

Proprietà riservata. Senza l'autorizzazione dell'ALOMAR è vietata la riproduzione anche parziale del testo nonché l'uso di esso sotto qualsiasi forma rappresentativa, divulgativa, commerciale, lucrativa.

www.anmar-italia.it

Progettazione e coordinamento:

ALOMAR (Associazione Lombarda Malati Reumatici)

sede legale Piazza C. Ferrari ,1 – 20122- Milano

Produzione e Divulgazione: ANMAR su autorizzazione dell'autore.



Francesca Ingegnoli

**Guida pratica
per pazienti con
Sindrome di Sjögren**



ANMAR
Associazione Nazionale
Malati Reumatici
ONLUS

La secchezza degli occhi (xeroftalmia), la secchezza della bocca (xerostomia) sono disturbi molto comuni, che possono avere molte e diverse cause. Non raramente però essi possono essere espressione di una malattia reumatica autoimmune, un tempo ritenuta molto rara, più recentemente osservata con sempre maggior frequenza: la Sindrome di Sjögren. L'aumento della sua frequenza è imputabile a due fattori: la maggiore aspettanza di vita, in quanto la malattia compare spesso in età relativamente avanzata; la maggiore incidenza nella popolazione delle patologie autoimmuni, verosimilmente dovuta alle mutate condizioni di vita particolarmente nei paesi più sviluppati industrialmente (minor frequenza di infezioni, aumentato inquinamento e maggior uso di sostanze prodotte artificialmente).

Che cos'è la Sindrome di Sjögren? Come si manifesta? Come si diagnostica? Come si cura? A questi interrogativi risponde questo volumetto, promosso dall'ALOMAR, l'Associazione Lombarda dei Malati Reumatici, continuando una lodevole iniziativa che ha già visto trattate numerose affezioni reumatiche a largo impatto medico-sociale. In un tempo in cui le comunicazioni sono facili e le informazioni a volte sono addirittura eccessive, e spesso incontrollate e fuorvianti, può essere di grande utilità per il non addetto ai lavori ricorrere a una fonte di informazione chiara e attendibile, possibilmente non zeppa di termini troppo specialistici. E' con questo intento che la mia allieva, la Dottoressa Francesca Ingegnoli, Ricercatrice Universitaria, ha scritto il presente libretto, perchè tutti coloro che sono affetti da questa Sindrome potessero chiarire i loro dubbi e fossero informati su quello che oggi si sa su questa malattia.

Conoscere il proprio nemico aiuta a vincerlo. L'Autrice per far conoscere la malattia ha scelto di rispondere a quelle domande che più di frequente il paziente (o più spesso la paziente, dal momento che questa malattia presenta una netta predilezione per il sesso femminile) rivolge al suo medico in merito alla malattia stessa, ai suoi sintomi e alla sua terapia. Troppo spesso il medico non ha il tempo per rispondere. Questa iniziativa vuole anche sopperire alla frettevolezza del medico. In questo libretto scritto in modo comprensibile, aggiornato ed esauriente, il paziente, o la paziente, mi auguro possa trovare la risposta a tutte le domande che l'assillano e, essendo più consapevole, sappia affrontare in maniera più agguerrita la sua malattia.

Prof. Flavio Fantini
Titolare della Cattedra di Reumatologia
dell'Università di Milano

A cura di: dott.ssa Francesca Ingegnoli Specialista in Reumatologia Ricercatrice Universitaria
Cattedra di Reumatologia Istituto Ortopedico Gaetano Pini Milano

COS'E' LA SINDROME DI SJÖGREN?

La sindrome di Sjögren è una malattia infiammatoria cronica autoimmune, caratterizzata dalla progressiva perdita di funzionalità delle ghiandole esocrine.

COSA SONO LE GHIANDOLE ESOCRINE?

Le ghiandole esocrine sono ghiandole deputate alla produzione di fluidi che versano il loro secreto in cavità comunicanti con l'esterno (per esempio le ghiandole sudoripare, salivari e lacrimali). Infatti, tipicamente i sintomi principali della sindrome di Sjögren sono rappresentati da secchezza buccale (xerostomia) e oculare (xeroftalmia). L'associazione di queste due manifestazioni cliniche viene chiamata "sindrome secca".

