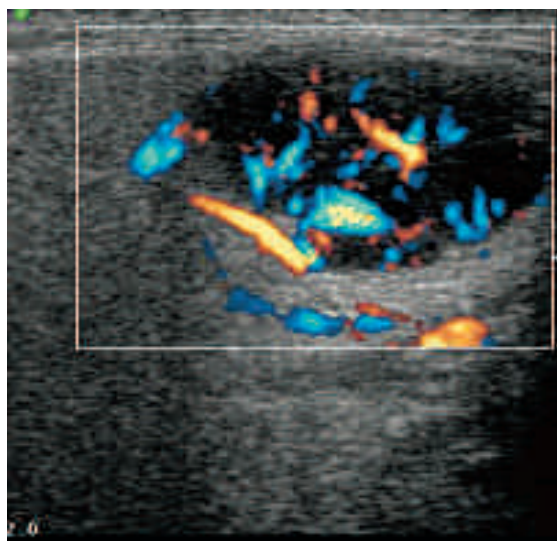


Figura 9 - Adenoma di Warthin. L'esame power-Doppler con mezzo di contrasto "ecoamplificatore" (Levovist) evidenzia l'architettura vascolare della lesione. Da un polo vascolare si dipartono a "ruota di carro" i vasi che vascolarizzano il nodulo. Essi presentano brusche variazioni di calibro, coerenti con la natura eteroplasica della lesione.

una lipomatosi ghiandolare, in quanto è presente grasso in maniera assai variabile nella loggia parotidea e nel vicino corpo adiposo di Bichat. Generalmente, all'ecografia, si presentano come lesioni ipoecogene, con sottili setti più riflettenti all'interno ed una demarcazione non sempre precisa (52, 53).

Emangiomi: è la neoplasia benigna più frequente in età pediatrica (generalmente compare alla nascita), solitamente monolaterale, a rapido accrescimento. Ecograficamente si caratterizza per la presenza di lacune anecogene diffuse a tutto il parenchima ghiandolare ("a nido d'ape"). I margini sono irregolari e sinuosi, mal riconoscibili; ma la diagnosi ecografica è pressoché sicura.

Oncocitoma o adenoma ossifilo: è piuttosto raro, presenta un aspetto simile all'adenolinfoma. Generalmente è monolaterale e non presenta aspetti cistici. Sia l'adenolinfoma che l'oncocitoma sono debolmente captanti alla scintigrafia con tecnezio pertecnato 99, elemento differenziale da tutte le forme nodulari (54). Rappresenta l'1% dei tumori delle ghiandole salivari e normalmente si presenta come una neof ormazione non dolente della parotide. È costituito da cordoni di grandi cellule epiteliali poligonali, identiche agli oncociti che compaiono nella ghiandola salivare nel corso dell'invecchiamento. È un tumore benigno che raramente recidiva dopo escissione chirurgica. Il segnale Doppler è assai simile a quello riscontrabile negli adenomi (55, 56).

NEOPLASIE MALIGNNE

Il *carcinoma mucoepidermoide* origina dall'epitelio dei dotti ghiandolari. È la neoplasia maligna più frequente della parotide, soprattutto in età pediatrica. Sprovvisto di capsula, presenta una crescita piuttosto lenta e può raggiungere dimensioni comprese fra i 3 ed i 5 centimetri. Praticamente asintomatico, è difficilmente differenziabile dal carcinoma a cellule squamose che invade i linfonodi regionali più rapidamente, e dall'adenocarcinoma, che spesso contiene raccolte liquide ematiche o di colliquazione all'interno. Le lesioni ad alto grado di malignità possono insorgere rapidamente, essere localmente infiltranti, ulcerarsi, causare dolore e paralisi del nervo faciale, metastatizzare nelle stazioni linfonodali o a distanza e recidivare dopo l'exeresi chirurgica nel 15% dei casi.

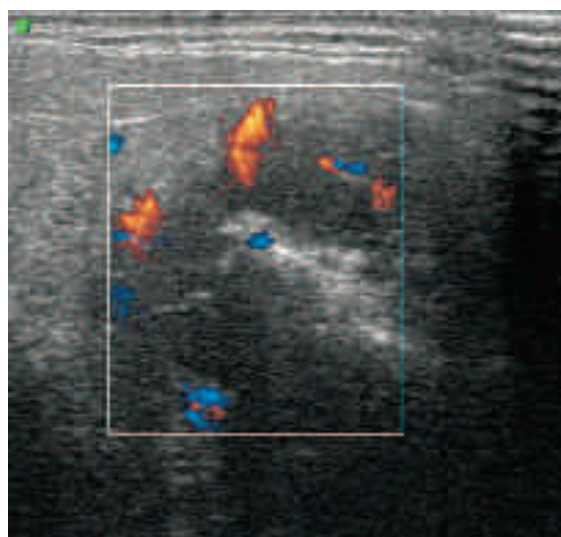


Figura 10 - Carcinoma adenoido-cistico. Nel parenchima parotideo si apprezza una lesione nodulare solida ed ecostruttura marcatamente disomogenea e limiti mal definiti. L'esame power-Doppler mostra una vascolarizzazione nodulare a "più poli".

Carcinoma adenoido-cistico: è il secondo tumore salivare maligno in assoluto, ma il più frequente nella sottomandibolare (costituisce il 20% dei tumori delle ghiandole sottomandibolari), nella sottolinguale e nelle ghiandole salivari minori. Si manifesta con eguale frequenza in entrambi i sessi, con un picco di incidenza intorno ai 50-60 anni. Si presenta, solitamente, come una massa monolaterale, ben definita, a crescita lenta. Frequentemente infiltra le strutture adiacenti (tessuti molli ed osso). La caratteristica peculiare del carcinoma adenoidocistico è la capacità di invadere gli spazi perineurali e quindi diffondere lungo le direttrici nervose verso aree distanti dalla sede della neoplasia primitiva (80% dei casi). Le metastasi linfonodali sono poco frequenti. Presenta un'ecostruttura disomogenea e cribrosa, talora con pseudocisti all'interno ed una vascolarizzazione a "più poli" (Fig. 10).

Adenocarcinoma e carcinoma indifferenziato: rappresentano rispettivamente il 27% e il 35% dei tumori maligni delle ghiandole salivari ed originano dalla trasformazione maligna degli adenomi pleomorfi, che tendono a degenerare nel 4-5% dei casi. Hanno crescita rapida, manifestandosi con ulcerazioni cutanee e paralisi del nervo faciale. Tali tumori tendono a metastatizzare precocemente. Entrambi i tumori non sono capsulati e presentano un'ecostruttura ipoecogena e disomogenea, con necrosi emorragica, laghi ematici o aspetti cistici

all'interno. I margini sono mammellonati e spesso presentano soluzione di continuità. Sono tumori molto infiltranti e tendono a dare precocemente metastasi locali e linfonodali.

