



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA**  
*Facoltà di Medicina e Chirurgia*

*Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia*

***Tesi di Laurea:***

***Prevalenza e correlazioni clinico-sierologiche della  
Fatigue in corso di Sindrome di Sjögren primitiva***

***Relatore:***  
***Dott.ssa Chiara Baldini***

***Candidato:***  
***Gianmaria Governato***

**ANNO ACCADEMICO 2014/2015**

# INDICE

• <b>RIASSUNTO</b> .....	4
• <b>1. INTRODUZIONE</b> .....	5
◦ <b>1.1 La Sindrome di Sjögren</b> .....	5
◦ <i>Definizione ed epidemiologia</i> .....	5
◦ <i>Eziopatogenesi</i> .....	6
◦ <i>Istopatologia</i> .....	11
◦ <i>Clinica</i> .....	12
◦ <i>Diagnosi</i> .....	23
◦ <i>Criteri diagnostici</i> .....	26
◦ <i>Terapia</i> .....	28
◦ <b>1.2 La Fatigue nella Sindrome di Sjögren</b> .....	31
• <b>2. SCOPO DELLA TESI</b> .....	35
• <b>3. PAZIENTI E METODI</b> .....	36
◦ <b>3.1 Disegno dello studio</b> .....	36
◦ <b>3.2 I pazienti</b> .....	36
◦ <b>3.3 La statistica</b> .....	38
◦ <i>Fatigue Severity Scale (FSS) e VAS Fatigue (VAS F)</i> .....	39
◦ <i>Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)</i> .....	40
◦ <i>Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)</i> .....	41

• <b>4. RISULTATI</b> .....	43
○ <b>4.1 Caratteristiche demografiche dei pazienti</b> .....	43
○ <b>4.2 Caratterizzazione della Fatigue in Sindrome di Sjögren</b> .....	47
○ <b>4.3 Fatigue e manifestazioni clinico sierologiche della SS:         associazioni</b> .....	49
○ <i>Assenza di associazione</i> .....	49
○ <i>Presenza di associazione</i> .....	51
○ <b>4.4 Associazione tra Fatigue e disturbi del sonno</b> .....	53
○ <b>4.5 Correlazioni della Fatigue</b> .....	58
○ <i>Presenza di correlazione</i> .....	58
○ <i>Assenza di correlazione</i> .....	62
• <b>5. DISCUSSIONE</b> .....	65
• <b>6. CONCLUSIONI</b> .....	67
• <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	68
• <b>RINGRAZIAMENTI</b> .....	75

# RIASSUNTO

La sindrome di Sjögren è una connettivite sistemica a prevalente coinvolgimento ghiandolare. La sindrome è principalmente caratterizzata da sintomi correlabili alla secchezza orale ed oculare, ma può essere presente un impegno di malattia sistemico sia articolare che organo specifico. La Fatigue è un sintomo di malattia frequentemente descritto dai pazienti, ad origine multifattoriale, non ancora del tutto compreso. La fibromialgia secondaria, i disturbi del sonno associati a Sindrome di Sjögren sono le problematiche che si ipotizza abbiano un ruolo di primaria importanza nel generare la sensazione di Fatigue. Scopo dello studio è stato quello di caratterizzare la Fatigue in pazienti con diagnosi di SS (AECG2002) valutandone associazioni e correlazioni con le altre manifestazioni clinico-sierologiche di malattia e con le principali comorbidità.

Lo studio osservazionale monocentrico condotto su una coorte di 49 pazienti della UO di Reumatologia di Pisa ha dimostrato valori medi di Fatigue (VASF e FSS) più elevati nei pazienti con Fibromialgia, con Tiroidite cronica autoimmune, sintomatologia dolorosa simil-neuropatica e disturbi del sonno secondari alla malattia. E' stata dimostrata correlazione statistica fra valori più elevati di Fatigue e punteggio PSQI per i disturbi del sonno. Nello studio è emersa la peculiare correlazione fra la Fatigue e i livelli VAS di secchezza orale, oculare e dolore cronico interpretabile come epifenomeno del disturbo notturno conseguente al danno esocrino della sindrome di Sjögren. Non è emersa invece associazione fra Fatigue e i più comuni profili sierologico-laboratoristici di malattia (citopenie, ANA, anti-Ro/SSA, anti La/SSB, Fattore Reumatoide, ipergammaglobulinemia policlonale, ipocomplementemia), e con le comuni strategie terapeutiche; non vi è inoltre correlazione fra valori di Fatigue e valori ESSDAI e SSDDI dimostrando la parziale "lontananza" e "scollegamento" sintomatologico della Fatigue dal profilo classico di attività e danno secondario a malattia.

Lo studio dimostra pertanto come, nei pazienti studiati, disturbi del sonno secondari alla Sindrome di Sjogren e la fibromialgia secondaria abbiano un ruolo di primaria importanza nella genesi della Fatigue e nel processo di cronicizzazione ed esacerbazione della stessa.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 La Sindrome di Sjögren

### *Definizione ed epidemiologia*

La sindrome di Sjögren (SS) è una patologia infiammatoria cronica a carattere sistemico, a patogenesi autoimmune, a prevalente coinvolgimento delle ghiandole esocrine con particolare interessamento delle ghiandole salivari e lacrimali. La principale manifestazione clinica di malattia è rappresentata da una sindrome secca orale ed oculare con xerostomia e xeroftalmia.

La malattia può essere distinta in due forme: una sindrome di Sjögren primitiva che si presenta in forma isolata e una sindrome di Sjögren secondaria dove si trova in associazione ad altre malattie autoimmuni a carattere sistemico come la Sclerodermia, la Artrite reumatoide, il Lupus Eritematoso Sistemico e la Cirrosi Biliare Primitiva; spesso si trova in comorbidità con alcune patologie autoimmuni organo specifiche come la Tiroidite di Hashimoto, la Celiachia, l'Epatite Autoimmune e la Pancreatite Autoimmune (1).

La SS primitiva è una patologia che interessa principalmente gli individui di sesso femminile con rapporto femmine: maschi di 9:1 (2).

E' difficile stabilire con precisione l'età di insorgenza della malattia in quanto spesso l'esordio clinico è sfumato e i sintomi iniziali sono sovente sottostimati, tuttavia possiamo stabilire che la sindrome di Sjögren presenta due picchi di incidenza con un primo picco attorno alla II-III decade di vita ed un secondo picco in età post-menopausale, intorno alla V decade di vita (3).

In particolare il periodo post-menopausale rappresenta un momento epidemiologico critico dal punto di vista ormonale e immunologico sia per l'insorgenza di SS sia nel caso in cui la paziente sia già affetta dalla malattia, poiché la sintomatologia oro-oculare e cutanea tende ad accentuarsi.

Il tasso di prevalenza della SS è variabile dal 0.15% al 3.3% della popolazione oltre i 70 anni con numero di casi pari 6-27/100000 abitanti (4).

Considerando che a tali dati riguardanti la SS primitiva si devono aggiungere quelli della SS secondaria possiamo considerare la sindrome di Sjögren una patologia autoimmune sistemica ben rappresentata nel contesto della popolazione generale.

La SS è una patologia autoimmune dal comportamento generalmente benigno, tuttavia necessita di un follow-up per valutare le possibili manifestazioni sistemiche extraghiandolari che possono incorrere nel percorso di malattia e per escludere la presenza della più temibile complicanza della SS, ovvero la comparsa di un linfoma-MALT delle ghiandole salivari.

Risulta infatti ampiamente documentato che nei pazienti con sindrome di Sjögren il rischio di linfoma sia 20-30 volte superiore rispetto alla popolazione generale (5).

## *Eziopatogenesi*

Dal punto di vista eziopatogenetico la SS presenta, come altre patologie autoimmuni, un modello eziologico multifattoriale: concorrono infatti fattori genetici, ormonali e virali.

I fattori genetici rivestono un ruolo significativo nella patogenesi della SS come è confermato dalla associazione con alcuni antigeni del sistema HLA come HLA-DR3 e degli HLA B8 e DQ2 e DRw52 per la SS primitiva e HLA-DR4 per la SS secondaria, in particolare all'Artrite Reumatoide.

Inoltre si è riscontrato che vi è una stretta correlazione fra HLA D3 e manifestazioni extraghiandolari sistemiche con tipica presenza sierologia di anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB.

La forte correlazione con un back-ground genetico predisponente è deducibile dalle anamnesi dei pazienti che sovente riferiscono familiarità per diverse patologie autoimmuni. E' da sottolineare, a tal proposito, come spesso varie patologie autoimmuni siano co-presenti e si associno alla SS condividendo lo stesso pattern immuno-antigenico di aploptipo HLA: per esempio la celiachia e la tiroidite di Hashimoto.

Alcuni studi hanno posto l'attenzione sul coinvolgimento di altri polimorfismi genetici legati ai recettori di alcune chemochine in particolare il recettore CCR5 che lega varie citochine chemoattrattanti come CCL3, CCL4, CCL5 (6).

L'ambiente estrogenico sembra giocare un ruolo primario sia come fattore di rischio sia come fattore eziologico nella SS e questo è inequivocabilmente dimostrato dai dati epidemiologici che vedono una netta prevalenza di malattia nel sesso femminile rispetto al sesso maschile. Gli estrogeni agirebbero come elemento pro-infiammatorio riducendo l'apoptosi dei cloni cellulari auto-reattivi, di contro gli androgeni sembrerebbero giocare un ruolo protettivo per la patogenesi immuno-mediata della malattia.

Come in altre malattie autoimmuni anche le infezioni virali sono chiamate in causa nella patogenesi della SS. Gli agenti infettivi virali con forti caratteristiche scialotrope presi in considerazione sono numerosi , per esempio il visus di Epstein-Barr (EBV). Anticorpi contro gli antigeni nucleari del virus (EBNA) sono spesso riscontrati nel siero dei pazienti e particelle virali sono state riscontrate con metodiche di immunistochemica nelle ghiandole salivari di pazienti con SS (7).

Da vari studi sembrano contribuire alla patogenesi della malattia alcune infezioni enterovirali: infatti nel tessuto biotico delle ghiandole salivari minori dei pazienti con SS è stato riscontrato RNA di Cocksackie virus e una omologia fra la proteina 2B dei Cocksackievirus e la regione 222-229 dell'epitopo maggiore dell'auto-antigene Ro60KD, uno degli antigeni principali e specifici della SS (8).

Nella patogenesi sembra inoltre coinvolto anche un retrovirus, il virus della leucemia umana a cellule T (HTLV-1) ed anche il virus dell'epatite C (HCV). I pazienti con HCV, oltre alla possibilità di sviluppare una vasculite crioglobulinemica, che talvolta è presente anche nel contesto della SS, possono sviluppare una sindrome secca che mima la sintomatologia della sindrome di Sjögren primaria e presentare la positività sierologica per

il Fattore Reumatoide (FR). Tuttavia anche se vari aspetti clinici e sintomatologici sono assai simili, altri, per esempio istologici, sierologici ed ecografici, differenziano la sindrome sicca in contesto di epatite cronica da virus C dalla classica SS.

Sebbene siano oramai chiari i vari contesti genetici, ormonali, virologici ed immunologici entro i quali si concretizza la patogenesi della sindrome di Sjögren, il vero *primum movens* eziologico ed un modello patogenetico condiviso che porta al danno istologico e funzionale non è stato ancora chiarito del tutto (9).

Il modello patogenetico più largamente condiviso è quello proposto da Moustopoulos. In tale modello si considera essenziale il processo di “epitelite autoimmune” ovvero sembrerebbe che gli epitelii ghiandolari partecipino attivamente sia all'inizio del processo autoimmune sia lo alimentino costantemente nel tempo (10).

Nella SS, dopo un primo possibile danno al tessuto ghiandolare salivare e/o lacrimale inferto da un agente esogeno, probabilmente virale(?), nel contesto predisponente ormonale estrogenico pro-infiammatorio e genetico (?), le cellule epiteliali ghiandolari si comportano esse stesse da cellule presentanti l'antigene esponendo auto-antigeni o antigeni esogeni virali (?) cross-reagenti per il self associate a molecole HLA di classe II; a causa della presentazione antigenica le cellule ghiandolari divengono il bersaglio diretto della risposta immunitaria cellulare (11).

Avrebbe inizio in questa maniera il processo di infiltrazione linfocitaria T e B progressiva e distruttiva caratteristica della sindrome di Sjögren. I linfociti migrano nelle ghiandole salivari esocrine tramite un processo di marginazione e di homing chemiotattico mediante l'adesione integrino-mediata alla parete delle venule ad endotelio alto (HEV) ghiandolari . Gli infiltrati infiammatori ghiandolari sono costituiti nel 75% da linfociti T, nel 20% da linfociti B e in piccola misura (5% ) da cellule dendritiche.

I linfociti T sono prevalentemente costituiti da linfociti T CD4+ infatti si riscontra un netto squilibrio immunoregolativo fra linfociti T CD4+ e linfociti T CD8+ che nelle casistiche varia, a seconda degli studi , da 3:1 a 5:1.

Le cellule T attivate producono localmente citochine, come TNF- $\alpha$  e Interferone- $\gamma$ , responsabili di alimentare il processo infiammatorio locale ed aumentare l'attività ed il reclutamento di linfociti B, favorendo inoltre la comparsa di centri germinativi spesso ben



evidenti nelle sezioni istologiche. Tali citochine inoltre, secondo vari studi, creerebbero un ambiente molecolare tale da indurre un alterato processo apoptotico linfocitario fisiologico; infatti il fattore attivante le cellule B (BAFF) è stato trovato elevato nei pazienti con la sindrome di Sjögren (12), specialmente nei pazienti con ipergammaglobulinemia, rispetto ai controlli sani e probabilmente collabora attivamente al ruolo anti-apoptotico (13).

I linfociti B prendono parte attivamente al processo patologico nel contesto della sindrome di Sjögren e dagli ultimi studi è sempre più chiaro e documentato il loro ruolo patogenetico primario, tale da renderli sempre più possibili target di terapie a bersaglio molecolare (Rituximab e Belimumab) (14).

I linfociti B sebbene rappresentino il 20% dell'infiltrato infiammatorio si trovano in uno stato di attivazione policlonale tale da produrre grandi quantità di anticorpi auto-reattivi, infatti lo stato di attivazione è ben documentato e dimostrato dall' ipergammaglobulinemia policlonale che accompagna l'80% dei pazienti, dalla presenza di autoanticorpi sia organo che non organo specifici, riscontro di positività per anticorpi anti-nucleo (ANA) ed antigeni nucleari estraibili (ENA) anti-Ro(SSA) e anti-La(SSB), dal frequente riscontro del FR e di immunocomplessi circolanti come le Crioglobuline. La produzione di auto-anticorpi amplifica il danno sia a livello sistemico sia a livello locale.