DA COSA DERIVA IL NOME DI QUESTA SINDROME?

Il nome deriva dal medico svedese Henrik Sjögren, specialista in oculistica, che per primo identificò questa sindrome nel 1933. Il primo paziente osservato da Sjögren fu una donna di 49 anni che lamentava secchezza oculare ed incapacità a produrre lacrime durante il pianto associata a dolori articolari, e che successivamente sviluppò secchezza buccale.



CHI VIENE COLPITO DALLA SINDROME DI SJÖGREN?

La sindrome di Sjögren si manifesta più frequentemente nel sesso femminile, con un rapporto femmine: maschi di 9:1. Sebbene l'età media di insorgenza sia compresa tra i 40 e i 50 anni, la malattia si può evidenziare a qualsiasi età. L'esatta prevalenza non è nota, anche se alcuni studi epidemiologici sulla popolazione greca e svedese indicano una prevalenza variabile dallo 0.5 al 3%. Esiste una predisposizione genetica individuale allo sviluppo della malattia come dimostrato dal frequente riscontro di familiarità per malattie autoimmuni di diverso tipo.

QUALI SONO LE CAUSE DI QUESTA MALATTIA?

Nella sindrome di Sjögren vi è un'alterazione nella regolazione del sistema immunitario. I processi che stanno alla base della malattia sono tuttora sconosciuti, ma sia i linfociti B sia i linfociti T sono responsabili della progressiva distruzione degli organi bersaglio, ossia le ghiandole esocrine. L'iperreattività delle cellule B è documentata dalla produzione di anticorpi circolanti, alcuni dei quali attaccherebbero erroneamente i "normali" componenti delle ghiandole esocrine, provocandone una progressiva riduzione nella funzionalità.

Gli autoanticorpi presenti nella maggior parte dei pazienti con sindrome di Sjögren sono gli anticorpi verso gli antigeni nucleari o citoplasmatici estraibili (esempio gli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB).

ESISTONO DIVERSI TIPI DI SINDROME DI SJÖGREN?

La sindrome di Sjögren può presentarsi da sola - forma primaria - o in associazione con altre malattie autoimmuni (es. l'artrite reumatoide o il lupus eritematoso sistemico) - forma secondaria.

In tutti i casi la sindrome di Sjögren è una malattia sistemica, che coinvolge tutto l'organismo.

SI PUÒ GUARIRE DALLA SINDROME DI SJÖGREN?

Attualmente non vi è una cura per la guarigione definitiva della malattia ma esistono numerose terapie finalizzate ad alleviare i sintomi e a prevenire le complicanze.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

COME SI MANIFESTA LA MALATTIA?

I sintomi principali della sindrome di Sjögren sono rappresentati da secchezza buccale (xerostomia) ed oculare (xeroftalmia).

Più raramente anche altri distretti corporei quali ad esempio naso, cute, vagina, reni, fegato, pancreas, tratto respiratorio e sistema gastrointestinale possono essere interessati dalla malattia.

Altri sintomi aspecifici possono essere: il facile affaticamento, il dolore muscolare ed articolare, la perdita di peso e le alterazioni del tono dell'umore.

CHE COS'È SECCHENZA BUCCALE (O XEROSTOMIA)?

La secchezza delle fauci, chiamata "xerostomia", è un sintomo comune molto spesso causato dalla diminuzione della quantità e/o della qualità della saliva.

La maggior parte dei pazienti con sindrome di Sjögren sperimenta vari gradi di secchezza buccale che può essere associata ad aumento delle dimensioni delle parotidi. L'aumento di dimensioni (rigonfiamento) di queste ghiandole, può essere unilaterale o bilaterale, ed inoltre può essere cronico od episodico.