Adenocarcinoma a cellule aciniche: origina dalla porzione terminale dei dotti intraghiandolari. È la seconda neoplasia maligna per frequenza nella parotide ma è nel complesso un tumore raro costituendo l'1% circa di tutte le neoplasie salivari ed il 2-4% delle neoplasie maligne parotidiche (64-66). Si tratta, quasi sempre, di una neoplasia monolaterale e raramente supera i 3 centimetri. La sua ecostruttura è assai simile a quella degli adenomi, in quanto è capsulato e talora con qualche minuta cisti all'interno. Non induce marcata tumefazione della ghiandola, né una sintomatologia dolorosa, pertanto anche clinicamente è simile ai tumori benigni. La sopravvivenza dopo chirurgia radicale è del 25% dei casi. Istologicamente è simile ai tumori a cellule chiare del rene, la diagnosi differenziale tra adenocarcinoma a cellule acinose e metastasi da iper-nefrosi è dunque difficile, tranne che in presenza di metastasi ai linfonodi loco-regionali (20% dei casi) (67, 68).

Tumori mesenchimali: la proliferazione linfoide delle ghiandole salivari può essere reattiva o neoplastica (Tab. III) (69, 70). Fra le forme reattive quelle di maggiore interesse sono rappresentate dalla scialoadenite associata alla sindrome di Sjögren (SS) (71), anche nota lesione linfoepiteliale o scialoadenite mioepiteliale, quella associata ad infezione cronica da virus C dell'epatite (HCV) (72). I linfomi delle ghiandole salivari sono prevalentemente di tipo B ed includono il linfoma B-cell della zona marginale (MALT), il linfoma follicolare ed il linfoma diffuso a larghe cellule B (73-75). L'iper-

plasia linfoide cistica interessa sia le ghiandole parotidi che le sottomandibolari ed induce una tumefazione delle ghiandole salivari unilaterale o bilaterale nel contesto di un quadro di linfadenopatia generalizzata progressiva. Spesso la distinzione fra disordine linfoproliferativo non neoplastico e il linfoma MALT è difficoltosa e si deve ricorrere all'istopatologia. La scialoadenite linfoepiteliale è caratterizzata da un infiltrato linfocitario con iperplasia follicolare, che circonda ed infiltra i dotti salivari, con disorganizzazione e proliferazione delle cellule epiteliali duttali e formazione di lesioni linfoepiteliali. L'architettura lobulare della ghiandola è preservata. Le lesioni linfoepiteliali interessano prevalentemente le parotidi, mentre le ghiandole sottomandibolari, le salivari minori e le ghiandole lacrimali possono non essere coinvolte. I linfomi rappresentano il 2-5% delle neoplasie delle ghiandole salivari. Hanno localizzazione parotidea nel 70% dei casi, le sottomandibolari sono interessate in circa il 25% dei casi, mentre le ghiandole salivari minori sono colpite in meno del 10% dei casi. I linfomi sono patologie maligne che derivano dalla trasformazione neoplastica delle cellule appartenenti al tessuto linfoide; la ghiandola parotidea, nella sua struttura, presenta isole di tessuto linfoide che a volte si organizza in veri e propri follicoli linfatici e che si distingue dai linfonodi localizzati a livello della loggia parotidea e associati alla ghiandola. In accordo con Hyman e Wolff (76), sono stati suggeriti tre criteri che devono essere soddisfatti per porre diagnosi di linfoma primitivo in presenza di una lesione parotidea:

- il coinvolgimento della ghiandola deve essere la prima manifestazione clinica della malattia;
- istologicamente la lesione dovrebbe coinvolgere il parenchima ghiandolare e non i linfonodi adiacenti;
- è necessaria la conferma istologica della natura maligna dell'infiltrato linfoide.

La gran parte dei linfomi a sede primitiva dalle ghiandole salivari maggiori sono di tipo non-Hodgkin (LNH) (77-79), ma è comunque controversa la determinazione esatta di un linfoma come primitivo della ghiandola salivare e quindi indipendente dal coinvolgimento secondario da parte di un linfoma a partenza dai linfonodi associati alla parotide. La sede parotidea primitiva dei linfomi LNH costituisce solo lo 0.7 % di tutti i linfomi; il sesso più colpito è quello femminile e l'età media di presentazione è la sesta decade di vita. I LNH a sede parotidea sono significativamente associati alla presenza della sindrome di Sjögren; in particolare si

Tabella III - Proliferazioni linfoidi delle ghiandole salivari maggiori

<i>Non neoplastiche</i>
- cisti linfoepiteliale benigna - iperplasia linfoide cistica - scialoadenite linfoepiteliale
<i>Neoplastiche</i>
- linfoma B-cell della zona marginale (MALT) - linfoma follicolare - linfoma diffuso a larghe cellule B - altri tipi di linfomi nodali

evidenzia la possibilità di trasformazione neoplastica nel 6-7% dei casi di sindrome Sjögren (79, 80). La prognosi nei casi di linfoma a tale patologia autoimmune è generalmente peggiore rispetto al riscontro di un linfoma insorto su parotide esente da patologia infiammatoria. I linfomi delle ghiandole salivari si presentano ecograficamente con un aumento volumetrico della ghiandola, con presenza nel contesto di disomogeneità nodulari ipoecogene focali o diffuse, a contorni sfumati. L'ipoecogenicità, dovuta alla presenza di proliferazione linfomatosa, è talvolta così spiccata da conferire, a tali lesioni, un aspetto cistico (81). Sebbene rappresenti una patologia rara, il linfoma della parotide deve essere considerato nella diagnosi differenziale con le altre tumefazioni a sede parotidea, soprattutto con le più frequenti affezioni benigne, poiché l'approccio terapeutico nei casi di linfoma prevede l'uso della chemio e radioterapia, potendo così spesso evitare il ricorso all'intervento chirurgico.

Metastasi nelle ghiandole salivari: sono rare, quando presenti derivano da carcinoma squamocellulare, da melanoma maligno del distretto testa-collo, carcinomi del nasofaringe, carcinomi della tiroide, del cavo orale o carcinoma renale a cellule chiare, carcinoma dello stomaco, del polmone e della mammella (82-85). I tumori metastatici per lo più sono dovuti ad invasione diretta da parte della neoplasia maligna posta nelle immediate vicinanze; rare sono invece le metastasi per via linfo-ematica. Le metastasi si rilevano come difetti focali del parenchima ghiandolare, di forma rotondeggiante, ad ecostruttura disomogenea ed ipoecogena, a margini netti.