L'infiltrato infiammatorio di fondo e la produzione massiva di centri germinativi a livello ghiandolare, specialmente nella ghiandola parotide (il cui ruolo immunologico fisiologico è testimoniato dalla presenza di uno o più linfonodi intra-ghiandolari), causano un danno significativo alle strutture ghiandolari stesse con netta riduzione della secrezione esocrina; tuttavia è stato messo in evidenza che vi è una netta discrepanza fra l'entità spesso modesta del danno tissutale e l'alterazione significativa di tipo funzionale delle ghiandole salivari e/o lacrimali: questo fenomeno potrebbe essere spiegato dal fatto che le lesioni anatomiche tissutali si accompagnano a preponderanti alterazioni funzionali delle strutture ghiandolari ancora sane.

Alcuni studi imputerebbero tale disregolazione alle alterazioni della funzionalità di trasporto dei fluidi e alla anomala distribuzione topografica della acquaporina 5 causata, probabilmente, dall'ambiente citochinico ricco di TNF- $\alpha$ . L'acquaporina 5 è una proteina di membrana coinvolta nel trasporto dell'acqua dal compartimento intracellulare a quello del

lume dell'acino che conferisce la componente liquida al secreto sieroso o mucinoso ghiandolare e tali disfunzioni causerebbero una riduzione quantitativa e qualitativa del secreto ghiandolare sia salivare che lacrimale.

Gli autori non sono ancora del tutto d'accordo sul ruolo dell'acquaporina 5, secondo alcuni studi la distribuzione e la densità dell'acquaporina 5 non differirebbe fra i pazienti con SS e i controlli sani (15).

La causa principale della discrepanza fra riduzione funzionale ghiandolare e danno istologico sembra essere invece imputata al ruolo patogenetico dei linfociti B e alla produzione di anticorpi che disturbano la normale attività neurosecretoria autonoma delle ghiandole: in particolare in seguito alla produzione di anticorpi anti-recettore muscarinico M3.

Tali anticorpi ostacolerebbero la trasmissione colinergica, essenziale per l'attività neurosecretoria della cellula ghiandolare, bloccando i recettori per l'acetilcolina disposti sulle cellule acinari, portando ad un significativo danno funzionale. A tale danno funzionale sembra ormai chiaro che anche l'ambiente citochinico di fondo, come TNF, IL-1, IFN- $\gamma$ , IL-6, influirebbe in maniera negativa sulla trasmissione colinergica concorrendo con il danno trasmissivo, indotto dagli anticorpi anti-M3, alla ridotta produzione esocrina (16).

Anche altre tipologie anticorpali sono state considerate capaci di indurre un danno funzionale. Per esempio gli anticorpi anti- $\alpha$ -fodrina di classe IgG e IgA sono stati riscontrati in un 60-80% dei pazienti con SS. L' $\alpha$ -fodrina è una proteina cellulare strutturale citoscheletrica da 240 kDa presente in tutti i tessuti fra cui anche il tessuto ghiandolare; poiché la proteina è spesso associata a canali ionici e a pompe proteiche transmembrana, anticorpi anti- $\alpha$ -fodrina potrebbero interferire con il fisiologico scambio ionico necessario alla corretta produzione esocrina ghiandolare sia in ambito quantitativo che qualitativo (17).

I linfociti B tendono a formare, in aggiunta all'infiltrato infiammatorio T di fondo, veri e propri centri germinativi simil-linfonodali che amplificano il danno al tessuto ghiandolare e che spesso sono causa di tumefazione persistente delle ghiandole parotidi.

Il cronico stato di attivazione policlonale dei linfociti B e il significativo reclutamento in centri germinativi può favorire, col tempo, una possibile proliferazione oligo-monoclonale

B culminante con lo sviluppo di una malattia linfoproliferativa: linfoma non Hodgkin a cellule B di tipo marginale, ovvero un linfoma del tessuto linfatico associato alle mucose (MALToma). Il suo sviluppo è prevalentemente extranodale con localizzazione alle ghiandole salivari maggiori in oltre la metà dei casi, in prevalenza nella parotide a causa del gran numero di infiltrati linfocitari e di organizzazione in follicoli e centri germinativi, più di rado nel tratto gastrointestinale (18). I linfociti T sembrano giocare un ruolo importante nell'alimentare il processo neoplastico riducendo considerevolmente i processi apoptotici.

E' inoltre necessario ricordare che il processo infiammatorio autoimmune di tipo infiltrativo non rimane esclusivamente confinato a livello delle ghiandole salivari maggiori e minori e alle ghiandole lacrimali , ma coinvolge spesso i linfonodi periferici con linfoadenomegalie patologiche palpabili o dimostrabili a livello ecografico, può coinvolgere tutte le ghiandole esocrine del resto del corpo come le ghiandole sudoripare e le ghiandole esocrine delle prime vie aeree e tracheo-bronchiali e le ghiandole esocrine genitali. Talvolta gli infiltrati possono coinvolgere i tubuli renali causando alterazioni del pH urinario e della capacità di concentrare le urine (19).

### *Istopatologia*

Il quadro istologico, riscontrabile nelle biopsie delle ghiandole salivari minori e maggiori, ma anche nella maggior parte degli organi coinvolti in corso di sindrome di Sjögren, è caratterizzato da un infiltrato mononucleato linfo-plasmacellulare costituito in prevalenza da linfociti T periepiteliali, localizzato attorno ai dotti intralobulari e agli acini delle ghiandole salivari e lacrimali .

Tale lesione caratteristica prende il nome di “scialoadenite linfoepiteliale”(LESA) (20).

I dotti, in seguito al danno immuno-mediato, risultano spesso dilatati e deformati. Tale alterazione anatomica può predisporre e facilitare l'infezione della ghiandola (specialmente della parotide) con conseguente tumefazione acuta ed infiltrato neutrofilico.

I tessuto linfoide, che si accumula cronicamente attorno ai dotti ed agli acini, può formare aggregati anche di notevoli dimensioni e presentare al loro interno veri e propri centri germinativi, costituiti da linfociti B e plasmacellule e più esternamente dal mantello e dalla zona marginale periferica. I foci di più grande dimensione e i centri germinativi, quando sono numerosi, tendono a confluire sino a sostituirsi al tessuto epiteliale.

Quando gli infiltrati linfoidi sono particolarmente rappresentati si può determinare macroscopicamente una tumefazione ghiandolare persistente.

La tumefazione parotidea persistente è inoltre un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di un linfoma MALT (21).

Il processo flogistico cronico, con il perdurare della malattia, porta a sostituzione fibroadiposa del parenchima ghiandolare; la ghiandola può diventare sclero-atrofica e compromettere irrimediabilmente la capacità secretiva esocrina.

## *Clinica*

Il quadro clinico nella sindrome di Sjögren è molto complesso e poliedrico. Si possono distinguere manifestazioni cliniche legate all'iposecrezione delle ghiandole salivari, lacrimali e delle altre ghiandole esocrine, ma anche manifestazioni legate all'impegno extraghiandolare-sistemico.

L'impegno oculare ed orale rimangono tuttavia gli elementi dominanti della sintomatologia e sono spesso il motivo che porta i pazienti a visita specialistica.

A causa di una significativa riduzione della produzione lacrimale si determina una xeroftalmia che porta ad una cheratocongiuntivite secca (22). Con xeroftalmia intendiamo una condizione di ipolacrimazione con conseguente secchezza oculare; il tempo di rottura del film lacrimale in questi pazienti è ridotto, pertanto si instaura un traumatismo meccanico palpebrale cronico sulla cornea e sulla congiuntiva. La sintomatologia clinica è estremamente invalidante per il paziente che lamenta sensazione di occhi secchi, di corpo estraneo, di bruciore oculare, di "sabbia negli occhi"; da ciò deriva spesso stanchezza

visiva e difficoltà a leggere. Il 30-50% dei pazienti con SS lamenta una spiccata fotofobia. All'esame obiettivo l'occhio appare spesso arrossato ed in alcuni casi possiamo notare la presenza di blefarite con arrossamento e tumefazione palpebrale (23).

In alcuni pazienti possono comparire complicanze oculari anche gravi. Queste comprendono congiuntiviti infettive, tipicamente stafilococciche e danni corneali con cheratite fino a vere e proprie ulcere corneali che spesso guariscono con esiti cicatriziali che possono alterare il visus. In rari casi gravi, le ulcerazioni corneali possono arrivare a perforarsi con seri rischi di endoftalmite o di uveite posteriore. Proprio a causa di queste temibili complicanze i pazienti affetti da SS dovrebbero sottoporsi periodicamente ad una visita oculistica di controllo (24).

Altro cardine clinico della sindrome di Sjögren è rappresentato dalla xerostomia causata dalla riduzione della produzione della saliva e della sua qualità. I pazienti riferiscono, nella quasi totalità dei casi, secchezza orale. Alla sensazione di bocca secca si associa difficoltà nella masticazione e deglutizione di cibi secchi; spesso lamentano modificazioni del gusto accompagnato da sensazione “di bocca metallica” o “amara”; anche la parlata può risentire della carenza di saliva, infatti parlare a lungo, provoca un netto accentuarsi della sintomatologia clinica.

A causa della xerostomia i pazienti riferiscono la necessità di ingerire frequentemente liquidi durante l'intero arco della giornata. La secchezza orale può rappresentare un importante sintomo notturno tale da richiedere la necessità di ingestione dei liquidi anche durante la notte, disturbando il sonno. Spesso i pazienti riferiscono episodi ricorrenti di arrossamento agli angoli della bocca patognomonicamente di cheilite angolare alimentata da sovrainfezioni micotiche e batteriche locali.

Talvolta sono riportati casi di candidiasi orale (mughetto) e aftosi orale su base traumatica. All'esame del cavo orale la mucosa appare asciutta e sofferente a causa della disepitelizzazione. Anche il dorso della lingua appare coinvolto da un processo di disepitelizzazione disomogeneo che conferisce alla lingua il tipico aspetto “a carta geografica”; sono anche possibili fissurazioni linguali laterali ed è tipica l'assenza di saliva nelle fossette ai lati del frenulo linguale.

Le principali complicanze orali sono sempre legate ad una carenza qualitativa e

quantitativa della saliva e si estrinsecano nella comparsa di carie dentarie recidivanti e parodontiti, per mancanza di detersione meccanica salivare dei denti e delle capacità antibatteriche della saliva patologica (25).

Le manifestazioni di secchezza (sindrome secca) possono coinvolgere anche le ghiandole esocrine del resto dell'organismo.

Per esempio possono essere coinvolte le ghiandole esocrine delle cavità nasali con sinusiti croniche da disepitelizzazione e maggiore rischio di epistassi ed alterazioni dell'olfatto.

Anche le ghiandole laringee e tracheali possono risentire del processo infiltrativo portando ad un quadro di "xerotrachea" che si estrinseca clinicamente con tosse secca cronica spesso anche notturna (26).

La cute risente in maniera importante dei deficit secretivi esocrini, i pazienti (30-60%) lamentano frequentemente prurito cutaneo cronico, cute secca e desquamante. La xerosi cutanea, caratteristica para-fisiologica dell'anziano, nei pazienti affetti da SS compare precocemente e tende ad aggravarsi con la durata di malattia, il periodo post-menopausale e l'età avanzata.

La secchezza coinvolge anche l'apparato uro-genitale; la secchezza vaginale è un problema comune (30-40%) nei pazienti affetti da SS che lamentano prurito vaginale, candidiasi recidivanti e dispareunia. Sono frequentemente riportate problematiche legate ad infezioni urinarie e cistiti ricorrenti, facilitate dalla secchezza e dalla mancanza della fisiologica barriera biochimica uretrale. Sia la secchezza cutanea, che vaginale tendono normalmente a incrementare dopo la menopausa, elemento che ribadisce l'importanza degli ormoni, in particolare gli estrogeni, nella SS.

La frequenza delle cistiti aumenta nel periodo post menopausale; in questo caso, possono affiancarsi problemi di atrofia uro-genitale, non imputabili direttamente alla malattia, ma alla riduzione dell'ambiente estrogenico.

In un terzo dei pazienti possiamo avere fenomeni di tumefazione delle ghiandole salivari maggiori, principalmente la ghiandola parotide, ma anche le sotto-mandibolari e le sub-linguali. In genere la tumefazione delle parotidi è più facilmente riconoscibile a causa della sede anatomica superficiale, mentre spesso la tumefazione della ghiandola sottomandibolare può essere trascurata se non valutata palpatariamente o tramite un

approccio ecografico. La tumefazione ghiandolare è mono o bi-laterale cronica o episodica. Possono avvenire fenomeni di tumefazione ghiandolare acuti che si caratterizzano per aumento transitorio del volume ghiandolare con dolore e febbre. Tali eventi sono causati dalla sovra-infezione dei dotti ghiandolari spesso dilatati a formare cavità cistiche, che rappresentano un *tabulum* predisponente alla colonizzazione e alla proliferazione batterica: consegue un processo infiammatorio acuto. In genere sono fenomeni reversibili e la corretta terapia con steroidi antinfiammatori sistemici e antibiotici è spesso sufficiente a far regredire la sintomatologia clinica.

In altri casi la tumefazione ghiandolare è costituita da un importante infiltrato infiammatorio mononucleato di tipo linfocitario. In questo caso l'infiltrato linfoide organizzato determina una tumefazione permanente, non dolente, di consistenza solida e spesso bilaterale delle ghiandole salivari maggiori.

La tumefazione ghiandolare persistente è un elemento clinico di rilievo poiché rappresenta un fattore di rischio potenziale per lo sviluppo di una malattia linfoproliferativa (27).

Le manifestazioni sistemiche sono frequenti nei pazienti con sindrome di Sjögren e sono numerosi gli organi ed apparati che possono essere coinvolti, diversamente da paziente a paziente, nel processo autoimmune.

In genere sono riportati sintomi costituzionali aspecifici come febbricola cronica o intermittente di origine infiammatoria e Fatigue.

La Fatigue, caratterizzata da astenia e facile affaticamento, rappresenta un sintomo aspecifico riportato, con differente intensità, nella maggior parte dei pazienti; l'origine non ancora chiara di tale manifestazione clinica e la sua frequenza anamnestica la rendono uno dei sintomi cardine nel contesto della SS.

Sul versante muscolo-scheletrico prevalgono sintomi legati ad artralgie e mialgie diffuse, lamentate da un 60-70% dei pazienti con sindrome di Sjögren: tali manifestazioni sarebbero ascrivibili, nella maggior parte dei casi, ad una sindrome fibromialgica secondaria a connettivite sistemica.