Altri sintomi di secchezza delle fauci includono difficoltà a deglutire cibo (specialmente cibi secchi) senza una bibita, una diminuzione del senso del gusto (dovuta a una ridotta produzione di mucina), una sensazione di bruciore o di dolore in bocca, difficoltà nel parlare o nel mangiare certi cibi. Sono riportati processi infiammatori a carico delle gengive (periodontiti), della lingua (glossite) e stomatiti angolari.

Le cause di secchezza buccale possono essere molte, come si vede nella tabella della pagina seguente per questo è importante determinare la causa e l'eventuale livello di gravità di un difetto nella produzione salivare.





CHE COS'È LA SALIVA?

La saliva rappresenta un liquido fisiologico prodotto da tre paia di ghiandole maggiori (sottomandibolare, sottolinguale e parotide) e da centinaia di ghiandole salivari minori.

La saliva ha numerose funzioni: contribuisce alla digestione degli alimenti e all'attività gustativa, protegge la cavità orale perché ha azione lubrificante e serve per il mantenimento della mineralizzazione dentaria, ed ha attività antimicrobica. Per questi motivi una ridotta produzione di saliva, qualora persista per mesi o anni, può causare complicanze a livello della cavità orale, come difficoltà nella deglutizione, alterazione del gusto, aumentato rischio di carie e di progressiva caduta dei denti, ed infezioni della cavità orale.

Cause di secchezza buccale

- prolungato uso di alcuni farmaci (es. anti-istaminici, anti-ipertensivi e anti-depressivi)
- malattie croniche (es. sindrome di Sjögren, sarcoidosi, epatite C, diabete, amiloidosi, depressione)
- infezioni virali
- traumi
- trattamenti medici (come la radioterapia mirata alla regione cervicale/encefalica o trapianto di midollo)

COME SI MANIFESTA LA SECCHENZA OCULARE (O XEROFTALMIA)?

La secchezza oculare si manifesta come sensazione di "sabbia negli occhi", bruciore, irritazione, prurito o facile affaticamento oculare e aumentata sensibilità alla luce.

La diminuita secrezione di lacrime provoca irritazione cronica e distruzione dell'epitelio della congiuntiva bulbare e corneale (cheratocongiuntivite secca).

Le cause di secchezza oculare possono essere varie, come illustrato di seguito; per questo è importante determinare la causa e l'eventuale livello di gravità di un difetto nella produzione lacrimale.

Cause di secchezza OCULARE

- malattie croniche (es. amiloidosi, sindrome di Sjögren, sarcoidosi)
- infiammazioni (es. blefariti, congiuntiviti croniche)
- condizioni neurologiche che coinvolgono le palpebre o la funzionalità delle ghiandole lacrimali
- farmaci
- altre condizioni (es. anestesia corneale, alterazioni nell'ammiccamento, ipovitaminosi A)
- traumi

QUALI SONO LE MANIFESTAZIONI VASCOLARI?

In oltre un terzo dei pazienti può essere presente il fenomeno di Raynaud, che è caratterizzato dal cambiamento di colore delle estremità, dovuto ad una diminuzione del flusso sanguigno ai tessuti; può manifestarsi dopo un'esposizione al freddo o in conseguenza ad una tensione emotiva. Le zone colpite diventano prima gelide e bianche, come se fossero senza sangue, poi blu ed infine con il riscaldamento, rosse. La durata di ogni attacco può variare da pochi secondi fino a ore, e gli attacchi possono causare una sensazione di intorpidimento e/o dolore più o meno intenso. Le sedi più comunemente interessate sono le dita delle mani e dei piedi, ma occasionalmente possono essere colpiti anche i lobi delle orecchie, la lingua e il naso. Più raramente può essere presente una vasculite a livello cutaneo con porpora palpabile.

QUALI SONO LE MANIFESTAZIONI A LIVELLO MUSCOLOSCHIELETICO?

Sono frequentemente riscontrabili anche dolori articolari e muscolari che interessano le piccole articolazioni, spesso in modo asimmetrico. In alcuni casi è riportata la presenza di artrite simmetrica e intermittente.

COME SI MANIFESTA A LIVELLO POLMONARE?

La diminuita secrezione ghiandolare a livello delle alte e basse vie respiratorie, può provocare secchezza a livello del naso, della gola e della trachea; la "xero-trachea" si manifesta con una tosse secca persistente.