PATOLOGIA AUTOIMMUNE: SINDROME DI SJÖGREN

La sindrome di Sjögren (SS), nota anche come «esocrinopatia autoimmune» o epitelite autoimmune è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune, caratterizzata dal coinvolgimento delle ghiandole a secrezione esocrina (86, 87). Le ghiandole più frequentemente colpite sono le lacrimali e le salivari. Il coinvolgimento delle ghiandole lacrimali determina una ridotta secrezione di lacrime con conseguente deficit dell'effetto protettivo sull'epitelio congiuntivale. Ne derivano una secchezza (xerofthalmia) ed un'infiammazione cronica dell'epitelio congiuntivale e

della cornea sottostante, definite con il termine di “cheratocongiuntivite secca”. L'impegno delle ghiandole salivari determina, parallelamente, una riduzione della produzione di saliva e provoca conseguentemente secchezza del cavo orale (xerostomia), con difficoltà nella deglutizione, comparsa di carie dentali multiple e precoci e sovrainfezioni orali batteriche e micotiche. Si definisce come SS primitiva l'entità nosografica caratterizzata dai sintomi locali definiti come sindrome secca accompagnati dalla presenza di sintomi sistemici e di impegni viscerali che sono comunemente riscontrabili nelle malattie sistemiche autoimmuni (88, 89). Per SS secondaria si intende, invece, la situazione clinica in cui la sindrome secca è associata ad un'altra malattia autoimmune sistemica ben definita, quale ad esempio il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia o l'artrite reumatoide, la sarcoidosi, l'infezione da virus C dell'epatite o l'infezione da HIV (89). Tra le diverse tecniche di imaging utilizzate per lo studio delle ghiandole salivari maggiori nella SS, l'ecografia rappresenta la metodica di più frequente impiego e di più facile esecuzione. Le principali alterazioni ecostrutturali evidenziabili all'ecografia sono rappresentate dalla disomogeneità parenchimale, per la presenza di aree ipoecogene di dimensioni variabili, di multiple formazioni cistiche e calcificazioni, l'ecogenicità ridotta rispetto alle strutture circostanti, il volume ghiandolare che può essere aumentato o ridotto, l'irregolarità dei margini e la presenza di linfonodi peri o intraghiandolari (90-95). Fra le alterazioni ecostrutturali comunemente evidenziabili, la disomogeneità parenchimale rappresenta il parametro di maggiore significato diagnostico nella SS (95). Tale osservazione è stata confermata in studi di comparazione con la RM (97, 98). Vari autori hanno, infatti, dimostrato un quadro parotideo caratteristico alla RM, rappresentato da foci multipli costituiti da aree a segnale ipointenso alternate ad altre a segnale iperintenso e disseminate in tutta la ghiandola (aspetto a “sale e pepe”) (93, 97-100). Anche secondo Spath et al. (100), la RM, nei pazienti affetti da SS, permette di riconoscere alterazioni ghiandolari del tutto tipiche. La presenza di tali multiple aree ipoecogene all'esame ecografico (o ipointense all'RM), circoscritte o confluenti e/o multiple cisti trovano un corrispettivo istologico nelle ectasie duttali circondate da denso infiltrato linfomonocitario o in lobuli ghiandolari dilatati da foci linfomonocitari aggregati. Le multiple bande iperecogene evidenziabili nelle fasi più tardive, possono essere espressione del gra-

ve sovvertimento parenchimale con sostituzione di tessuto fibroso connettivale. L'ecografia consente, inoltre, un'analisi semiquantitativa delle alterazioni strutturali, mediante l'impiego di metodi di "scoring" (97, 101-103) (Figg. 11-14). Tale approccio ha dimostrato, nei diversi studi, una sen-

sibilità ed una specificità nel differenziare i pazienti con SS dai controlli sani variabile dal 45,8 al 91% e dal 82 al 100%, rispettivamente (101-103). Precedenti nostre osservazioni (101) hanno dimostrato il valore diagnostico dell'ecografia nello "screening" e nella valutazione prospettica

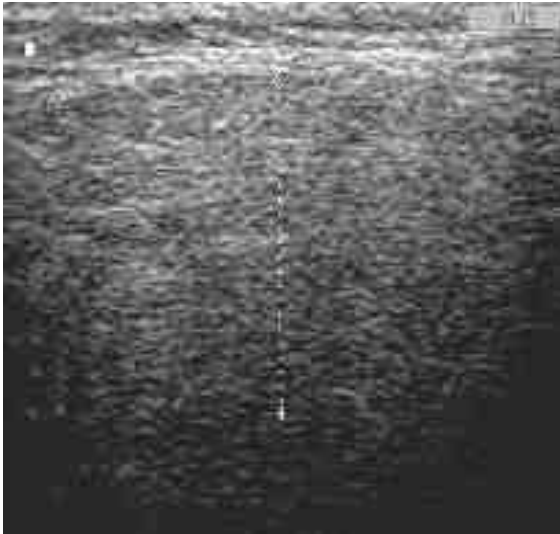


Figura 11 - Sindrome di Sjögren. La ghiandola parotide presenta contorni regolari, ecostruttura lievemente disomogenea per la presenza di piccole aree/spot ipoecogeni senza bande iperecogene. Il volume ghiandolare è conservato (grado 1).

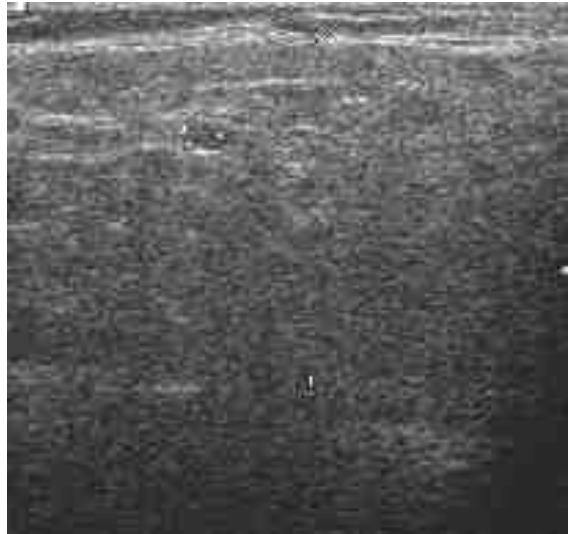


Figura 12 - Sindrome di Sjögren. La ghiandola parotide presenta contorni regolari, ecostruttura disomogenea per la presenza di multiple aree ipoecogene (diam \leq 2mm) non distribuite uniformemente. Il volume ghiandolare è conservato, ma il margine posteriore è mal definito (grado 2).

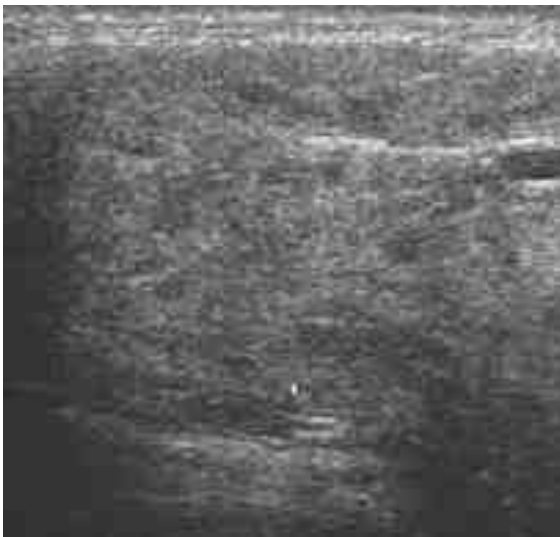


Figura 13 - Sindrome di Sjögren. La ghiandola parotide presenta contorni irregolari, ecostruttura disomogenea per la presenza di multiple aree ipoecogene, diffuse o confluenti (2-6 mm) e/o multiple cisti. Il margine posteriore non è ben visibile (grado 3).