La fibromialgia è un reumatismo extrarticolare non infiammatorio, la cui eziologia non è stata ancora pienamente compresa, caratterizzato da dolore muscolo fasciale diffuso e cronico accompagnato da astenia, spiccata rigidità muscolo-tendinea dalla presenza

obiettiva di punti di dolorabilità specifici (tender points). I tender points, un totale di 9 coppie simmetriche di punti di dolorabilità, sono aree ben definite, riccamente innervate, localizzati all'inserzione osteo-tendinea dei capi muscolari (entesi); essi risentono dello stato cronico di ipertono muscolare e di ipersensibilità nervosa allo stimolo dolorifico. Pertanto la loro palpazione, nei pazienti fibromialgici rispetto ai controlli sani, evoca vivo dolore localizzato. Contrariamente ai trigger points, la loro stimolazione non provoca irradiazione della sensazione dolorosa, ma il dolore evocato rimane confinato nel punto di stimolazione. Spesso si associano disturbi del sonno, cefalea muscolotensiva, sindrome del colon irritabile, disturbi temporomandibolari, sindrome ansioso-depressiva e disturbi cognitivi.

I pazienti con sindrome di Sjögren, in un 20-30% dei casi durante il corso della malattia, sviluppano quadri caratteristici delle connettiviti sistemiche sotto forma di episodi poliartritici simmetrici simil-reumatoidei a carattere non erosivo (diversamente dall'artrite reumatoide) oppure fenomeni oligoartitici, sempre a carattere non erosivo, che coinvolgono le articolazioni di medie e grandi dimensioni come i polsi, le caviglie, più raramente il ginocchio; talvolta prevalgono coinvolgimenti di tipo tendineo e delle borse articolari (28).

Anche il microcircolo può essere coinvolto nella SS. In un 20-40% dei pazienti si registra il fenomeno di Raynaud che in genere precede di anni la comparsa di sintomatologia ghiandolare specifica di malattia. Se presente necessita di accertamenti capillaroscopici rivolti all'esclusione di un pattern di tipo sclerodermico.

Il microcircolo può essere ulteriormente coinvolto dalla comparsa di una vasculite dei piccoli vasi mediata da immunocomplessi che si associa tipicamente alla presenza di crioglobuline, alla positività per Ro/SSA e ipergammaglobulinemia (29).

Le conseguenze patologiche del danno causato dalla vasculite crioglobulinemica, tramite la precipitazione degli immunocomplessi, riguarda i vasi cutanei, i *vasa nervorum*, le articolazioni e, più raramente, i glomeruli renali.

Le manifestazioni vasculitiche tipiche sono la presenza di porpora palpabile agli arti inferiori con distribuzione alla gamba e al piede definita "a calza" e "a gambaleto", più raro il coinvolgimento "a guanto" delle mani e degli avambracci. In seguito alla guarigione



possono persistere esiti discromici in pregressa sede di lesione. Sempre a livello cutaneo dell'arto inferiore il danno immunologico può portare all'insorgenza di ulcere vasculitiche. Spesso la manifestazione purpurica vasculitica si associa anche ad un danno alle fibre nervose sensitive instaurando una neuropatia periferica simmetrica di tipo sensitivo degli arti inferiori e/o delle mani. Clinicamente i pazienti riferiscono una sensazione di compressione dell'arto, di bruciore, di formicolio e/o sensazione di "punture di spillo" e dolore spontaneo urente (30, 31).

Raramente il paziente con crioglobulinemia (10%) può sviluppare un impegno renale sotto forma di glomerulonefrite crioglobulinemica (istologicamente una glomerulonefrite membranosa-proliferativa secondaria) con segni caratteristici laboratoristici di impegno glomerulare quali proteinuria ad alto e basso peso molecolare, cilindri ialini ed eritrocitari, eritrociti dismorfici all'esame microscopico del sedimento (32).

Non sono rari in contesto di crioglobulinemia (70%) episodi artralgiaci e/o artritici. L'esordio crioglobulinemico in SS è un fattore di rischio per lo sviluppo di linfoma non Hodgkin (33).

Il coinvolgimento viscerale è comune e varia da un 25-30% dei casi di sindrome di Sjögren e spesso ascrivibile all'infiltrazione da parte dei linfociti T dei parenchimi viscerali e al danno da immunocomplessi.

L'impegno polmonare (8-10%) è caratterizzato dalla comparsa di fibrosi interstiziale, spesso sub-clinica e dimostrabile tramite prove di funzionalità respiratoria (34); è rara una evoluzione verso forme cliniche più gravi e verso l'honey-combing. Nella maggior parte dei casi l'interstiziopatia polmonare si associa come epifenomeno di una SS secondaria a sclerosi sistemica o artrite reumatoide (35). Altre manifestazioni possono interessare l'albero bronchiale e bronchiolare con rari casi di bronchiolite obliterante/polmonite organizzata (BOOP) (36).

L'impegno renale si caratterizza per il danno prevalentemente a livello tubulare espressione di una epitelite tubulo-interstiziale (40-50%) con acidosi tubulare renale.

La glomerulonefrite (2-5%) è un evento possibile quasi esclusivamente nel contesto di vasculite crioglobulinemica con evoluzione potenziale verso l'insufficienza renale cronica.

A livello muscolare possono comparire occasionalmente quadri miositici con rialzo

laboratoristico delle CPK ed LDH a cui si associano debolezza e dolorabilità muscolare difficile da differenziare obiettivamente dal quadro simil-fibromialgico di fondo.

Anche il sistema endocrino è spesso coinvolto con lo sviluppo di Tiroidite di Haschimoto. La tiroidite di Hascimoto è una tireopatia autoimmune cronica presente in un 30-40% dei pazienti con SS e con essa condivide affinità alplotipiche HLA predisponenti e pattern istologici d'infiltrazione e d'organizzazione linfocitaria-simile.

Il sistema gastroenterico viene coinvolto di frequente in corso di sindrome di Sjögren: la celiachia, come la tiroidite di Haschimoto, presenta un profilo genetico HLA predisponente condiviso con la SS, e questo fa sì che numerosi soggetti affetti da SS siano anche celiaci in un 30% di casi (37).

Anche una gastrite atrofica autoimmune (in un 15%) può essere dimostrata nei pazienti con SS caratterizzandosi per una sindrome dispeptica ed episodi di dolore epigastrico.

Circa un 5% dei pazienti con SS sviluppa un quadro di epatite autoimmune (AIH) con rialzo modesto delle transaminasi (38). Caratteristica la presenza della positività per anticorpi anti-muscolo liscio (ASMA) per le forme di AIH tipo 1 oppure la positività anticorpale anti-LKM per forme di AIH di tipo 2. Ampiamente descritta l'associazione della sindrome di Sjögren con la cirrosi biliare primitiva (CBP) con la presenza di positività per anticorpi anti-mitocondrio (AMA), più raramente per anticorpi anti-SP 100 e anti-SM (39); Il pattern laboratoristico è di tipo colestatico. In rari casi si può riscontrare una sindrome overlap cirrosi biliare primitiva-epatite autoimmune dove al pattern colestatico si associa un pattern citolitico. In questi casi solitamente la CBP precede di circa 6 mesi l'insorgere di epatite (40). Alcuni pazienti sviluppano una Pancreatite autoimmune di tipo 1 con rialzo sierico di amilasi, lipasi spesso accompagnato da episodi di dolore addominale acuto oppure dolore addominale cronico (41).

Sono riportati casi di interessamento del colon con manifestazioni simil-IBD ascrivibili alla comparsa di colite microscopica linfocitaria.

Dal punto di vista laboratoristico nei pazienti con sindrome di Sjögren si riscontrano numerose alterazioni degli esami di laboratorio: Si possono riscontrare aumenti anche significativi degli indici aspecifici di flogosi come la velocità di eritrosedimentazione (VES) e in maniera meno significativa della proteina C reattiva (PCR).

Spesso i pazienti presentano alterazioni dell'emocromo che ricordano il LES con anemia normocitica-normocromica, e leucopenia: più spesso neutropenia e più raramente una linfopenia (42).

Caratteristica della sindrome di Sjögren è l'iperattività delle cellule B che si riflette a livello laboratoristico con il riscontro, nella quasi totalità dei pazienti (80%) di ipergammaglobulinemia policlonale (IgG, IgA, IgM). Spesso, l'incremento stesso delle immunoglobuline circolanti, può essere una significativa concausa dell'aumento della VES. Tipicamente alla SS si associano variazioni delle proteine della cascata del complemento (C3 e C4) in seguito al loro consumo: nella maggior parte dei casi si riscontra un ipocomplementemia a carico del C4, proteina che viene consumata in special modo durante patologie autoimmuni da immunocomplessi. Più raramente si riscontra una ipocomplementemia del C3. L'ipocomplementemia persistente del C4 è un fattore di rischio per lo sviluppo di patologia linfoproliferativa.

Dal punto di vista sierologico, in tre quarti dei pazienti, si riscontra la positività per anticorpi antinucleo ANA. Gli ANA sono un gruppo eterogeneo di anticorpi appartenenti soprattutto alla classe IgG rivolti contro specificità antigeniche di struttura diversa come gli acidi nucleici e varie proteine nucleari. Possono essere facilmente riscontrati nelle varie patologie sistemiche del connettivo non organo specifiche, come la SS, e più raramente in corso di malattie organo specifiche come la tiroidite Hashimoto, epatite autoimmune e cirrosi biliare primitiva, ipertensione polmonare primitiva.

In un 60-70% dei pazienti con SS si riscontra positività per il Fattore Reumatoide (FR). Il Fattore reumatoide è una immunoglobulina IgM che lega la porzione costante delle IgG formando immunocomplessi che attivando il complemento facilitano il processo flogistico e il danno tissutale.

Il FR è un anticorpo che può essere riscontrato in varie patologie autoimmuni pertanto non è un anticorpo specifico della SS, ma si può trovare di norma nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide, Sindrome di Sjögren e Crioglobulinemia Mista primaria. Più raramente in corso di LES o Sclerosi sistemica.

Il FR non sempre è espressione di patologia autoimmune, infatti si può riscontrare in un 10-20% degli anziani sani e in un 2% di soggetti giovani sani (43).

Nella SS possiamo riscontrare la positività per auto-anticorpi diretti contro Antigeni Nucleari Estraiabili (ENA): anti- Ro/SSA e anti-La/SSB. Essi sono considerati gli anticorpi più specifici di SS e sono presenti come criteri diagnostici di malattia, sebbene possano essere riscontrati, con minore frequenza, in modo particolare nei pazienti con LES.

Gli anticorpi anti-Ro/SSA sono presenti in un 60-80% dei pazienti con SS. L'antigene Ro/SSA è un complesso ribonucleoproteico costituito da due parti proteiche di diverso peso molecolare: una 60 (Ro60) e 52 (ro52) kDa e da una molecola di RNA da 28-38 kDA . I Ro/SSA sono presenti anche in un 30-50% dei pazienti con LES.

Gli anticorpi anti-La/SSB rappresentano invece la classe anticorpale più specifica della SS, infatti sebbene si riscontrino con frequenza relativamente minore, in un 40-60% dei pazienti con SS, sono positivi solamente in 15% dei pazienti con LES. L'antigene La/SSB è sempre parte del medesimo complesso ribonucleoproteico ed è formato da una proteina di 50kD.

Gli SSA si correlano più facilmente ai pazienti con vasculite rispetto agli SSB, di contro la presenza sierica di positività per SSB correla fortemente con il rischio di tumefazione parotidea e con il coinvolgimento sistemico extraghiandolare (44).

In alcuni pazienti sono presenti nel siero le crioglobuline: si tratta di immunoglobuline sieriche che hanno la tendenza a precipitare col freddo e tornano in sospensione al riscaldamento (questo è il motivo per cui la vasculite crioglobulinemica, con episodi di porpora agli arti inferiori, avviene con più facilità d'inverno e in zone declivi e periferiche più fredde). Il prelievo ematico deve essere effettuato ad una temperatura di 37°C con trasporto immediato in laboratorio; la provetta dovrà rimanere conservata ad una temperatura di 4°C per almeno una settimana. In seguito si tipizza in percentuali il crioprecipitato e poi lo si analizza in immunoelettroforesi per distinguerne la tipologia di crioprecipitato. Esistono tre tipologie di crioglobuline: il tipo I sono formate da IgA, IgG, IgM monoclonali aspecifiche, le crioglobuline di tipo II comprendono aggregati IgM monoclonali, ad attività simil- fattore reumatoide e IgG policlonali. Le tipo III sono formate da un crioprecipitato di Immunoglobuline policlonali IgA, IgM, IgG. Poiché le crioglobuline di tipo II sono costituite da anticorpi monoclonali e policlonali è detta crioglobulinemia mista (45).

La presenza di comorbidità autoimmuni può essere testimoniata dalla presenza di anticorpi organo-specifici; possiamo riscontrare infatti la presenza di anticorpi anti-tireoperossidasi (TPO) e anti-tireoglobulina (TBG) se vi è associata tiroidite cronica autoimmune, anticorpi anti-transglutaminasi ed anti-endomisio se si associa la Celiachia, la presenza di anticorpi anti-parete gastrica e/o anti-fattore intrinseco (FI) se si associa una gastrite autoimmune. La positività sierologica per gli AMA con gli indici di colestasi alterati sono fortemente suggestivi di cirrosi biliare primitiva, mentre positività agli ASMA e con valori di citolisi epatica incrementati sono suggestivi di epatite autoimmune.

Le comorbidità autoimmuni possono essere presenti singolarmente o più di una in contesto di SS, in modo diverso da paziente a paziente.

Una delle complicanze più temibili della sindrome di Sjögren è la possibile comparsa di una patologia linfoproliferativa. In SS il rischio di linfoma è 20-30 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Tipicamente i pazienti con SS sviluppano un linfoma non-Hodgkin a cellule B di tipo marginale (linfoma MALT) (46). Nella maggior parte dei casi si sviluppa nella ghiandola parotide. La ghiandola parotide è infatti la ghiandola che contiene la quantità maggiore di follicoli linfatici e di linfociti B attivati policlonali; il processo autoimmune cronico e lo stimolo antigenico protratto causano la selezione oligoclonale di cellule B proliferanti; in genere si tratta di forme a basso grado di malignità.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattia linfoproliferativa in corso di SS sono sia laboratoristici che clinici: l'aumento progressivo dell'ipergammaglobulinemia, la comparsa di una ipogammaglobulinemia (in particolare la riduzione dei livelli sierici di IgA), la riduzione persistente del C4, l'esordio crioglobulinemico e vasculitico, la persistenza delle crioglobuline, la riduzione del titolo o la scomparsa del fattore reumatoide, un leucopenia di nuova insorgenza o una anemia progressiva e anche la tumefazione parotideica persistente, la linfadenopatia diffusa persistente, la splenomegalia, la febbre cronica e gli infiltrati polmonari.