COME SI MANIFESTA A LIVELLO GASTROINTESTINALE?

I pazienti lamentano spesso difficoltà nella deglutizione (disfagia) dovuta alla mancanza di saliva. Altri sintomi frequenti sono nausea e dolore addominale in sede epigastrica. Può inoltre essere presente una gastrite cronica atrofica, malassorbimento, alterazioni della motilità dell'esofago, reflusso gastro-esofageo, pancreatite ed epatite. Nel 5% dei pazienti con sindrome di Sjögren è presente una cirrosi biliare primitiva.

QUALI SONO I SINTOMI RENALI?

I reni possono essere interessati dal processo infiammatorio con conseguente compromissione della funzionalità renale. Possono essere presenti nefrite interstiziale, glomerulonefrite o acidosi renale tubulare distale. La nefrite interstiziale è un'infezione del rene che colpisce lo spazio compreso tutto intorno ai tubuli renali.

Questa manifestazione colpisce soggetti più giovani e presenta il più delle volte un decorso benigno. Complicanze più rare invece sono la glomerulonefrite, cioè un'infezione dei glomeruli renali, che può evolvere verso l'insufficienza renale e l'acidosi renale tubulare distale cioè una condizione particolare in cui l'accumulo di acidi danneggia il rene. Nei pazienti con sindrome di Sjögren si possono riscontrare alterazioni nell'esame dell'urina con evidenza di sangue o proteine (ematuria o proteinuria).

COME PUÒ ESSERE INTERESSATO IL SISTEMA NERVOSO?

In circa il 10-20% dei pazienti, possono essere presenti delle neuropatie periferiche (sensitive o sensitivo-motorie) o mononeuriti multiple. Può occasionalmente essere presente la sindrome del tunnel carpale. Ansietà e depressione sono sintomi frequenti.

COME SI MANIFESTA A LIVELLO CUTANEO?

La riduzione della funzionalità delle ghiandole epidermiche comporta la progressiva comparsa di pelle secca, che in alcuni casi può arrivare alla sensazione di bruciore.

A livello vaginale tale secchezza può provocare sensazione di prurito e dolore durante i rapporti sessuali (dispareunia).

QUALI SONO I SINTOMI ASPECIFICI DELLA SINDROME DI SJÖGREN?

Il facile affaticamento è presente in circa il 50% dei pazienti e, sebbene la causa sia sconosciuta, in molti casi la malattia si associa ad ipotiroidismo.

Possono essere di comune riscontro anche una sensazione di malessere, febbre e mialgie.

NELLA SINDROME DI SJÖGREN VI È AUMENTATO RISCHIO SVILUPPARE TUMORI?

Nei pazienti con sindrome di Sjögren primaria c'è un rischio 40 volte maggiore di sviluppare linfomi di tipo non Hodgkin, in particolare maltomi.

Sono tumori in genere a basso grado di malignità che insorgono a livello del tessuto linfatico presente nelle mucose, in questo caso nelle ghiandole salivari.

LA SINDROME DI SJÖGREN PUÒ INFLUIRE SU UNA GRAVIDANZA?

Nella paziente che vuole intraprendere una gravidanza devono essere obbligatoriamente ricercati gli anticorpi anti Ro/SS-A e anti La/SS-B.

Questi anticorpi espongono il neonato al rischio del così detto lupus neonatale.

Questo è una sindrome caratterizzata dal verificarsi di manifestazioni transitorie quali rash cutaneo fotosensibile, epatopatia colestatica, citopenie e della temuta manifestazione permanente del blocco cardiaco congenito. I sintomi di lupus neonatale possono verificarsi singolarmente o in associazione tra loro.

Inoltre, la presenza di anticorpi anti Ro/SS-A esporrebbe il neonato al rischio di un blocco cardiaco congenito, ma nonostante i numerosi studi, per una paziente con anti Ro/SS-A positivi, è difficile quantificare il rischio di avere bimbi affetti da questo tipo di problema.