Figura 14 - Sindrome di Sjögren. La ghiandola parotide presenta contorni irregolari, ecostruttura disomogenea per la presenza di multiple aree ipoecogene, diffuse o confluenti (>6 mm) e/o multiple cisti. Le dimensioni ghiandolari sono ridotte ed il margine posteriore non è visibile (grado 4).

Grado 0	<ul style="list-style-type: none"> Ghiandola normale
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> Contorno regolare Piccole aree ipoecogene senza bande periecogene Dimensioni della ghiandola normale e volume (volume medio di 20-40 ml per le parotidi e 15-20 ml per le sottomandibole) Borde ghiandolare posteriori del rto rispetto alle strutture circostanti
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Contorno regolare Levoni multiple aree ipoecogene distribuite non uniformemente di dimensioni variabili (<2 mm) in assenza di bande periecogene Dimensioni ghiandola ed ecotessute o aumentate Borde ghiandolare posteriori mal definite rispetto alle strutture circostanti
Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Contorno irregolare Levoni aree ipoecogene diffuse o confluenti (2-4 mm) ed multiple sedi in presenza di evidenti bande periecogene Dimensi an ghiandola conservate o ridotte Borde ghiandolare posteriori non visibili
Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Contorno irregolare Multiples aree ipoecogene (>4 mm) confluenti e confluenti solo nel po disto, o multiple confluenti confluenti bande periecogene in tutto o in parte della ghiandola Dimensi an ghiandola ridotte Borde ghiandolare posteriori non visibili

Figura 15 - Grading ecografico nella sindrome di Sjögren. Da Salaffi F et al. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. J Rheumatol 2000; 27: 1229-36.

dell'interessamento salivare in corso di SS. La comparazione della sensibilità e della specificità attuata mediante l'impiego delle curve operative caratteristiche (curve ROC) dello score ecografico (score semiquantitativo compreso fra 0 e 16)

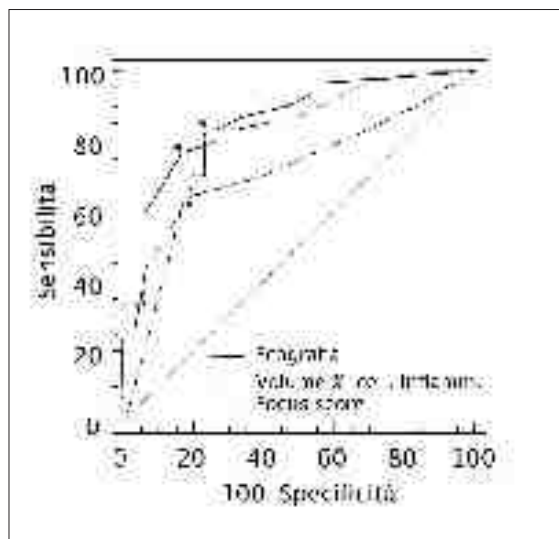


Figura 16 - Comparazione della sensibilità e della specificità mediante l'impiego delle curve operative caratteristiche (curve ROC) dello score ecografico e del rilievo istologico su ghiandole salivari minori prelevate al labbro inferiore (volume percentuale di cellule infiammatorie). Da Salaffi F et al. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. J Rheumatol 2000; 27: 1229-36.

(Fig. 15) e del rilievo istologico su ghiandole salivari minori prelevate al labbro inferiore (valutazione istomorfofometrica con griglia a 42 punti) (104) ha dimostrato l'accuratezza diagnostica di tale metodica di imaging. Al cutoff ottimale (optimal cutoff point), corrispondente ad uno score di 8, la sensibilità diagnostica dell'ecografia è risultata pari al 76,7% (IC 95% = 57,7-90,0%) e la specificità pari al 83,3% (IC 95% = 65,3-94,3%) (102) (Fig. 16). Nel confronto con il rilievo istologico (valutazione semiquantitativa mediante "focus score" e valutazione quantitativa sul volume percentuale delle cellule infiammatorie) non è emersa alcuna significativa differenza, come dimostrato dal valore delle aree sottese alle curve ROC ($0,859 \pm 0,049$ vs $0,837 \pm 0,053$; $p=0,610$) (Fig. 16). A conferma della validità di tale metodo di "scoring" ecografico, l'analisi di regressione ha dimostrato una significativa correlazione dello "score ecografico totale", sia con la percentuale volumetrica di cellule infiammatorie ($p = 0,02$) (Fig. 17) che con la percentuale volumetrica dei dotti ($p = 0,03$) (Fig. 18) (101). Recentemente, Hocevar et al. (96) hanno confermato il valore diagnostico (sensibilità del 58,8% e specificità del 98,7%) della valutazione ecografia semiquantitativa nella SS, adottando un metodo di scoring simile a quello da noi utilizzato. L'impiego del color Doppler consente lo studio della vascolarizzazione intraparenchimale e le modificazioni fisiologiche che si verificano durante la produzione di saliva e le even-

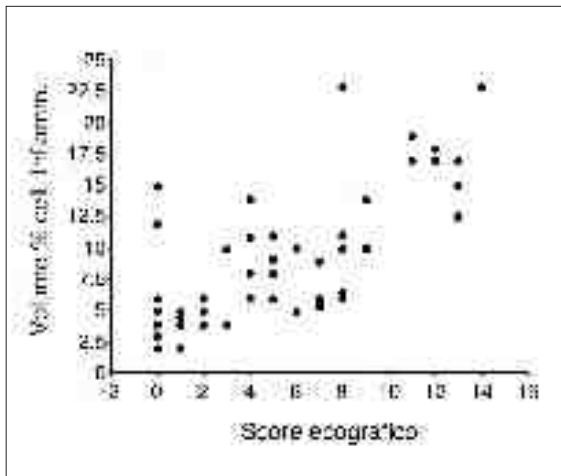


Figura 17 - Correlazione dello "score ecografico totale" con la percentuale volumetrica di cellule infiammatorie ($p=0.02$). Da Salaffi F et al. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. J Rheumatol 2000; 27: 1229-36.