Gli elementi clinico-laboratoristici sono essenziali sia per sospettare la progressione della malattia verso la comparsa di un linfoma sia per attuare screening più ravvicinati ed efficaci al fine di un più corretto inquadramento clinico e diagnostico del paziente (47).

Gli elementi clinico-laboratoristici caratteristici della malattia sono riassunti e riportati nella **tabella 1** che segue.

**Tabella 1** : manifestazioni extraghiandolari principali.

<i>Apparato</i>	<i>Quadri clinici</i>	<i>Prevalenza</i>
Muscoloscheletrico	Artralgie Mialgie Artrite	60-70% 60-70% 10-20%
Cute/microcircolo	F.di Raynaud Vasculite cutanea Xerosi cutanea	30 % 10% 50-60%
Sistema nervoso periferico	Neuropatia periferica	3-4%
Respiratorio	Xerotrachea interstiziopatia polmonare	25-30% 5-8%
Genito-urinario	Nefropatia tubulointerstiziale Glomerulonefrite Dispareunia	20 % 2-5% 20-30%
Gastroenterico	Celiachia Epatite autoimmune Cirrosi biliare primitiva Pancreatite autoimmune	20-30%
Endocrino	Tiroidite cronica autoimmune	30-50%
Ematologico	Anemia Leucopenia -neutropenia -linfopenia Ipergammaglobulinemia	20% 20% -90% -10% 80%
Sierologia	ANA FR Ro/SSA La/SSB Crioglobuline	75-80% 60-70% 60-80% 40-60% 10-20%

## *Diagnosi*

La diagnosi di sindrome di Sjögren si fonda su elementi istologici, sierologici e clinici.

La sintomatologia di secchezza soggettiva degli occhi e della bocca viene valutata mediante un questionario validato. La diagnosi è inizialmente rivolta alla dimostrazione oggettiva di impegno ghiandolare salivare e lacrimale (48).

Al fine di dimostrare la secchezza oculare è utilizzato il test di Schirmer che obietta la quantità di lacrime prodotte dalle ghiandole salivari, che consiste nel posizionare una striscia di carta assorbente nel fornice palpebrale inferiore di entrambi gli occhi e tenuto in sede per 5 minuti. Poi si misura successivamente i millimetri di carta che hanno assorbito le lacrime. La lunghezza di strisciolina bagnata è proporzionale ai millilitri assorbiti, pertanto i valori considerati patologici si registrano quando l'imbibizione della carta assorbente corrisponde a meno di 5ml in 5 minuti.

Altro test utilizzato è il Tempo di rottura del film lacrimale (*break up time, BUT*), attuato colorando il film lacrimale al di sopra della cornea con fluoresceina e, tramite la lampada a fessura, si osserva quanto tempo impiega a rompersi il film lacrimale sovra-corneale. Viene considerato patologico quando il film lacrimale si rompe prima di 10 secondi.

L'impegno cherato-congiuntivico può essere dimostrato tramite il Test al verde di lissamina. Tale sostanza è un colorante vitale che si distribuisce nelle zone della congiuntiva (nasale e temporale) o della cornea che hanno subito danno meccanico indotto dalla secchezza e sono disepitelializzate, infatti hanno grande affinità per le cellule devitalizzate e la mucina. Se al test sono presenti aree impregnate di colorante vitale significa che è presente un danno epiteliale e pertanto si pone diagnosi di cheratocongiuntivite secca.

Per valutare oggettivamente l'impegno delle ghiandole salivari si può dimostrare la riduzione della quantità di saliva tramite la scialometria: si raccoglie la saliva prodotta dal paziente in un lasso di tempo determinato raccogliendola in un apposito contenitore graduato. La scialometria può essere misurata in condizione basale o dopo stimolazione. La saliva ottenuta nelle misurazioni è minore nei pazienti con SS rispetto ai controlli sani. La misurazione basale è considerata patologica per valori minori di 1.5 in 15 minuti

Una metodica, ormai in disuso, consiste nella scialografia: si cannulava il dotto di Stenone e si introduceva il mezzo di contrasto. Nei pazienti con sindrome di Sjögren la radiografia mostra dilatazioni cistiche dei dotti (scialoectasie) che dona ai dotti ghiandolari l'aspetto ad “albero fiorito”.

Altra metodica di importanza rilevante, ma non utilizzata di routine, è la scintigrafia con <sup>99m</sup>Tc-pertecnetato di sodio della ghiandola parotide che viene valutata con salivazione spontanea e dopo stimolo al limone. L'aspetto scintigrafico è caratterizzato da una ridotta captazione del mezzo di contrasto e dalla ritardata o assente secrezione del tracciante nella saliva stessa.

Le indagini di laboratorio ci aiutano nella diagnosi di malattia: l'incremento significativo della VES e l'aumento assente o modesto della PCR ci permettono di valutare lo stato infiammatorio generale, l'emocromo ci permette di notare segni di anemia normocitica normocromica ed eventuale leucopenia da neutropenia. Il protidogramma ci può mostrare ipergammaglobulinemia policlonale, il dosaggio delle proteine del complemento (C3 e C4) può dimostrare ipocomplementemia. Si valuta la positività agli ANA, la presenza del FR, delle crioglobuline.

Di fondamentale importanza per la diagnosi è la ricerca nel siero degli anticorpi Ro/SSA e La/SSB la cui presenza è criterio diagnostico maggiore data la loro elevata specificità di malattia.

Il “gold standard” per la diagnosi di sindrome di Sjögren è rappresentato dalla biopsia delle ghiandole salivari minori (49); si esegue prelevando una ghiandola salivare minore nel labbro inferiore e valutando a livello istologico la presenza di scialoadenite linfoepiteliale con il caratteristico infiltrato linfocitario organizzato in aggregati cellulari detti foci. Il “focus” è un aggregato di almeno 50 cellule mononucleate distribuite su un'area di almeno 4mm<sup>2</sup>. Per porre diagnosi di SS in accordo con i criteri internazionali è necessario documentare infiltrati focali nel contesto del prelievo bioptico ghiandolare altrimenti si considera come una scialoadenite aspecifica. Secondo il tradizionale grading istopatologico di Chisholm and Mason, il livello di infiltrazione veniva distinto in 5 gradi (0-4) di “focus score”: 0 corrispondeva ad assenza di infiltrati, 1, 2 ad infiltrati aspecifici, ma non foci, pertanto venivano considerati scialoadeniti lieve e moderata, il grado 3



presentava almeno un focus ed era sufficiente per la diagnosi, il grado 4 indicava la presenza di due o più foci. In accordo con i criteri AECG 2002 (tabella 2) oggi è suggestivo per la diagnosi di SS un focus score maggiore o uguale a 1, dove il focus score è definito dal numero di foci presenti in una superficie di 4 mm<sup>2</sup> di tessuto bioptico. Infine l'aspetto peri-duttale dell'infiltrato orienta maggiormente per una SS primaria, mentre l'infiltrato peri-vascolare orienta maggiormente verso SS secondario.

Tuttavia, sebbene la biopsia delle ghiandole salivari minori rappresenti il metodo migliore per la diagnosi, rimane ancora oggetto di discussione in quanto esse non rispecchiano appieno lo stato di infiltrazione delle ghiandole salivari maggiori, inoltre foci infiammatori si possono riscontrare anche in soggetti affetti da patologie autoimmuni in assenza di SS ed in corso di malattie infettive (HCV).

L'ecografia delle ghiandole salivari maggiori rappresenta un ottimo metodo diagnostico di routine in SS e l'ecografia permette di valutare attentamente le caratteristiche delle ghiandole parotidi e sottomandibolari. L'ecografia è un valido strumento, non invasivo, che permette di accertare la presenza o assenza di danno ghiandolare caratteristico di SS e permette un follow-up ghiandolare per la valutazione dell'andamento della malattia a livello ghiandolare o della fibrosi ed infine l'esclusione della complicanza linfoproliferativa di tipo MALT (50).

Le principali alterazioni ecostrutturali riscontrabili sono l'ipoecogenicità ghiandolare diffusa rispetto ai tessuti circostanti, la disomogeneità parenchimale, la presenza di aree ipoecogene multiple di dimensioni variabili singole o confluenti, le multiple formazioni cistiche e le calcificazioni intraghiandolari. Il volume ghiandolare può essere aumentato o ridotto, i margini possono essere regolari ed irregolari, ed inoltre si possono dimostrare linfonodi peri o intraghiandolari. La presenza di piccoli noduli solidi distribuiti su tutto il contesto del parenchima ghiandolare o un' area ipoecogena di grandi dimensioni è suggestiva dello sviluppo di un linfoma non Hodgkin a cellule B marginale.

Per un corretto inquadramento diagnostico, tornerà utile la ricerca di anticorpi organo specifici come anti-TPO, anti-TBG, per escludere una tireopatia autoimmune, anticorpi anti transglutaminasi, anti-endomisio, anti-parete gastrica, anti-FI, per escludere la presenza di malattia celiaca e gastrite autoimmune. Vista l'elevata incidenza di epatopatie

autoimmuni in corso di SS è necessario ricercare periodicamente gli AMA, ASMA, anti-LKM, anti-SLA, assieme al dosaggio degli indici di colestasi e di citolisi epatica.

L'overlap con altre patologie autoimmuni sistemiche può essere indagato tramite la ricerca nel siero di anticorpi anti-citrullina (anti-CCP) e indagini radiologiche ed ecografiche delle mani alla ricerca di segni erosivi tipici dell'artrite reumatoide. La ricerca di anticorpi anti-centromero (ACA) nel caso si sospetti una SS secondaria a sclerosi sistemica. L'indagine capillaroscopica è necessaria in presenza di fenomeno di Raynaud per verificare un pattern aspecifico o sclerodermico. In caso di SS secondaria a sclerosi sistemica sarà necessario valutare il tipico impegno d'organo sclerodermico.

Valutare la ricerca sierologica di anticorpi igG e igM anti-cardiolipina (ACLA) e anti-B2-microglobulina possono escludere una sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi associata a SS. Per avere una diagnosi di SS ci si attiene a criteri riconosciuti a livello internazionale.

### *Criteri diagnostici*

Per una diagnosi di certezza di sindrome di Sjögren si utilizzano i criteri diagnostici dell'AECG del 2002 riassunti nella **tabella 2**.

Per una diagnosi corretta di SS sono necessarie, oltre alla sintomatologia e/o alcuni test che dimostrano ipolacrimazione o iposalivazione, almeno la positività del prelievo bioptico delle ghiandole salivari minori, o la positività sierologica degli ENA anti-Ro/SSA e/o anti-Ro/SSB. Senza tali criteri positivi non si può fare una diagnosi di tale sindrome e sarà invece, in presenza di sintomi oro-oculari, una “sindrome secca” (51).

**Tabella 2:** *Criteri classificativi europeo-americani 2002*

I. Sintomi oculari: una risposta positiva ad almeno una delle seguenti domande: 1. Ha una sensazione giornaliera di secchezza oculare da più di tre mesi? 2. Ha una sensazione ricorrente di sabbia negli occhi? 3. Fa uso di lacrime artificiali per più di tre volte al giorno?
II. Sintomi orali: una risposta positiva ad almeno una delle seguenti domande: 1. Ha una sensazione giornaliera di bocca secca da oltre tre mesi? 2. Ha tumefazione ricorrente o persistente delle ghiandole salivari? 3. Deve bere molto per aiutare la deglutizione di cibi secchi?
III. Segni oculari: 1. Test di Schirmer (<5mm in 5 min). 2. Test ai coloranti vitali positivo.
IV. Istopatologia: Scialo adenite con focus score >1 nelle ghiandole salivari minori.
V. Segni di coinvolgimento delle ghiandole salivari delle ghiandole salivari: Positività di almeno uno dei seguenti esami: 1. Flusso salivare globale non stimolato ( $\leq 1.5$ ml in 15 minuti). 2. Scialografia parotidea. 3. Scintigrafia salivari.
VI. Autoanticorpi Anti-Ro/SSA e/o anti-La/SSB

**Per SS primaria:**

- Presenza di almeno 4 criteri di cui almeno uno sia la positività alla biopsia o la sierologia positiva.
- In alternativa almeno tre dei criteri classificativi dal punto III al VI.

**Per SS secondaria:**

oltre alla presenza di una patologia autoimmune coesistente

- Presenza della sintomatologia (criteri I e II) più almeno uno tra III, IV, V.

**Criteri di esclusione:** presenza di altre patologie come Sarcoidosi, HCV, HIV, radioterapia test/collo, pregresso linfoma, uso di farmaci anti-colinergici, GVHD.

Vari processi patologici simulano clinicamente una SS ed entrano in diagnosi differenziale con essa: i più importanti sono rappresentati, per esempio, dalla Sarcoidosi: una malattia granulomatosa cronica sistemica, ad eziologia sconosciuta, a prevalente interessamento polmonare e linfadenopatia ilare, che può presentarsi con sintomi di sindrome sicca orale ed oculare e tumefazione delle ghiandole salivari maggiori (sindrome di Mikulic); anche la sindrome iper-IgG4, una condizione fibro-infiammatoria ad interessamento sistemico con lesioni espansive da infiltrato linfo-plasmacellulare, può mimare, prevalentemente nei soggetti di sesso maschile, la clinica della SS. Ugualmente anche i pazienti affetti da HCV possono sviluppare una sindrome sicca, la positività per FR, ed anche una porpora palpabile su base vasculitica da crioglobuline, ma i criteri strumentali, bioptici e sierologici escludono la presenza di una SS.

A dispetto della complessità clinica della SS, della poli-autoimmunità spesso coesistente, del possibile coinvolgimento polidistrettuale della malattia e del potenziale danno agli organi ed apparati coinvolti dal processo patologico, la sindrome di Sjögren ha un decorso clinico in genere benigno, tuttavia richiede un monitoraggio clinico volto a cogliere gli eventuali deterioramenti della sintomatologia e del quadro clinico generale e ad escludere la comparsa di una complicanza linfoproliferativa che rappresenta il fattore prognostico sfavorevole più significativo.

## *Terapia*

La terapia della SS a causa della benignità relativa della malattia non necessita generalmente di un trattamento aggressivo, ma si propende per un approccio di tipo conservativo e sintomatico (52).