Alcuni studi suggerirebbero che la presenza nella madre di anticorpi diretti verso la componente di 52 kD dell'antigene Ro e/o verso l'antigene La conferiscono un rischio maggiore di blocco cardiaco per il neonato.



DIAGNOSI

COMEVIENE DIAGNOSTICATA LA SINDROME DI SJÖGREN?

La sintomatologia in gran parte aspecifica con cui si presenta la sindrome di Sjögren, fa sì che sintomi quali secchezza cutanea, orale e vaginale possano essere inizialmente sottovalutati.

La visita medica dovrebbe articolarsi nel modo seguente:

- raccolta della storia clinica: al fine di una corretta diagnosi il medico dapprima raccoglierà informazioni circa la durata, la frequenza, la gravità dei sintomi e la presenza concomitante di secchezza in altri distretti corporei (occhi, naso, gola, cute e vagina). Verrà inoltre indagata la storia clinica del paziente e l'assunzione di farmaci.
- esame obiettivo: in seconda istanza il paziente verrà sottoposto ad una visita medica generale. La palpazione delle ghiandole salivari permette di apprezzarne la consistenza e le eventuali modificazioni nelle dimensioni. Durante la visita sarà inoltre osservata l'aspetto della mucosa orale.

ESISTONO DEI CRITERI PER FARE LA DIAGNOSI?

Al momento sono stati stilati dei criteri classificativi per la sindrome di Sjögren.

Questi si basano sulla dimostrazione obiettiva di un impegno delle ghiandole lacrimali e salivari e sulla ricerca di alcuni anticorpi nel siero (anticorpi anti-Ro/SSA, anti-La/SSB).

QUALI ESAMI SONO UTILI PER STUDIARE LA SECCHENZA BUCCALE?

La presenza e la gravità del coinvolgimento delle ghiandole salivari può essere valutato mediante alcune procedure diagnostiche come:

- biopsia delle ghiandole salivari minori: attualmente è la metodica diagnostica di prima scelta per la secchezza orale nella Sindrome di Sjögren. Viene fatta l'anestesia locale nella parte interna del labbro inferiore e poi praticata una piccola incisione (<1 cm) per rimuovere alcune di queste ghiandole, che verranno poi esaminate da un anatomo-patologo per valutarne eventuali modificazioni delle componenti strutturali e cellulari.

- test di Saxon: quantifica la produzione di saliva mediante una particolare spugnetta che deve essere masticata per circa 2 minuti.
- sialografia: è la radiografia di una ghiandola salivare dopo iniezione del mezzo di contrasto all'interno della guancia, in corrispondenza del dotto di Stenone (da cui fuoriesce la saliva).
- ecografia delle ghiandole salivari: l'indagine ecografica non è invasiva e consente una valutazione morfologia delle ghiandole salivari.
- sialometria: consente la misurazione del flusso di saliva secreta in un tubo calibrato in 15 minuti; normalmente il flusso è superiore a 1,5 ml.
- scintigrafia delle ghiandole salivari: questo esame permette di valutare la secrezione salivare (in base alla quantità di radionuclide captata dalle ghiandole salivari e poi secreta nella cavità orale), la morfologia e il volume delle ghiandole parotidi. Nei pazienti con sindrome di Sjögren si ha una diminuita captazione e rilascio del radionuclide.

QUALI ESAMI SONO UTILI PER STUDIARE LA SECCHENZA OCULARE?

La presenza e la gravità del coinvolgimento delle ghiandole lacrimali può essere valutato mediante alcune tecniche diagnostiche come:

- test di Schirmer: determina la produzione di lacrime posizionando una strisciolina di carta assorbente nel sacco congiuntivale inferiore. Se dopo 5 minuti risultano bagnati meno di 5 mm di carta, il test risulta positivo.
- test Break-Up Time (BUT): valuta l'alterazione del film lacrimale mediante colorazione del film corneale con fluoresceina ed osservando la sua rottura con lampada a fessura. Un tempo di rottura inferiore a 10 secondi è da considerarsi patologico.
- test al rosa Bengala: consiste nella somministrazione di rosa bengala a livello oculare.