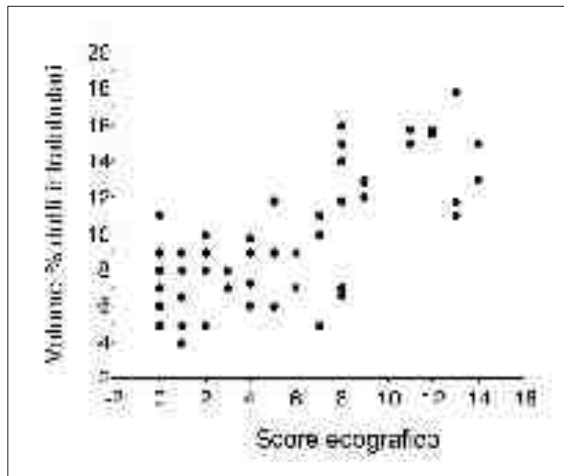
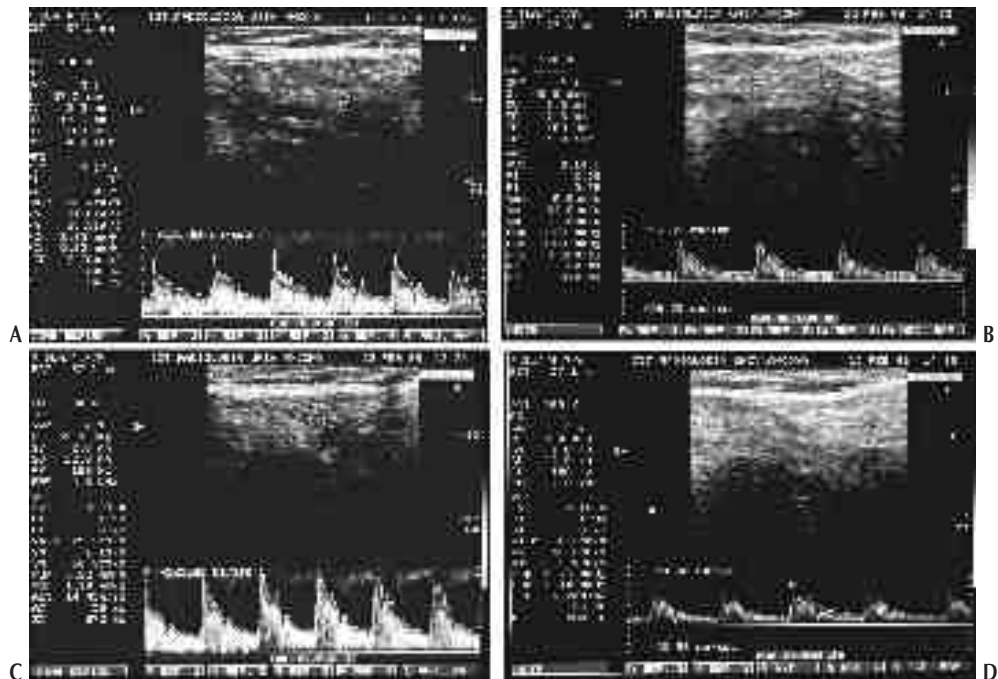


Figura 18 - Correlazione dello "score ecografico totale" con la percentuale volumetrica dei dotti ($p=0.03$). Da Salaffi F et al. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. J Rheumatol 2000; 27: 1229-36.

tuali alterazioni di flusso che avvengono in corso di SS (24). Esso rappresenta, pertanto, un'utile integrazione all'esame ecografico. Nella nostra personale esperienza, l'analisi degli indici flussimetrici (velocità di picco sistolico-Vp e l'indice di resistenza-IR), campionati sull'arteria carotide esterna e sull'arteria faciale prima e durante lo stimolo

lo con succo di limone ha dimostrato nei soggetti di controllo un significativo incremento, durante lo stimolo, dei valori medi della Vp a carico, sia delle parotidi che delle sottomandibolari, mentre nessuna significativa variazione è stata osservata nei pazienti con SS (Fig. 19 a-b-c-d) (105). L'IR è risultato, invece, immutato prima e durante lo

Figura 19 - Spettro Doppler ed indici flussimetrici campionati a livello dell'arteria carotide esterna (a, b) e dell'arteria faciale (c, d) prima (a, c) e durante (b, d) stimolo con succo di limone in pazienti con SS.



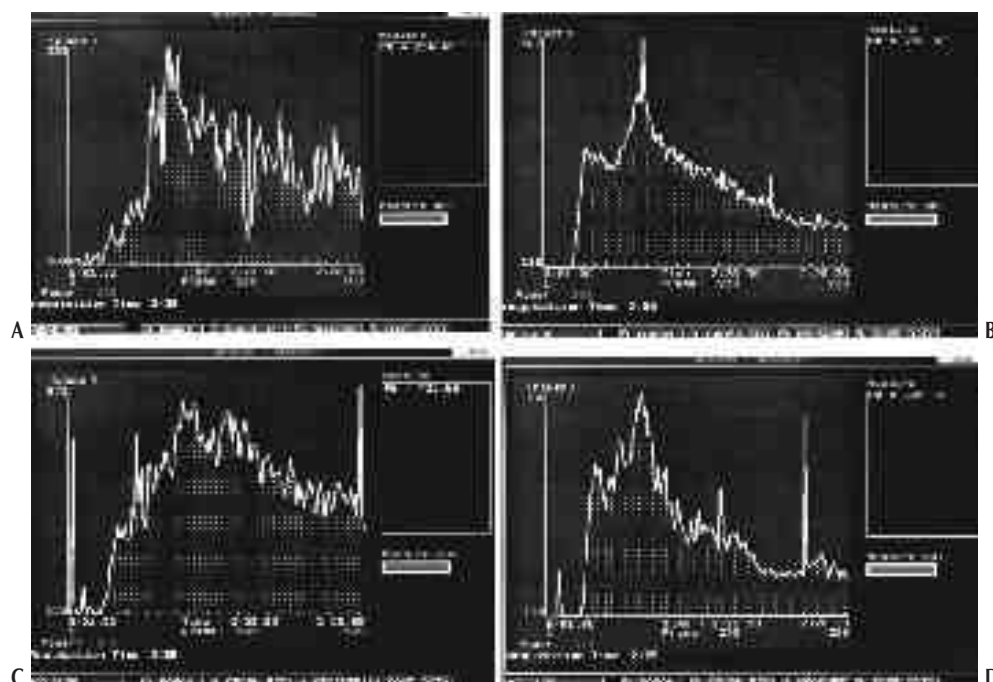


Figura 20 - Curva di enhancement del m.d.c. vascolare e calcolo dell'area sottesa alla curva prima (a, c) e durante (b, d) stimolo con succo di limone in un soggetto di controllo (a, b) e in un paziente con SS (c, d).