La secchezza oculare può trovare giovamento dall'uso frequente di lacrime artificiali a base di metilcellulosa e acido ialuronico. In base alla viscosità del prodotto possiedono durata d'azione differente. Le lacrime artificiali possono non essere sufficienti per garantire controllo efficace della sintomatologia oculare, pertanto si possono utilizzare a livello

topico gli steroidi o la ciclosporina in genere sufficienti a controllare la cheratocongiuntivite secca. La frequente risposta sintomatologica alla terapia antinfiammatoria locale ha fatto sospettare il prevalere di un danno funzionale piuttosto che sostitutivo a livello della ghiandola lacrimale (53).

La terapia della xerostomia si avvale di una adeguata e frequente assunzione di liquidi, una corretta igiene orale per evitare complicanze dentarie, aiutandosi con l'uso di chewing gum., e tramite l'utilizzo di spray o gel idratanti del cavo orale in sostituzione della saliva. Altro presidio terapeutico è utilizzare farmaci anti-tussigeni e mucolitici a base di N-acetilcisteina o la Bromexina per fluidificare la saliva e le secrezioni bronchiali e ridurre lo stimolo della tosse secca che accompagna di frequente i pazienti con SS (54, 55).

Una valida alternativa nel trattamento della xerostomia è rappresentato dall'utilizzo di farmaci che sono in grado di incrementare la produzione salivare qualora sia ancora presente tessuto ghiandolare sano e non prevalga la fibrosi: uno di questi è rappresentato dalla pilocarpina. La pilocarpina viene assunta per via orale, alla dose di 20mg/die suddivise in 5mg ogni sei ore, e agisce come stimolante muscarinico legandosi ai recettori-M3 migliorando la secchezza orale e lacrimale ed in genere la secchezza alle vie aeree, cutanea e vaginale. Gli effetti collaterali riscontrati con più frequenza sono sudorazione profusa, la nausea, la cefalea, flashing, brividi, dipepsia. È controindicata in glaucoma ad angolo chiuso, asma grave, patologia cardiache e renali scompensate (56). La cheilite angolare si avvale dell'utilizzo topico di farmaci antifungini/antibatterici. Le tumefazioni ghiandolari acute in genere regrediscono dopo terapia antibiotica sistemica e terapia corticosteroidica sempre per via sistemica.

Per il controllo delle manifestazioni extraghiandolari si possono utilizzare varie categorie di farmaci a seconda della severità processo patologico in atto. In generale di immunosoppressori come la Ciclofosfamide, l'azatioprina e alte dosi di steroidi trovano indicazione nelle manifestazioni vasculitiche di malattia che sono generalmente le più severe.

La componente fibromialgica si avvale come terapia di integratori a base di magnesio e di miorilassanti come la tizanidina cloridrato. Tali farmaci agiscono riducendo lo stato di tensione e dolore muscolo tendineo tipico della fibromialgia. Gli effetti collaterali

principali della tizanidina cloridrato sono rappresentati dalla spiccata debolezza muscolare, affaticamento e sensazione di sonnolenza. E' possibile usare farmaci ad attività antidepressiva. In alcuni casi è necessaria una adeguata terapia del dolore che può arrivare nei casi refrattari alle terapie standard anche all'utilizzo di cannabis farmacologica (57).

L'ipergammaglobulinemia e l'ipocomplementemia, ma anche le manifestazioni articolari lievi, come le artralgie, possono essere controllate tramite l'utilizzo di idrossiclorochina (HCQ) al dosaggio di una compressa da 200 mg/die, una compressa al giorno, fino ad un massimo di 400 mg/die equivalenti a 2 compresse al giorno. L'idrossiclorochina, vecchio antimalarico di sintesi, ha efficacia immuno-modulante facilitando la riduzione della produzione anticorpale e il processo infiammatorio in generale.

I principali effetti collaterali frequenti sono nausea, diarrea, dolori gastro-intestinali spesso si risolvono spontaneamente dopo i primi periodi di assunzione o dopo assunzione post-prandiale. Effetti collaterali rari, ma potenzialmente dannosi, sono la retinopatia da deposito di HCQ e tossidermia da HCQ che necessitano l'immediata sospensione del farmaco. In altri casi possono avvenire reazioni allergiche. A causa del rischio di depositi retinici si consiglia di eseguire annualmente l'esame del fundus oculare (58). Talvolta si può aiutare l'effetto dell'idrossiclorochina con basse dosi di steroidi per via sistemica per brevi periodi (al fine di evitare gli effetti collaterali da cortisonizzazione).

In caso di manifestazioni artriche si può ricorrere all'uso di corticosteroidi per via sistemica a dosaggio maggiore, tuttavia a causa della gravità degli effetti collaterali dei corticosteroidi assunti cronicamente, si preferisce l'utilizzo di DMARDs rappresentati in genere dall'utilizzo del metotressato al dosaggio che varia dai 7 ai 15 mg sottocute una volta alla settimana, seguito dall'assunzione di acido folico il giorno dopo l'iniezione sottocute (59). Il metotressato è un farmaco immunosoppressore se usato a bassi dosaggi e prima del suo utilizzo necessita l'esclusione delle più comuni malattie infettive che potrebbero riacutizzarsi o progredire durante il ricorso alla terapia immunosoppressiva: viene attuato uno screening per HBV, HCV, TBC, mediante indici di citolisi epatica, sierologici e Quantiferon. Inoltre si valutano gli indici di funzionalità epatica e renale prima dell'inizio della terapia. Poiché il farmaco può avere tossicità epatica e renale gli indici di funzionalità epatica e renale vanno ripetuti ogni mese per i primi tre mesi e poi

ogni tre mesi. La comparsa di porpora agli arti inferiori può avvalersi della terapia con basse dosi di steroidi per via sistemica.

Sebbene le terapie a disposizione siano molte, non esiste ad oggi un approccio terapeutico che riesca a ridurre con efficacia il processo infiammatorio ghiandolare, si attendono gli ultimi studi i cui trials clinici multicentrici cercheranno di dimostrare l'efficacia di farmaci a bersaglio molecolare come il Rituximab (anticorpi anti-CD20 espressi nei linfociti B) e il Belimumab (anticorpi anti-BLyS) nel ridurre l'entità dell'infiltrazione ghiandolare (60,61).

## 1.2 La Fatigue nella Sindrome di Sjögren

I pazienti con sindrome di Sjögren, oltre alle problematiche legate alla secchezza indotta dalla disfunzione nella produzione esocrina, lamentano di frequente una sensazione di Fatigue, considerato come astenia o facile affaticabilità. In particolare in letteratura si evince che il 68-85% dei pazienti con SS presenta Fatigue.

La Fatigue è un sintomo individuale e soggettivo che non può essere valutato in maniera obiettiva che tende ad avere un andamento cronico stabile oppure esacerbato da attività fisica di intensità variabile. Tale affaticabilità cronica spesso induce nell'individuo modificazioni comportamentali con riduzione evidente dell'attività globale. La Fatigue può condurre il paziente ad alterazioni del tono dell'umore (irritabilità, ansia, apatia) e delle capacità cognitive come l'attenzione e l'apprendimento. La Fatigue nella sindrome di Sjögren rappresenta un sintomo debilitante in quanto concorre, in maniera significativa, ad alterare la percezione di qualità di vita, in contesto di malattia.

Gli studi osservazionali che hanno esaminato prevalenza e meccanismi patogenetici della Fatigue in corso di SS sono scarsi e hanno incluso un numero limitato di pazienti. Nella tabella 3 che segue sono riassunti i principali studi condotti sulla Fatigue in SS.

**Tabella 3:** correlazioni e associazioni della Fatigue in Sindrome di Sjögren negli studi scientifici principali.

<b>Autore</b>	<b>Anno</b>	<b>N° pz</b>	<b>Correlazioni/Associazioni</b>
Theander L. (63)	2010	72	<b>SI:</b> Disturbi del sonno, depressione, sindrome secca <b>NO:</b> Autoanticorpi, indici di flogosi, ESSDAI, IL-6
Van Oers M.L (64)	2010	29	<b>SI:</b> Disturbi del sonno
Priori R. (65)	2010	35	<b>SI:</b> Fibromialgia <b>NO:</b> SSDDAI, SSDDI
HaldorsenK. (66)	2011	122	<b>SI:</b> sindrome secca
Karageorgas T.67	2015	106	<b>SI:</b> Fibromialgia, disturbi del sonno, artralgie, HCQ, depressione <b>NO:</b> Autoanticorpi, ipergamma, sBAFF, anti21OHAb,IDO-1

La Fatigue in corso di SS rimane una entità clinica peculiare di cui non si è ancora compreso in maniera definitiva e concorde l'origine e l'eziologia. Tale sintomo soggettivo sembra essere la risultante di più concause. Alcuni studi hanno cercato di identificare mediatori citochinici della Fatigue, ma nessuna delle citochine studiate (i.e IL-1, IL-6, TNF-alpha, BAFF, INF-gamma) è risultata associata a Fatigue. Inoltre dagli studi effettuati nessun elemento sierologico o biumorale caratterizzante la malattia sembra contribuire allo sviluppo di Fatigue. Dai dati della letteratura non si evincono correlazioni peraltro né con l'attività di malattia né con il danno ad essa correlato.

Un elemento clinico che sembra invece influenzare in maniera preponderante la Fatigue è rappresentato dall'ansia e della depressione che nella maggior parte degli studi sembrano correlare con la Fatigue sia mentale sia somatica.

I disturbi del sonno per quanto ad oggi studiati in relazione alla Fatigue solo in tre lavori sembrano essere centralmente legati alla problematica (63,64,67).

I disturbi del sonno, spesso definito “non ristoratore” in corso di SS, sono facilmente



riconducibili ad aspetti diversi della malattia, in particolare alla secchezza delle mucose con la sensazione di ottusità nasale e la relativa difficoltà respiratoria notturna, la necessità di dover utilizzare supporti terapeutici sintomatici come lacrime artificiali o acqua o sostitutivi salivari anche la notte. Altri aspetti che possono alterare la qualità del sonno sono rappresentati dalle minzioni notturne frequenti: inoltre, il dolore articolare e le mialgie notturne ed in una piccola percentuale anche il dolore neuropatico sono fra i principali responsabili dei disturbi del sonno secondari alla malattia.

Anche l'insufficienza di Vitamina D, di frequente riscontro nei pazienti affetti da patologie autoimmuni, potrebbe concorrere, in minor misura, alla debolezza muscolare e all'astenia (62).

Un altro evento, che pur occasionalmente, può incrementare la sensazione di Fatigue, la debolezza e la dolorabilità muscolare, è la comparsa di una miopatia infiammatoria secondaria a SS; tipico il rialzo degli indici di danno muscolare: creatinfosfochinasi (CPK), acido lattico (LDH), alanina ammino-transferasi (ALT), aspartato amminotransferasi (AST). La presenza di una flogosi muscolare è una evenienza infrequente, ma possibile, che è necessario escludere con opportuni accertamenti laboratoristici e strumentali.

Un ulteriore aspetto controverso nella patogenesi della Fatigue in corso di SS è rappresentato dal ruolo della comorbidità fibromialgia (68). La maggior parte degli studi documenta un ruolo di primo piano per la fibromialgia come responsabile del sintomo "Fatigue"; tuttavia anche se la fibromialgia sembra contribuire alla fatigue la maggior parte degli autori sono concordi nel concludere che essa non giustifica completamente la fatigue.

La fibromialgia è un reumatismo extrarticolare di tipo non infiammatorio, non autoimmune, caratterizzato da dolore muscolo-scheletrico diffuso, migrante, non articolare, accompagnato a spiccata rigidità muscolare, disturbi del sonno e dalla presenza di 18 punti di dolorabilità specifica (tender points), suddivisi in nove coppie, in punti anatomici strategici. Tale patologia si può suddividere in una forma primitiva, che si presenta isolatamente e in forma secondaria ad altre patologie spesso autoimmunitarie come la tiroidite cronica autoimmune, connettiviti sistemiche ed in modo singolare alla sindrome di Sjögren. Il dolore nel fibromialgico deriverebbe da un'anomala codifica del dolore da parte

del sistema nervoso centrale. Vari neurotrasmettitori sono coinvolti in un processo di neurosensibilizzazione centrale a cui si aggiunge una disfunzione delle vie discendenti serotoninergiche dal grigio periacqueduttale con alterazione del sistema “gate” del dolore (69).

In conclusione, la Fatigue appare come un sintomo frequentemente riportato dai pazienti con SS, di difficile inquadramento diagnostico e terapeutico. Ad oggi il numero di studi incentrato sull’analisi degli aspetti della Fatigue in corso di SS è stato relativamente limitato e solo studi su più ampia scala potranno aiutare a identificare interventi terapeutici utili per il controllo della Fatigue in corso di malattia.

\* \* \*

## 2. SCOPO DELLA TESI

La sindrome di Sjögren rappresenta una patologia dal grande interesse reumatologico ed immunologico che si manifesta con sintomi prevalentemente legati alla sindrome secca ghiandolare, alle manifestazioni extraghiandolari sistemiche ed organo specifiche e alle alterazioni di laboratorio, tuttavia è sempre più chiaro quanto sia importante comprendere, in maniera più approfondita, l'origine della Fatigue, le sue correlazioni clinico-sierologiche e l'impatto sulla qualità di vita del paziente al fine di garantire un migliore supporto terapeutico. La Fatigue infatti è un sintomo importante nel contesto clinico di malattia e ad oggi rappresenta un aspetto clinico di difficile comprensione patogenetica e di difficile gestione terapeutica.

Lo studio è stato condotto tramite l'utilizzo di questionari appositamente dedicati volti ad misurare la Fatigue ed i disturbi del sonno malattia in una coorte monocentrica di pazienti affetti da sindrome di Sjögren, valutata in uno studio osservazionale di tipo cross-sectional. In particolare, sono state studiate le associazioni e le correlazioni tra la Fatigue, le manifestazioni ghiandolari legate alla malattia che sono state misurate attraverso strumenti ad hoc validati e scale visuo-analogiche; correlazioni e associazioni tra fatigue e manifestazioni extraghiandolari cliniche e sierologiche utilizzando gli indici validati per la valutazione dell'attività di malattia e di danno (ESSDAI/SSDDI) (70,71). E' stata studiata inoltre la severità della Fatigue in rapporto ad alcune comorbidità di frequente riscontro in corso di sindrome di Sjogren quali la presenza di una sindrome fibromialgica, di disturbi del sonno e di tiroidite autoimmune. Infine, è stato analizzato l'impatto della Fatigue sulla qualità della vita dei pazienti .