Questo colorante evidenzia le aree di alterazione dell'epitelio congiuntivale e corneale danneggiate dalla secchezza oculare.



QUALI ESAMI EMATICI SONO IMPORTANTI?

Nei pazienti con la sindrome di Sjögren si possono riscontrare numerose alterazioni degli esami di laboratorio. In alcuni casi possono essere aumentati gli indici di infiammazione (VES e PCR), può essere presente una lieve anemia e/o una diminuzione dei globuli bianchi. Inoltre in molti pazienti si riscontra ipergammaglobulinemia ed una riduzione dei livelli di complemento (C3 e C4).

Possono risultare positivi molti anticorpi, come ad esempio il fattore reumatoide, ma sicuramente gli anticorpi diretti verso gli antigeni nucleari o citoplasmatici estraibili anti-Ro/SSA e anti-La/SSB sono i più caratteristici.

TERAPIA

COME SI PUÒ ALLEVIARE LA SECCHENZA BUCCALE?

La terapia non farmacologica della secchezza buccale prevede alcune semplici norme comportamentali, quali:

- 1) bere spesso acqua durante i pasti, per aiutare la masticazione, la deglutizione e la rimozione dei detriti di cibo;
- 2) masticare il cibo lentamente;
- 3) evitare cibi, bevande e sciroppi per la tosse contenenti zuccheri;
- 4) sono sconsigliate sostanze quali alcool, tabacco e caffeina, che peggiorano la sensazione di secchezza, come anche l'assunzione di cibi speziati o particolarmente acidi che potrebbero irritare la mucosa orale asciutta.

La terapia farmacologica della xerostomia consiste nell'applicazione "topica" (ossia locale) di fluidi o gel umidificanti nelle aree affette da secchezza.

In Italia è in commercio un farmaco, a distribuzione ospedaliera, a base di pilocarpina. Questa sostanza agisce stimolando le secrezioni delle ghiandole esocrine (tra cui quelle salivari) e quindi riduce i sintomi della malattia per alcune ore dopo l'assunzione.

SI POSSONO PREVENIRE LE ALTERAZIONI DENTARIE?

Nei pazienti con sindrome di Sjögren è molto importante praticare una corretta igiene orale dopo ogni pasto e se non è possibile le gomme da masticare (senza zucchero) dopo pranzo stimolano la produzione di saliva e possono diminuire il rischio di caduta

dei denti. Sono da evitare cibi ricchi di zuccheri. Nei pazienti con sindrome di Sjögren è necessario consultare un dentista per effettuare trattamenti opzionali per la pulizia dentale e la protezione dello smalto dei denti. È consigliata la fluoro-profilassi.

ESISTE UN TRATTAMENTO DELLA SECCHENZA OCULARE?

La terapia consiste nella somministrazione di lacrime artificiali durante il giorno e pomate lubrificanti di solito utilizzate durante la notte perché possono provocare offuscamento del visus. Attualmente viene utilizzato un farmaco a base di pilocarpina capace di stimolare le ghiandole esocrine e quindi anche la produzione di lacrime. È utile evitare l'esposizione a climi secchi, ventosi e ad aria condizionata. È invece consigliabile vivere in ambienti umidificati lontano da polveri e fumo.



COME SI CURA LA SECCHENZA CUTANEA?

La terapia è principalmente non farmacologica e prevede l'applicazione di creme idratanti.

COME SI PUÒ CURARE LA XEROTRACHEA?

L'approccio non farmacologico prevede l'umidificazione dell'ambiente in cui si vive, mentre il trattamento farmacologico si avvale di farmaci capaci di stimolare la secrezione ghiandolare, come quello a base di pilocarpina.

QUALI SONO LE CURE PER LE MANIFESTAZIONI EXTRA-GHIANDOLARI?

Per il trattamento delle manifestazioni extra-ghiandolari più gravi vengono utilizzati, anche in associazione, farmaci che vanno ad agire sul sistema immunitario come l'idrossiclorochina, il methotrexate, l'azatioprina o la ciclofosfamida. I farmaci biologici sono ancora in fase di studio.