stimolo sia nei controlli che nei pazienti con SS. Tali osservazioni sebbene necessitino di ulteriore verifica su più ampia casistica, inducono a prospettare l'utilità del color Doppler nello studio della vascolarizzazione delle ghiandole salivari maggiori (105). La recente introduzione dei mezzi di contrasto (m.d.c.) ultrasonografici ha reso possibile la costruzione delle curve dinamiche di "enhancement" contrastografico ed il calcolo dell'area sottesa alla curva, aggiungendo ulteriori informazioni in merito alla valutazione ed alla quantificazione del flusso vascolare prima e durante lo stimolo con limone. Nel soggetto di controllo il valore dell'area sottesa alla curva di enhancement contrastografico appare notevolmente più elevato durante la stimolazione con succo di limone rispetto al valore basale a causa della iperemia vascolare che accompagna la produzione di saliva. Nel paziente con SS il valore dell'area sottesa alla curva durante la stimolazione con succo di limone risulta addirittura diminuito rispetto al valore di base, verosimilmente in relazione alla progressiva distruzione del parenchima ghiandolare (Fig. 20 a-b-c-d) (14). Giuseppetti et al. (106), utilizzando un mezzo di contrasto di terza generazione (SonoVue, Bracco, Milano), hanno recentemente confermato la riduzione della fase di enhancement contrastografico nei pazienti con SS, rispetto ai

controlli. Il metodo ha, inoltre, dimostrato una elevata accuratezza diagnostica (sensibilità del 87,5% e specificità del 85%).

CONCLUSIONI

Le problematiche e le controversie relative all'imaging delle ghiandole salivari maggiori sono racchiuse in una cospicua mole di lavori scientifici sull'argomento; il che potrebbe indicare un basso livello di consenso su buona parte di questi aspetti. In realtà, la storia clinica offre in generale il migliore strumento per stabilire se le ghiandole salivari sono interessate da patologie locali o sistemiche. A tale riguardo, l'ecografia per la sua non invasività, ampia diffusione, basso costo, elevata accuratezza diagnostica, rappresenta una tecnica di prima istanza nello studio delle ghiandole salivari, non solo per la scialolitiasi e le patologie infiammatorie e neoplastiche, ma nella valutazione del coinvolgimento ghiandolare in corso di SS. La correlazione osservata con i risultati della biopsia e con tecniche più sofisticate, quali al RM e la scialo RM, potrebbe favorire la pianificazione di studi di comparazione con la scialografia e la scintigrafia al fine di includere tale tecnica di imaging nei criteri classificativi della SS.

RIASSUNTO

La scelta delle tecniche di imaging da utilizzare nello studio delle ghiandole salivari dipende dalla clinica del paziente, nel momento in cui si presenta al medico. In questi ultimi anni, l'utilizzo dell'ecografia è incrementato notevolmente, grazie alla sua elevata accuratezza diagnostica, la facilità di esecuzione e può essere impiegata nello studio delle ghiandole salivari. Questa tecnica di imaging, non invasiva, indolore e relativamente economica, consente la rapida visualizzazione delle ghiandole salivari e rappresenta una utile integrazione alla tomografia computerizzata (TC) e alla risonanza magnetica (RM), in particolare nello studio della patologia neoplastica. Negli ultimi anni diversi lavori della letteratura hanno sottolineato la potenziale utilità dell'ecografia come semplice e non invasiva tecnica di imaging per lo studio del coinvolgimento delle ghiandole salivari maggiori nella sindrome di Sjögren (SS). La SS è una malattia infiammatoria cronica delle ghiandole salivari, caratterizzata dalla presenza di infiltrati linfomonocitari focali che causano progressiva distruzione degli acini ghiandolari. Precedenti nostre esperienze, in accordo con altri contributi della letteratura, hanno evidenziato come la valutazione semiquantitativa dei rilievi ecografici delle ghiandole salivari rappresenti un metodo sensibile e molto utile nella valutazione dell'interessamento salivare in corso di SS. La recente introduzione del color Doppler consente la valutazione della vascolarizzazione intra e perilesionale e lo studio emodinamico della regione esplorata. Il color Doppler rappresenta una utile integrazione all'esame ecografico, incrementando l'accuratezza diagnostica nello studio dei processi espansivi a livello delle ghiandole sottomandibolari e parotidi, consente la valutazione delle modificazioni fisiologiche che si verificano durante lo stimolo salivare e le alterazioni di flusso che avvengono in corso di SS. Nella presente rassegna vengono esaminate l'anatomia ecografica normale delle ghiandole salivari e le principali alterazioni ecostrutturali in corso di patologie litiasiche, infiammatorie, neoplastiche ed autoimmuni, quali la SS.

Parole chiave - Ecografia ghiandole salivari, sindrome di Sjögren, color Doppler, power Doppler.

Key words - Salivary gland ultrasonography, Sjögren's syndrome, color Doppler sonography, power-Doppler.

BIBLIOGRAFIA

1. Hebert G, Ouimet-Oliva D, Nicolet V, Bourdon F. Imaging of the salivary glands. *Can Assoc Radiol J* 1993; 44: 342-9.
2. Botsios C, Sfriso P, Grava C, Ostuni P, Andretta M, Tregnaghi A, et al. Imaging in major salivary gland diseases. *Reumatismo* 2001; 53: 235-43.
3. Halimi P, Gardner M, Petit F. Tumors of the salivary glands. *Cancer Radiother.* 2005; 9: 251-60.
4. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands. Atlas of tumor pathology, 3rd series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D. C., 1995.
5. Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 467-85.
6. Weber AL. Imaging of the salivary glands. *Curr Opin Radiol* 1992; 4: 117-22.
7. Weissman JL. Imaging of the salivary glands. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16: 546-68.
8. Markusse HM, Pillay M, Breedveld FC. The diagnostic value of salivary gland scintigraphy in patients suspected of primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 231-5.
9. de Clerck LS, Corthouts R, Francx L, Brussaard C, de Schepper A, Vercruyse HA, et al. Ultrasonography and computer tomography of the salivary glands in the evaluation of Sjögren's syndrome. Comparison with parotid sialography. *J Rheumatol* 1988; 15: 1777-81.
10. Vitali C, Tavoni A, Simi U, Marchetti G, Vigorito P, d'Ascanio A, et al. Parotid sialography and minor salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. A comparative study of 84 patients. *J Rheumatol* 1988; 15: 262-7.
11. Grove AS, Di Chiro G. Salivary gland scanning with technetium 99m pertechnetate. *Am J Roentgenol* 1968; 102: 109-16.
12. Kalinowski M, Heverhagen JT, Rehberg E, Klose KJ, Wagner HJ. Comparative study of MR sialography and digital subtraction sialography for benign salivary gland disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1485-92.
13. Valesini G, Gualdi GF, Priori R, Di Biasi C, Poletti E, Trasimeni G, et al. Magnetic resonance imaging of the parotid glands and lip biopsy in the evaluation of xerostomia in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 103-6.
14. Goto TK, Yoshiura K, Nakayama E, Yuasa K, Tabata O, Nakano T, et al. The combined use of US and MR imaging for the diagnosis of masses in the parotid region. *Acta Radiol* 2001; 42: 88-95.
15. Makula E, Pokorny G, Rajtar M, Kiss I, Kovacs A, Kovacs L. The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2000; 39: 97-104.
16. Gritzmann N, Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Hubner E. Sonography of the salivary glands. *Eur Radiol* 2003; 13: 964-75.
17. Traxler M, Schurawitzki H, Ulm C, Solar P, Blahout R. Sonography of nonneoplastic disorders of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21: 360-3.
18. Bruneton JN, Mourou MY. Ultrasound in salivary