# 3. PAZIENTI E METODI

## *3.1 Disegno dello studio*

Si tratta di uno studio osservazionale monocentrico cross-sectional condotto su 49 pazienti con diagnosi di SS seguiti presso la U.O. di Reumatologia dell'università di Pisa.

La diagnosi di malattia in tutti i pazienti è stata formulata in accordo con i criteri AECG del 2002.

Ai pazienti sono stati somministrati questionari validati per la registrazione della fatigue, dei sintomi ghiandolari e dei disturbi del sonno e sono stati raccolti contestualmente dati clinici, laboratoristici, sierologici e strumentali per ciascun paziente.

## *3.2 I Pazienti*

Sono stati inclusi nello studio i pazienti che soddisfacevano i più recenti criteri diagnostici per la sindrome di Sjögren del 2002 (criteri AECG). Escludendo le categorie di pazienti che rientravano nei criteri di esclusione AECG.

I dati demografici, clinici, istologici, laboratoristici, sierologici e clinimetrici sono stati raccolti ex novo ed inseriti in un database ad hoc. In particolare è stata registrata l'età alla diagnosi, definita come l'età alla quale il paziente soddisfaceva la prima volta i criteri classificativi per la SS, la durata del follow up dal momento della diagnosi, l'età al momento dell'inclusione nello studio. Sono state registrate inoltre le seguenti manifestazioni cliniche e sierologiche: la presenza di xerostomia, xeroftalmia, test oculari positivi (test di Schirmer, test al verde di lissamina), tumefazione delle ghiandole salivari,

presenza di artralgie infiammatorie, presenza o meno di artrite, del fenomeno di Raynaud, l'impegno viscerale ed organo specifico (cute, sistema nervoso periferico, sistema gastrointestinale, cuore, polmone, rene, sistema nervoso centrale, muscolare, sviluppo di complicanze linfoproliferative), comorbidità (tiroidite autoimmune, fibromialgia); sono stati analizzati i seguenti dati di laboratorio: citopenie su base autoimmune incluse neutropenia (neutrofili < 1500/mm<sup>3</sup>, e/o linfopenia (linfociti < 1000/mm<sup>3</sup>), anemia normocitica normocromica (hb < 12), ipocomplementemia C3 (< 90mg/dl) e C4 (< 20mg/dl), ipergammaglobulinemia policlonale, positività per il fattore reumatoide, anticorpi anti-nucleo (ANA), anticorpi anti-Ro/SSA, anti-Ro/SSB, crioglobulinemia.

Sono stati considerati inoltre la scala VAS per la xerostomia, la VAS per la xeroftalmia, VAS per il dolore per ottenere un valore quantitativo soggettivo della percezione di tali sintomatologie.

Inoltre è stata valutata l'attività della malattia tramite indici clinimetrici come l' EULAR Sjögren's Syndrome Activity Index (ESSDAI), il danno ad essa correlato mediante l'indice SSDDI (Sjögren syndrome disease damage index) e la percezione soggettiva del paziente dei sintomi legati alla malattia mediante indice ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index).

Nello specifico la Fatigue è stata valutata come presenza o assenza del sintomo, ma anche dal punto di vista quantitativo, misurandone l'intensità, tramite l'utilizzo di un questionario standardizzato e riconosciuto a livello internazionale composto da nove items, il Fatigue Severity Scale (FSS).

Lo studio della qualità del sonno in SS è stata valutata tramite un questionario riconosciuto dalla comunità scientifica a livello internazionale: il Pittsburgh sleep quality index (PSQI). È un questionario strutturato in 9 items con punteggio che può variare da 0 a 21 con cut off per disturbo del sonno pari a 5, che ha permesso di comprendere se i pazienti con SS avessero o meno un disturbo del sonno. Inoltre nello specifico si è potuto indagare il possibile disturbo del sonno secondario alla malattia, presupponendo, data la malattia, come quesito clinico, che il risveglio notturno, la tosse secca notturna, il non respirare bene la notte ed eventualmente il dolore notturno causino un significativo ostacolo ad una normale qualità del ritmo sonno veglia. Presupponendo che il dolore neuropatico, presente

in alcuni pazienti, possa influire in parte sulla qualità del sonno, è stato sottoposto ai pazienti un terzo questionario rivolto a valutare la presenza di sintomatologia ascrivibile ad un possibile impegno neuropatico periferico. Il dolore neuropatico infatti potrebbe influire, nei pazienti con sindrome di Sjögren, sulla percezione di Fatigue o alterare la qualità del sonno. Il questionario utilizzato a tale scopo è il Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) costituito da 12 items che indagano la presenza di sintomatologia neuropatica permettendo una caratterizzazione quantitativa della sintomatologia riportata da 0 a 10.

### *3.3 La statistica*

Le variabile continue sono state espresse come media e deviazione standard e analizzate mediante t-test e Mann-Whitney test quando appropriato. Le correlazioni tra le variabili sono state espresse mediante il coefficiente di Pearson o di Spearmann. L'associazione tra variabili nominali è stata studiata mediante tabelle di contingenza, chi-square test e ANOVA test.

\* \* \*

## FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS)

Data

Nome e cognome

Per cortesia cerchi il numero fra 1 e 7 che rappresenti meglio come si è sentita/o durante l'ultima settimana. (Con 1 si intende un totale disaccordo con l'affermazione, con 7 una totale concordanza)

Legga e cerchi il numero accordo	Disaccordo							In
1. La mia motivazione è bassa quando sono affaticata/o.	1	2	3	4	5	6	7	
2. L'esercizio fisico mi stanca eccessivamente.	1	2	3	4	5	6	7	
3. Mi stanco facilmente.	1	2	3	4	5	6	7	
4. La fatica interferisce con le mie attività quotidiane.	1	2	3	4	5	6	7	
5. La fatica mi causa frequentemente problematiche.	1	2	3	4	5	6	7	
6. La fatica impedisce lo svolgimento delle attività quotidiane.	1	2	3	4	5	6	7	
7. La fatica impedisce di portare a termine alcuni compiti e responsabilità.	1	2	3	4	5	6	7	
8. La fatica è fra i miei sintomi più disabilitanti.	1	2	3	4	5	6	7	
9. La fatica interferisce con il lavoro, la famiglia o La vita sociale.	1	2	3	4	5	6	7	

## VISUAL ANALOGUE FATIGUE SCALE (VAS F)

Metta una X sul numero da 1 a 10 che più corrisponde al suo stato generale di fatica in questo momento:

1      2      3      4      5      6      7      8      9      10

## PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (PSQI)

**Data:** \_\_\_\_\_ **Nome** \_\_\_\_\_ **Cognome** \_\_\_\_\_

**Istruzioni:** *Il seguente questionario si riferisce alla qualità del sonno nell'ultimo mese.*

Per cortesia risponda in maniera più accurata possibile a tutte le domande e nella tabella metta una "x" nella casella corrispondente: durante l'ultimo mese....

- 1) A che ora va solitamente a letto?
- 2) Quanto tempo impiega ad addormentarsi ogni notte?
- 3) A che ora si sveglia solitamente?
- 4) Quante ore dorme in realtà ogni notte rispetto a quando va a letto?

<b>5) Durante l'ultimo mese ha avuto difficoltà a dormire perché le è capitato di....</b>	Non durante l'ultimo mese <b>(0)</b>	Meno di una volta a settimana <b>(1)</b>	Una o due volte a settimana <b>(2)</b>	Più di tre volte a settimana <b>(3)</b>
A) Non riuscire a dormire entro 30 minuti.				
B) Svegliarsi in mezzo alla notte oppure al mattino presto.				
C) Avere la necessità di alzarsi per usare il bagno.				
D) Non respirare bene.				
E) Tossire o russare in maniera significativa.				
F) Sentire troppo freddo.				
G) Sentire troppo caldo.				
H) Fare brutti sogni.				
I) Avere dolore.				
J) Altri motivi (li riporti):				
<b>6) Durante l'ultimo mese quante volte le è capitato di assumere medicine da banco per aiutarla ad addormentarsi?</b>				
<b>7) Quante volte durante l'ultimo mese ha avuto difficoltà a rimanere sveglia a guidare, a mangiare o nelle attività quotidiane?</b>				
<b>8) Durante l'ultimo mese è stato un problema mantenere la voglia di fare le cose?</b>				
	Molto bene(0)	Abbastanza bene(1)	Abbastanza male(2)	Molto male(3)
<b>9) Come direbbe di aver dormito nell'ultimo mese?</b>				



## NEUROPATHIC PAIN QUESTIONNAIRE (NPQ)

Data:

Nome:

Cognome:

Per ciascuna delle 12 domande la preghiamo di scegliere il numero che descriva meglio l'intensità media del suo dolore, con le caratteristiche richieste nella domanda, che ha provato nelle ultime 24 ore (in genere alle gambe e/o alle braccia). Se non ha provato la tipologia di dolore della domanda metta una crocetta sul numero 0. (Segni solamente un numero per ogni domanda).

### Q1. Il dolore assomiglia ad una sensazione di bruciore?

Nessuna 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 La peggiore  
Sensazione sensazione di bruciore  
Di bruciore immaginabile

### Q2. Il dolore assomiglia ad una stretta?

Nessuna 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 La stretta più forte che  
Stretta si possa immaginare

### Q3. Il dolore assomiglia ad una sensazione di compressione?

Nessuna 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 La peggiore sensazione  
Sensazione di compressione  
Di compressione

### Q4. Nelle ultime 24 ore è stato presente dolore spontaneo?

10. In continuazione
11. Da 8 a 12 ore
12. Da 4 a 7 ore
13. Da 1 a 3 ore
14. Meno di 1 ora
15. Nessun dolore spontaneo

### Q5. Il dolore è simile a delle scosse elettriche?

Nessun 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il peggiore  
Dolore simile dolore simile a  
A scosse elettriche scosse elettriche che si possa immaginare

**Q6. Il dolore è simile ad una pugnalata?**

Nessun 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il peggiore dolore da  
Dolore simile pugnalata  
A una pugnalata che si possa immaginare

**Q7. Nelle ultime 24 ore quanti di questi attacchi di dolore ha avuto?**

- 10) Più DI 20
- 11) Da 11 a 20
- 12) Da 6 a 10
- 13) Da 1 a 5
- 14) Nessun attacco di dolore

**Q8. Il dolore è provocato o accentuato dallo sfioramento della parte dolorante?**

Nessun 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il peggiore dolore  
Dolore che si possa immaginare

**Q9. Il suo dolore è provocato o accentuato dalla pressione sulla parte dolorante?**

Nessun 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il peggiore dolore  
Dolore che si possa immaginare

**Q10. Il dolore è provocato o accentuato dal contatto della parte dolorante con il freddo?**

Nessun 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il peggiore dolore  
Dolore che si possa immaginare

**Q11. Ha una sensazione di aghi o spilli?**

Nessuna 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 La peggiore sensazione di  
Sensazione aghi o spilli immaginabile  
Di aghi o spilli

**Q12. Avverte un formicolio?**

Nessun 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il peggiore formicolio  
Formicolio che si possa immaginare

# 4. RISULTATI

## 4.1 Caratteristiche demografiche dei pazienti

Le caratteristiche demografiche dei 49 pazienti studiati sono riportate nelle tabelle 3, 4, 5 e 6 che seguono; nella **tabella 3** sono riassunte le caratteristiche demografiche generali della coorte di pazienti studiati, nella **tabella 4** sono riportati i dati clinici di impegno ghiandolare e sistemico con relativa prevalenza e percentuale, nella **tabella 5** sono riportati gli elementi laboratoristici, sierologici e terapeutici con relativa prevalenza e percentuale, nella **tabella 6** sono riportati i dati clinimetrici con relativa media e deviazione standard ed i punteggi massimi e minimi relativi. Le caratteristiche della popolazione in studio come si evince dalla tabella sono omogenee rispetto alle più grandi casistiche della letteratura.

**Tabella 3:** caratteristiche generali dei 49 pazienti della coorte.

<b>Caratteristiche generali</b>	<b>Media e deviazione standard</b>	<b>Minimo , massimo</b>
Età media	58,51 +/- 12,457	Min 25, max 86
Età media alla diagnosi	50,51 +/- 13,14 DS	Min 25, max 83
Durata media del follow up	3,44 +/- 4,16 DS	Min 0, max 31
	<b>Rapporto F/M</b>	<b>Percentuale</b>
Sesso F/M	48/1	98%

**Tabella 4:** dati clinici analizzati: impegno ghiandolare e sistemico nei pazienti della coorte.

<b>Dato clinico</b>	<b>Prevalenza</b>	<b>Percentuale</b>
Xeroftalmia	48/49	98%
Xerostomia	47/49	95,9%
Fibromialgia	30/49	61,2%
Impegno articolare	29/49	59,2%
Tumefazione ghiandole salivari	18/49	36,7%
Tiroidite cronica autoimmune	15/49	30,6%
Linfoadenopatia	14/49	28,6%
Raynaud	11/49	22,4%
Artrite	10/49	20,4%
Dolore neuropatico	8/49	16,3%
Porpora	3/49	6,1%
Linfoma	2/49	4,1%
Sistema nervoso centrale	2/49	4,1%
Impegno polmonare	1/49	2%
Impegno gastroenterico	1/49	2%
Impegno renale	1/49	2%
Impegno muscolare	0/49	0%
Impegno cardiaco	0/49	0%

**Tabella 5:** dati laboratoristici, sierologici e terapeutici dei pazienti della coorte.

<b>Dato laboratoristico/ sierologico</b>	<b>Prevalenza</b>	<b>Percentuale</b>
Anemia	11/49	22,4%
Linfopenia	4/49	8,2%
Neutropenia	3/49	6,1%
Fan Hep2 (ANA)	42/49	85,7%
Ro/SSA	22/49	44,9%
La/SSB	9/49	18,4%
Ra-test (Fattore Reumatoide)	19/49	38,8%
Crioglobuline	1/49	2%
Ipergammaglobulinemia policlonale	28/49	57,1%
Componente monoclonale	2/49	4,1%
Ipocomplementemia C3	7/49	14,3%
Ipocomplementemia C4	4/49	8,2%
Terapia: Idrossiclorochina	32/49	65,3%
Terapia: Corticosteroidi	31/49	63,3%
Terapia: Immunosoppressori	7/49	14,3%

**Tabella 6:** dati clinimetrici dei pazienti della coorte.

<b>Clinimetria</b>	<b>Media e deviazione standard</b>	<b>Minimo, massimo</b>
ESSDAI	3,14 +/- 3,007	Min 0, Max 14
SSDDI tot	1,67 +/- 1,34	Min 0, Max 7
ESSPRI	6,44 +/- 2,283	Min 1, Max 10
VAS secchezza orale	6,66 +/- 2,312	Min 2, Max 10
VAS secchezza oculare	6,59 +/- 2,306	Min 0, Max 10
VAS dolore	5,80 +/- 3,373	Min 0, Max 10

\* \* \*

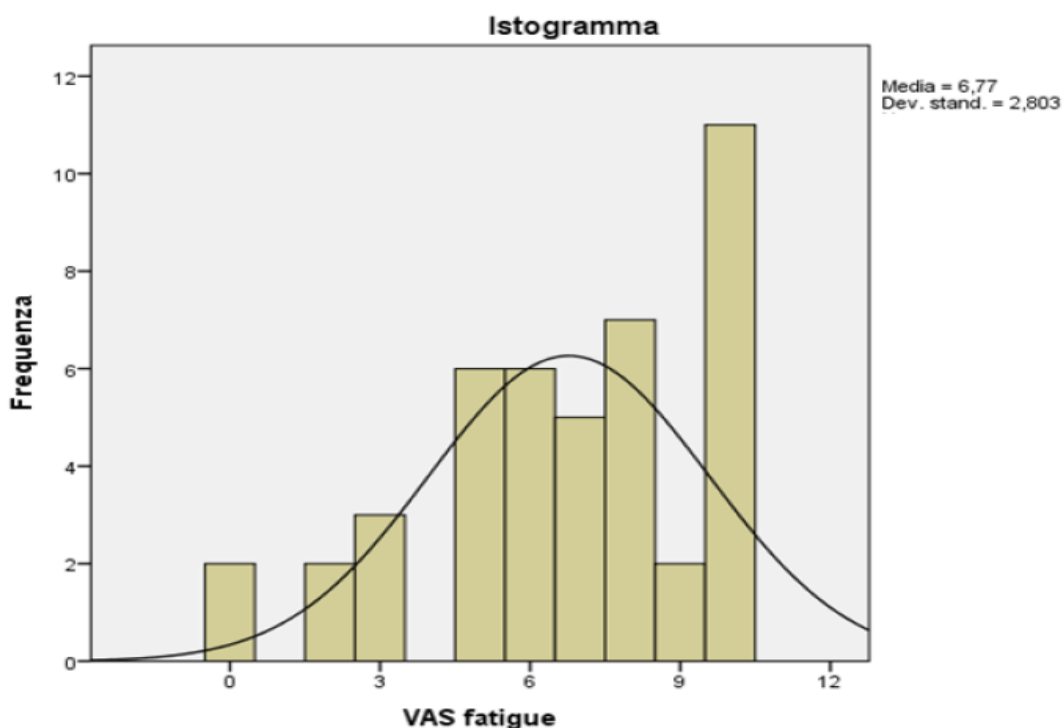
## 4.2 Caratterizzazione della Fatigue in Sindrome di Sjögren.

Nella coorte di pazienti studiata la prevalenza della Fatigue, almeno di grado lieve/moderato, è stata di 47/49 pazienti (96%). Pertanto la presenza di Fatigue è rappresentata nella totalità dei pazienti della coorte studiata:

- I pazienti con VAS lieve/moderata hanno prevalenza di 26/49 pari al 55%, i pazienti con VAS grave hanno una prevalenza di 20/49 pari al 41%.
- I pazienti con FSS leve moderata sono 30/49 pari al 61% mentre i pazienti con FSS grave sono 19/49 pari al 39%.

Nel particolare la Fatigue come Patient Reported Outcome (PRO) presenta nella scala VAS e FSS i seguenti valori medi con relativa deviazione standard in base ai limiti di punteggio:

- Nella scala VAS F i livelli percepiti di Fatigue hanno ottenuto un valore medio pari a 6,77 +/- 2,803 DS con punteggio minimo e massimo da 0 a 10.



- Nella scala FSS i livelli percepiti di Fatigue hanno ottenuto valore medio pari a 4,39 +/- 1,57 DS con punteggio minimo e massimo da 1 a 7

Da tali dati ottenuti possiamo concludere che nella coorte di pazienti studiati troviamo mediamente livelli di fatigue lieve/moderata sia nella scala VAS F sia FSS.

Analizzando in particolare la statistica delle risposte ai nove quesiti presenti nel questionario FSS, sottoposto alla coorte di 49 pazienti studiata, si sono delineate in maniera più chiara le situazioni di vita quotidiana nelle quali la Fatigue impatta maggiormente. Sui 9 quesiti i tre che hanno ottenuto un punteggio medio (1-7) più elevato risultano:

- Quesito 1: "la mia motivazione è bassa quando sono affaticata/o" ha ottenuto un punteggio medio pari a 5,06 (1-7).
- Quesito 3: "mi stanco facilmente" ha ottenuto un punteggio medio di 5,04 (1-7).
- Quesito 2: "l'esercizio fisico mi stanca eccessivamente" ha ottenuto un punteggio medio di 4,81 (1-7).

Sui 9 quesiti i tre che hanno ottenuto un punteggio medio (1-7) più basso risultano :

- Quesito 7: "la fatica impedisce di portare a termine alcuni compiti e responsabilità" ha ottenuto un punteggio medio di 3,38 (1-7).
- Quesiti 6: "la fatica impedisce lo svolgimento delle attività quotidiane" ha ottenuto un punteggio medio di 3,85 (1-7).
- Quesito 9: "la fatica interferisce con il lavoro, la famiglia o la vita sociale" ha ottenuto un punteggio medio di 4,04 (1-7).

Tali risultati suggeriscono che la Fatigue , nel contesto quotidiano, impatti in maggior misura sulla motivazione generale del paziente, che si stanca molto facilmente e non riesce a compiere esercizio fisico senza percepire facile esauribilità, eccessiva stanchezza ed affaticamento per lo sforzo compiuto. Contrariamente alle aspettative, la Fatigue, nella statistica di questo studio, sebbene sia un sintomo rilevante per il paziente, non rappresenterebbe uno dei sintomi di malattia più disabilitanti, tali da impedire del tutto lo svolgimento dei compiti e delle responsabilità quotidiane sia familiari che lavorative.



### 4.3 Fatigue e manifestazioni clinico-sierologiche della SS: associazioni.

Nello studio sono state valutate le associazioni dei vari dati clinici e laboratoristici e la fatigue misurata rispettivamente attraverso la scala VAS della Fatigue e il FSS.

#### **ASSENZA DI ASSOCIAZIONE**

Non è stato possibile dimostrare alcuna associazione fra la Fatigue e i seguenti elementi clinici e biumorali esaminati:

- Tumefazione delle ghiandole salivari maggiori, artralgie, artrite, porpora, leucopenia
- Autoanticorpi anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, Fattore Reumatoide, Ipergammaglobulinemia policlonale, ridotti livelli di C3 e C4
- Terapie con corticosteroidi, HCQ e farmaci immunosoppressori

La successive tabelle riassumono i risultati ottenuti nei vari contesti di malattia esplorati.

**Tabella 7:** risultati ottenuti per i principali aspetti clinici.

	<i>Tumefazione 1</i>	<i>Tumefazione 0</i>	<i>p-value</i>	<i>Artralgie 1</i>	<i>Artralgie 0</i>	<i>p-value</i>
<b>VAS F</b>	6,78 +/- 2,602 DS	6,77 +/-2,984 DS	0,992.	6,58 +/- 2,774 DS	7,06 +/- 2,900 DS	0,587
<b>FSS</b>	4,4583 +/- 1,440 DS	4,3458 +/- 1,658 DS	0,805	4,26 +/- 1,755 DS	4,457 +/- 1,266 DS	0,474
	<i>Artrite 1</i>	<i>Artrite 0</i>	<i>p-value</i>	<i>porpora 1</i>	<i>porpora 0</i>	<i>p-value</i>
<b>VAS F</b>	6,56 +/- 2,297 DS	6,8 +/- 2,945 DS	0,769	5,00 +/- 4,359 DS	6,83 +/- 2,945 DS	0,530
<b>FSS</b>	4,526 +/- 1,186 DS	4,352 +/- 1,663 DS	0,709	3,590 +/- 2,157 DS	4,44 +/- 1,54 DS	0,568

**Tabella 8:** Risultati ottenuti per i principali dati sierologici e di laboratorio.

	<i>Leucopenia 1</i>	<i>Leucopenia 0</i>	<i>p-value</i>	<i>Anti-Ro/SSA 1</i>	<i>Anti-Ro/SSA 0</i>	<i>p-value</i>
<b>VAS F</b>	5,33 +/- 2,082 DS	6,88 +/- 2,839 DS	0,327	7,06 +/-3,262 DS	6,58 +/- 2,485 DS	0,603
<b>FSS</b>	3,44 +/- 0,970 DS	4,44 +/- 1,586 DS	0,204	4,465 +/- 1,672 DS	4,324 +/- 1,51 DS	0,761
	<i>Anti-La/SSB 1</i>	<i>Anti-La/SSB 0</i>	<i>p-value</i>	<i>FR 1</i>	<i>FR 0</i>	<i>p-value</i>
<b>VAS F</b>	5,86 +/- 4,14 DS	6,95 +/- 2,516 DS	0,523	6,41 +/- 2,938 DS	7,00 +/- 2,746 DS	0,512
<b>FSS</b>	3,526 +/- 1,537 DS	4,58 +/- 1,526 DS	0,08	4,012 +/- 1,562 DS	4,624 +/- 1,549 DS	0,188
	<i>Ipergamma 1</i>	<i>Ipergamma 0</i>	<i>p-value</i>	<i>Ipo C4 1</i>	<i>Ipo C4 0</i>	<i>p-value</i>
<b>VAS F</b>	6,40 +/- 2,958 DS	7,26 +/- 2,579 DS	0,308	6,75 +/- 2,986 DS	6,78 +/-2,824 DS	0,988
<b>FSS</b>	4,32 +/- 1,568 DS	4,476 +/- 1,6 DS	0,735	4,555 +/- 1,568 DS	4,37 +/- 1,58 DS	0,836

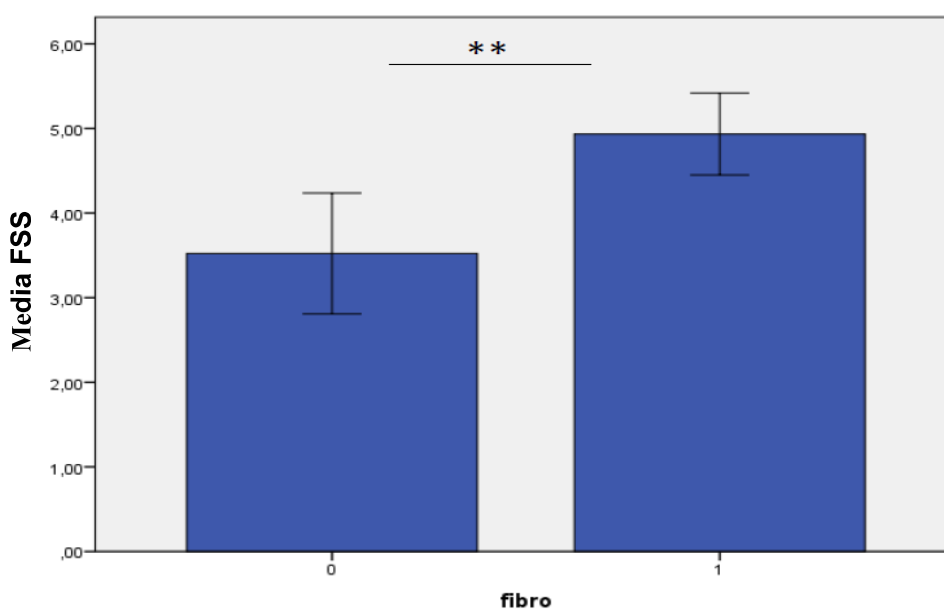
**tabella 9:** risultati ottenuti per le principali terapie di malattia.

	<i>Carticosteroidi 1</i>	<i>Corticosteroidi 0</i>	<i>p-value</i>	<i>HCQ 1</i>	<i>HCQ 0</i>	<i>p-value</i>
VAS F	7,04 +/- 2,769 DS	6,31 +/- 2,892 DS	0,424	6,76 +/- 2,76 DS	6,80 +/- 2,981 DS	0,965
FSS	4,58 +/- 1,605 DS	4,05 +/- 1,483 DS	0,253	4,207 +/-1,601 DS	4,725 +/- 1,488 DS	0,267

## ***PRESENZA DI ASSOCIAZIONE***

Dalla analisi statistica è emerso che i pazienti affetti da *Fibromialgia secondaria* presentavano valori medi più elevati di Fatigue, non alla scala VAS della fatigue ( $p=0,152$ ), ma alla FSS.

I pazienti con Fibromialgia hanno valori medi di Fatigue in FSS pari a  $4,9 \pm 1,33$  DS rispetto ai  $3,5 \pm 1,6$  DS dei pazienti senza fibromialgia. Il p-value, che dimostra una forte associazione, è pari a 0,002.



Grafici degli errori:  $\pm 2$  SE

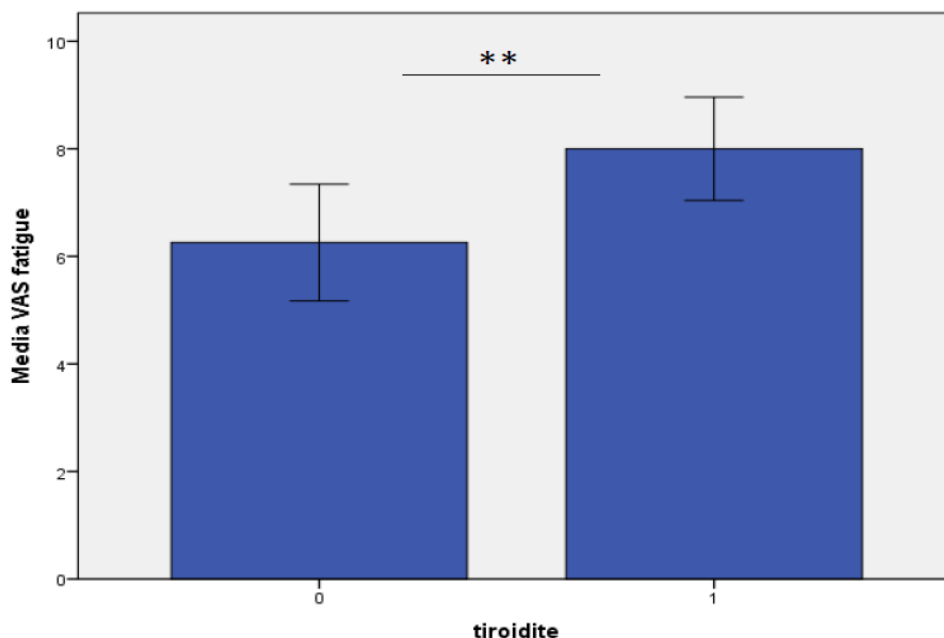
Fibromialgia, inoltre, dai risultati della statistica, è risultata associata ad altri parametri studiati nella coorte di pazienti:

- i pazienti con SS che presentano fibromialgia hanno valori medi di punteggio di disturbo del sonno, valutati al PSQI, di  $9 \pm 3,7$  DS rispetto ai  $4,9 \pm 2,9$  DS dei pazienti senza fibromialgia. L'associazione è molto stretta con p-value di 0,000.
- Ugualmente i valori medi ESSPRI nei pazienti fibromialgici sono  $7,03 \pm 2,1$  DS rispetto ai  $5,6 \pm 2,3$  DS dei pazienti non fibromialgici, con  $P= 0,049$ .
- I pazienti con fibromialgia hanno valori medi di VAS della secchezza orale di  $7,31 \pm 1,91$  DS rispetto ai  $5,72 \pm 2,6$  DS di quelli senza fibromialgia, con  $p= 0,033$ .