- gland disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1993; 55: 284-9.
19. De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 351-6.
 20. Schon R, Duker J, Schmelzeisen R. Ultrasonographic imaging of head and neck pathology. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2002; 10: 213-41.
 21. Arijji Y, Ohki M, Eguchi K, Izumi M, A rijji E, Mizokami A, et al. Texture analysis of sonographic features of the parotid gland in Sjögren's syndrome. *AJR* 1996; 166: 935-41.
 22. Gritzmann N. Sonography of the neck: current potentials and limitations. *Ultraschall Med* 2005; 26: 185-96.
 23. Aluffi P, Fonio N, Gandini G, Pia F. Eco-color-doppler nella diagnostica delle masse parotidiche. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1997; 17: 52-7.
 24. Martinoli C, Derchi LE, Solbiati L, Rizzato G, Silvestri E, Giannoni M. Color Doppler sonography of salivary glands. *AJR* 1994; 163: 933-41.
 25. Candiani F, Rubaltelli L. Ghiandole salivari. In Bazzocchi M. Idelson-Gnocchi Editore. Eco-Color Doppler in Medicina Interna. Napoli, 1998; 406-16.
 26. Wan YL, Chan SC, Chen YL, Cheung YC, Lui KW, Wong HF, et al. Ultrasonography-guided core-needle biopsy of parotid gland masses. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1608-12.
 27. Candiani F, Sporga T, Rizzato G, Solbiati L. Ghiandole salivari, ecografia clinica delle strutture superficiali. Masson, Milano 1985.
 28. Gallipoli A, Sacco M. Ghiandole salivari. In: Ziviello M, Bazzocchi M. Gnocchi Editore. Ecografia. Napoli, 1994; 507-17.
 29. Candiani F, Rubaltelli L. Ghiandole salivari. In Busscarini L, Solbiati L, Livraghi T. Poletto Editore. Trattato Italiano di Ecografia. Milano, 1993; 118-37.
 30. Vavrina J, Muller W, Gebbers JO. Enlargement of salivary glands in bulimia. *J Laryngol Otol* 1994; 108: 516-8.
 31. Metzger ED, Levine JM, McArdle CR, Wolfe BE, Jimerson DC. Salivary gland enlargement and elevated serum amylase in bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1520-2.
 32. Zenk J, Constantinidis J, Kydles S, Hornung J, Iro H. Clinical and diagnostic findings of sialolithiasis. *HNO* 1999; 47: 963-9.
 33. Angelelli G, Favia G, Macarini L, Lacaita MG, Laforgia A. L'ecografia nello studio delle scialolitiasi. *Radiol Med* 1990; 79: 220-3.
 34. Akin I, Esmer N, Gerceker M, Aytac S, Erden I, Akan H. Sialographic and ultrasonographic analyses of major salivary glands. *Acta Otolaryngol* 1991; 111: 600-6.
 35. Alyas F, Lewis K, Williams M, Moody AB, Wong KT, Ahuja AT, et al. Diseases of the submandibular gland as demonstrated using high resolution ultrasound. *Br J Radiol* 2005;78:362-9.
 36. Batsakis JG, Regezi JA. The pathology of head and neck tumors: salivary glands. Part 1. *Head Neck Surg* 1978; 1: 59-68.
 37. Speight PM, Barrett AW: Salivary gland tumours. *Oral Dis* 2002; 8: 229-40.
 38. Seifert G, Donath K: Hybrid tumours of salivary glands. Definition and classification of five rare cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B: 251-9.
 39. Auclair PL, Ellis GL, Gnepp DR. Salivary gland neoplasms: general considerations. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds.: *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. Philadelphia, Pa: Saunders 1991; 135-64.
 40. Eveson JW, Cawson RA: Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol* 1985; 146: 51-8.
 41. Spitz MR, Batsakis JG: Major salivary gland carcinoma. Descriptive epidemiology and survival of 498 patients. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 45-9.
 42. Yousem DM, Kraut MA, Chalian AA. Major salivary gland imaging. *Radiology* 2000; 216: 19-29.
 43. Seifert G, Sobin LH. World Health Organization International Histological Classification of Tumours: histological typing of salivary gland tumours. Springer-Verlag, Berlin, 1991.
 44. Sim DW, Maran AG, Harris D. Metastatic salivary pleomorphic adenoma. *J Laryngol Otol* 1990; 104: 45-7.
 45. McCluggage WG, Primrose WJ, Toner PG. Myoepithelial carcinoma (malignant myoepithelioma) of the parotid gland arising in a pleomorphic adenoma. *J Clin Pathol* 1998; 51: 552-6.
 46. Marioni G, Marino F, Stramare R, Marchese-Ragona R, Staffieri A. Benign metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland: a clinicopathologic puzzle. *Head Neck* 2003; 25: 1071-6.
 47. Seifert G, Donath K. Multiple tumours of the salivary glands-terminology and nomenclature. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B: 3-7.
 48. Hatch RL, Shah S. Warthin tumor: a common, benign tumor presenting as a highly suspicious mass. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 320-2.
 49. Ikeda M, Motoori K, Hanazawa T, Nagai Y, Yamamoto S, Ueda T, et al. Warthin tumor of the parotid gland: diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1256-62.
 50. Canbay AE, Knorz S, Heimann KD, Hildmann H, Tiedjen KU. Sonography and scintigraphy in the diagnosis of cystadenolymphomas (warthin tumor). *Laryngorhinootologie* 2002; 81: 815-9.
 51. Shimizu M, Ussmuller J, Hartwein J, Donath K. A comparative study of sonographic and histopathologic findings of tumorous lesions in the parotid gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 723-37.
 52. Ryu JW, Lee MC, Myong NH. Lipoma of the parotid gland. *J Korean Med Sci* 1996; 11: 522-5.
 53. Batsakis J.G. "Primary lymphomas of the salivary glands". *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986;95:107-108.

54. Howlett DC, Kesse KW, Hughes DV, Sallomi DF. The role of imaging in the evaluation of parotid disease. *Clin Radiol* 2002; 57: 692-701.
55. Sakai E, Yoda T, Shimamoto H, Hirano Y, Kusama M, Enomoto S. Pathologic and imaging findings of an oncocyoma in the deep lobe of the left parotid gland. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 563-5.
56. Alberty J, August C, Stoll W. Oncocytic neoplasms of the parotid gland. Differential diagnosis, clinical course and review of the literature. *HNO* 2001; 49: 109-17.
57. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer* 1998; 82: 1217-24.
58. Guzzo M, Andreola S, Sirizzotti G, Cantu G. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 688-95.
59. Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, Hille JJ, Wang B, Fahmy A, et al. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 835-45.
60. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer* 1992; 69: 2021-30.
61. Spiro RH. The controversial adenoid cystic carcinoma. Clinical considerations. In: McGurk M, Renehan AG, eds.: *Controversies in the Management of Salivary Gland Disease*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2001; 207-11.
62. Perzin KH, Gullane P, Clairmont AC. Adenoid cystic carcinomas arising in salivary glands: a correlation of histologic features and clinical course. *Cancer* 1978; 42: 265-82.
63. Hamper K, Lazar F, Dietel M, Caselitz J, Berger J, Arps H, et al. Prognostic factors for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective evaluation of 96 cases. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 101-7.
64. Lewis JE, Olsen KD, Weiland LH. Acinic cell carcinoma. Clinicopathologic review. *Cancer* 1991; 67: 172-9.
65. Waldron CA, el-Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 323-33.
66. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenocarcinoma of salivary origin. Clinicopathologic study of 204 patients. *Am J Surg* 1982; 144: 423-31.
67. Evans HL, Luna MA. Polymorphous low-grade adenocarcinoma: a study of 40 cases with long-term follow up and an evaluation of the importance of papillary areas. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1319-28.
68. Matsuba HM, Mauney M, Simpson JR, Thawley SE, Pikul FJ. Adenocarcinomas of major and minor salivary gland origin: a histopathologic review of treatment failure patterns. *Laryngoscope* 1988; 98: 784-8.
69. DiGiuseppe JA, Corio RL, Westra WH. Lymphoid infiltrates of the salivary glands: pathology, biology and clinical significance. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 232-7.
70. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 51-60.
71. 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.
72. De Re V, De Vita S, Gasparotto D, Marzotto A, Carbone A, Ferraccioli GF, et al. Salivary gland B cell lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome present a restricted use of antigen receptor gene segments similar to those used by hepatitis C virus-associated non-Hodgkins's lymphomas. *Eur J Immunol* 2002; 32: 903-10.
73. Martin T, Weber JC, Levallois H, Labouret N, Soley A, Koenig S, et al. Salivary gland lymphomas in patients with Sjögren's syndrome may frequently develop from rheumatoid factor B cells. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 908-16.
74. Ihrler S, Baretton GB, Menauer F, Blasenbren-Vogt S, Lohrs U. Sjögren's syndrome and MALT lymphomas of salivary glands: a DNA-cytometric and interphase-cytogenetic study. *Mod Pathol* 2000; 13: 4-12.
75. Harris NL. Extranodal lymphoid infiltrates and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). A unifying concept. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 879-84.
76. Hyman GA, Wolff M. Malignant lymphomas of the salivary glands. Review of the literature and report of 33 new cases, including four cases associated with the lymphoepithelial lesion. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 421-38.
77. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2337-44.
78. Valesini G, Priori R, Bavoillot D, Osborn J, Danieli MG, Del Papa N, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24: 2376-80.
79. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 761-6.
80. Hernandez JA, Olive A, Ribera JM, Tena X, Cuxart A, Feliu E. Probability of the development of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 396-7.
81. Tonami H, Matoba M, Kuginuki Y, Yokota H, Higashi K, Yamamoto I, et al. Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjögren syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 517-24.
82. Cantera JM, Hernandez AV. Bilateral parotid gland metastasis as the initial presentation of a small cell lung carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 1199-201.
83. Gnepp DR. Metastatic disease to the major salivary

- glands. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds.: *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. Philadelphia, Pa: Saunders 1991; 560-9.
84. Seifert G, Hennings K, Caselitz J. Metastatic tumors to the parotid and submandibular glands—analysis and differential diagnosis of 108 cases. *Pathol Res Pract* 1986; 181: 684-92.
 85. Batsakis JG, Bautina E. Metastases to major salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:501-3.
 86. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 162-5.
 87. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Klippel JH, Fauci AS, Frank MM, et al. Sjögren's syndrome (sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med* 1980; 92: 212-26.
 88. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 347-54.
 89. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
 90. Zbaren P, Ducommun JC. Diagnosis of salivary gland disease using ultrasound and sialography: a comparison. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1989; 14: 189-97.
 91. Kawamura H, Taniguchi N, Itoh K, Kano S. Salivary gland echography in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 505-10.
 92. Bradus RJ, Hybarger P, Gooding GAW. Parotid gland: US findings in Sjögren's syndrome. *Radiology* 1988; 169: 749-51.
 93. El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG, Mehanna AN, Aty SA, Gamal HM, et al. Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine* 2004; 71: 29-38.
 94. Andretta M, Sfriso P, Botsios C, Ostuni PA, Grava C, Tregnaghi A, et al. Comparison of ultrasonography and sialography vs. magnetic resonance in the diagnosis of the primary Sjögren's syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2001; 21: 22-31.
 95. Niemela RK, Takalo R, Paakko E, Suramo I, Paivansalo M, Salo T, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 875-9.
 96. Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomšic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 768-72.
 97. Izumi M, Eguchi K, Ohki M, Uetani M, Hayashi K, Kita M, et al. MR imaging of the parotid gland in Sjögren's syndrome: a proposal for new diagnostic criteria. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 1483-7.
 98. Switka-Wieclawska I, Portacha L, Kecik T, Markiewicz H. The significance of salivary gland ultrasonography in the diagnosis of dry eye syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506(Pt B): 1217-20.
 99. Vogl TJ, Dresel SH, Grevers G, Spath M, Bergman C, Balzer J, et al. Sjögren's syndrome: MR imaging of the parotid gland. *Eur Radiol* 1996; 6: 46-51.
 100. Spath M, Kruger K, Dresel S, Grevers G, Vogl T, Schattenkirchner M. Magnetic resonance imaging of the parotid gland in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1991; 18: 1372-8.
 101. Salaffi F, Argalia G, Carotti M, Giannini FB, Palombi C. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. *J Rheumatol* 2000; 27: 1229-36.
 102. Makula E, Pokorny G, Rajtar M, Kiss I, Kovacs A, Kovacs L. Parotid gland ultrasonography as a diagnostic tool in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 972-7.
 103. Yoshiura K, Yuasa K, Tabata O, Araki K, Yonetsu K, Nakayama E, et al. Reliability of ultrasonography and sialography in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 400-7.
 104. Manganelli P, Salaffi F, Nervetti A, Raffaini N, Olivetti G. Morphometric study of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 273-6.
 105. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Argalia G. Ultrasonography and Color Doppler sonography of salivary glands in primary Sjögren's Syndrome. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 213-9.
 106. Giuseppetti GM, Argalia G, Salera D, Ranaldi R, Danieli G, Cappelli M. Ultrasonographic contrast-enhanced study of sicca syndrome. *Eur J Radiology* 2005; 54: 225-32.