L'associazione fra fibromialgia e valori maggiori (VAS) della secchezza orale risulta alquanto peculiare: tali valori più elevati potrebbero essere imputati alla presenza nei pazienti fibromialgici di sintomi simil-xerostomici a prescindere dall'impegno delle ghiandole salivari maggiori (anche i pazienti privi di SS). Nei pazienti della coorte, a questa sintomatologia di fondo o predisposizione alla percezione del sintomo “xerostomia” si aggiunge la xerostomia, oggettivabile scientificamente, propria della Sindrome di Sjögren.

Dalla statistica è emersa l'associazione tra *tiroidite cronica autoimmune* e valori medi di Fatigue alla VAS Fatigue: i pazienti con tiroidite cronica presentano valori medi di Fatigue, in scala VAS F , pari a  $8 \pm 1,73$  DS rispetto ai  $6,26 \pm 3$  DS dei pazienti che non hanno tiroidite con  $p=0,021$ .

Tale associazione presente tra tiroidite e livelli medi incrementati di Fatigue è un dato molto interessante dal punto di vista clinico che potrebbe essere giustificato dal fatto che i pazienti con tiroidite cronica possono avere di fondo una quota di fibromialgia secondaria a malattia tiroidea che li predispone alla percezione di Fatigue; nei pazienti con sindrome di Sjögren si aggiunge la componente fibromialgica secondaria alla stessa.



Grafici degli errori:  $\pm 2$  SE

Dalla statistica è emersa l'associazione inoltre tra *dolore neuropatico* e livelli medi di Fatigue più elevati nei punteggi ottenuti nel questionario FSS: i pazienti con sintomi ascrivibili a dolore neuropatico alla FSS hanno valori medi di Fatigue pari 5,34 +/- 1,07 DS contro i 4,2 +/- 1,6 DS di chi non ha dolore neuropatico con  $p=0,026$

#### **4.4 Associazione tra Fatigue e disturbi del sonno.**

La presenza di disturbi del sonno nei pazienti con sindrome di Sjögren è stata valutata con il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Il punteggio del PSQI va da 0 a 21 e il cut-off per disturbo del sonno è superiore ai 5 punti.

- I valori medi di PSQI dei pazienti della coorte ottenuti sono stati 7,41 +/- 3,989 DS con punteggio minimo ottenuto pari a 0, e un punteggio massimo di 18 su 21. Pertanto si deduce che mediamente nei soggetti affetti da sindrome di Sjögren sia presente un disturbo del sonno.

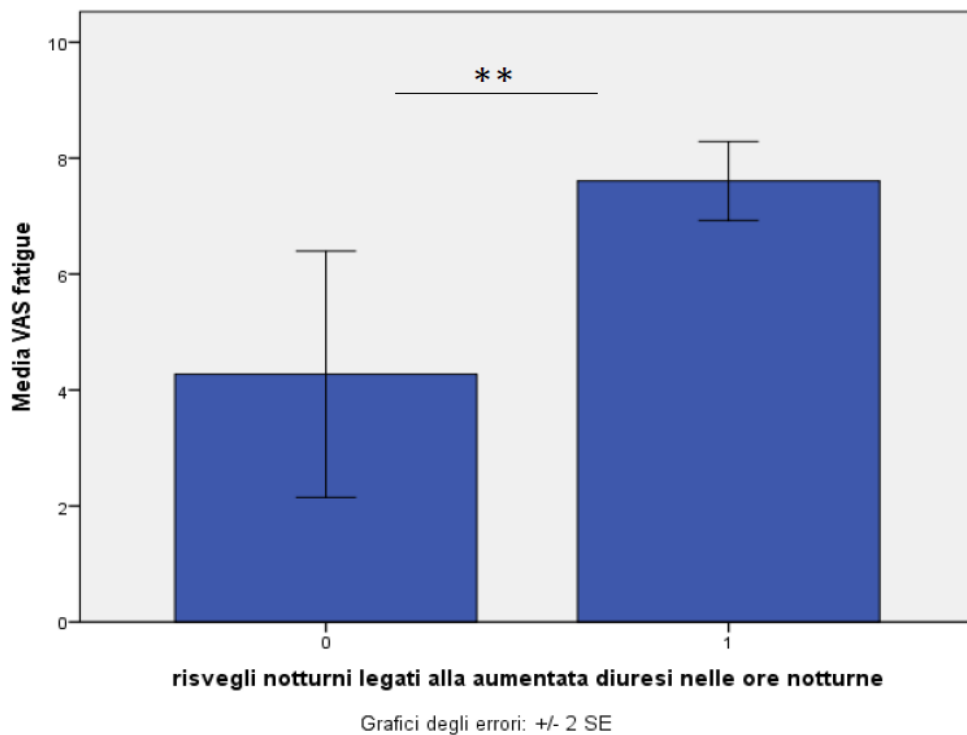
Grazie al questionario PSQI si è potuto indagare inoltre l'impatto della Sindrome di Sjögren sulla qualità del sonno dei pazienti della coorte valutando, in base alle risposte, quali fossero le principali problematiche notturne causate dalla malattia. Gli items, che in base alla clinica di malattia sono stati considerati i principali indicatori di possibili disturbi secondari, sono stati valutati dal punto di vista statistico.

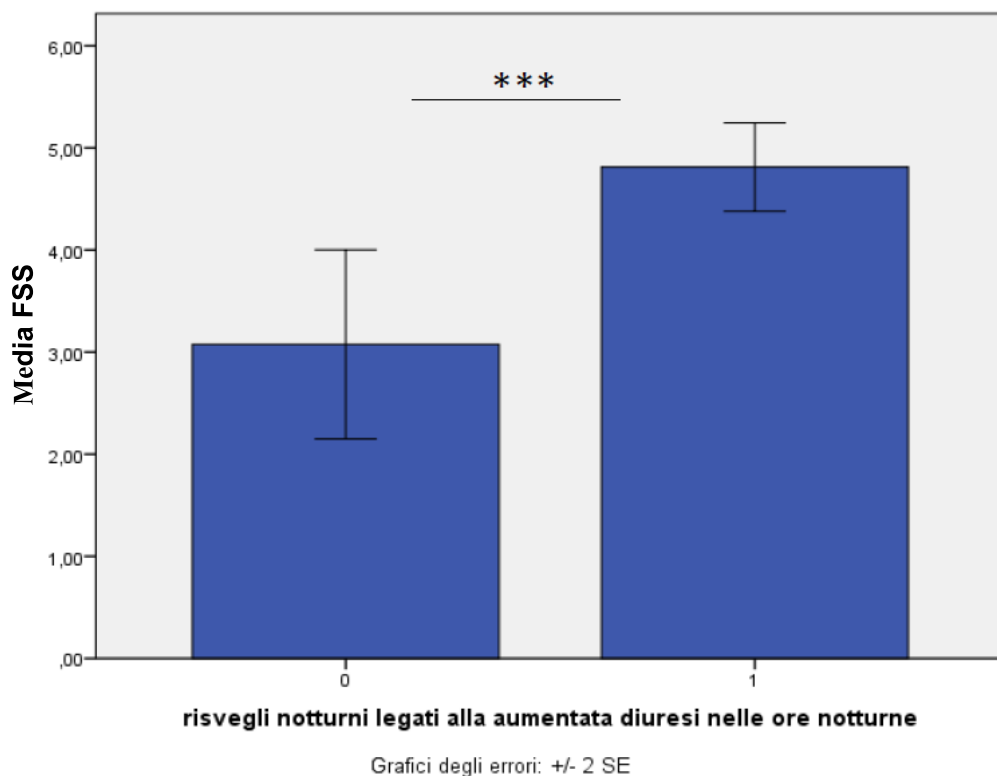
*Svegliarsi la notte*: è una problematica riferita da 37/49 soggetti della coorte pari al 75,5% . Solitamente il risveglio notturno è imputabile alla malattia per bere acqua o utilizzare gel specifici per contrastare la secchezza orale, utilizzare lacrime artificiali e andare al bagno (spesso i pazienti bevono molta acqua durante la giornata e pertanto hanno nicturia).

Dalla statistica è emersa una associazione tra risvegli notturni secondari a malattia e valori più elevati di Fatigue sia nella scala VAS F sia nel questionario FSS:

- i pazienti che si svegliano durante la notte hanno valori medi di VAS F di 7,61 +/- 1,95 DS rispetto ai 4,27 +/- 3,52 DS dei pazienti che non hanno risvegli notturni secondari, con P = 0,01;
- i pazienti che si svegliano durante la notte hanno valori medi di FSS di 4,81 +/- 1,31 DS rispetto ai 3,07 +/- 1,60 DS di chi non ha risvegli notturni, con p = 0,000.
- Inoltre i pazienti che si svegliano durante la notte hanno valori medi ESSPRI di 7,10 +/- 1,95 DS rispetto ai 4,27 +/- 1,74 DS di chi non li ha, con p=0,000.

Nei due grafici che seguono sono riportati visivamente i livelli di Fatigue alla scala VAS ed FSS nei pazienti con e senza risvegli notturni.





*Non respirare bene la notte:* è una problematica riferita da 25/49 soggetti della coorte pari al 51%. Non respirare bene nei pazienti affetti da Sindrome di Sjögren è un sintomo causato dalla secchezza a livello delle cavità nasali e dei turbinati, con conseguente processo xero-infiammatorio da carenza cronica di secrezione sierosa nel muco. Dalla statistica è emersa un'associazione fra sonno interrotto per difficoltà notturna a respirare e i valori medi di Fatigue più elevati emersi dal questionario FSS:

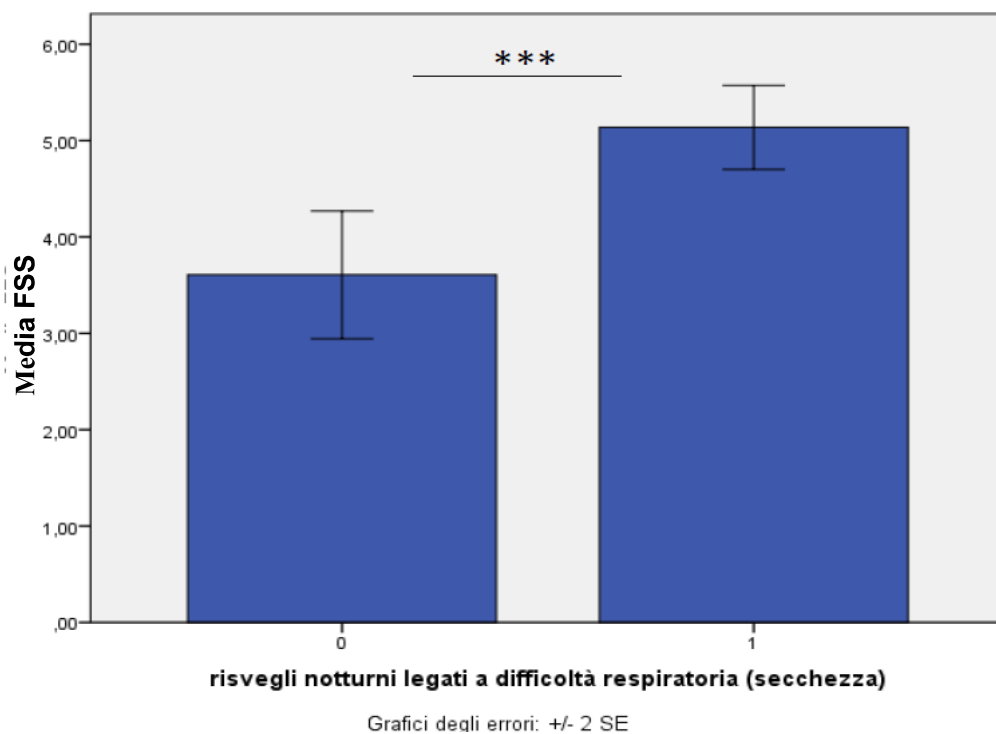
- i pazienti con difficoltà notturna a respirare hanno valori medi di Fatigue nel questionario FSS pari a 5,14 +/- 1,09 DS contro i 3,6 +/- 1,62 DS di chi respira normalmente la notte, con  $p=0,000$ .

Pertanto possiamo ipotizzare che il risveglio notturno, causato dalla difficoltà a respirare, sia un disturbo secondario a malattia che impatti negativamente tanto da incrementare il livello di Fatigue.

Per quanto riguarda la difficoltà a respirare e valori medi della Fatigue più elevati, nella scala VAS F abbiamo valori medi di 7,6 +/- 1,99 DS rispetto ai 5,95 +/- 3,273 DS di chi non ha difficoltà a respirare, con  $p = 0,053$ , risulta una forte tendenza all'associazione.

E' risultata associazione fra sonno interrotto per difficoltà a respirare livelli medi della secchezza orale di 7,45 +/- 2,24 DS contro i 5,86 +/- 2,14 DS di chi non ha difficoltà a respirare, con  $p=0,021$ . Ugualmente riscontriamo associazione tra difficoltà notturna a respirare e punteggi ottenuti alla scala VAS della secchezza oculare con valori medi di 7,27 +/- 2,12 DS contro i 5,91 +/- 2,33 DS di chi non difficoltà notturna a respirare con  $p=0,049$ .

Ugualmente è presente una associazione tra sonno interrotto per difficoltà a respirare e punteggio ESSPRI che ha punteggio medio di 7,41 +/- 2,17 DS conto i 5,52 +/- 2,02 DS di chi non ha difficoltà a respirare notturna con  $p=0,005$ .



Tale associazione fra secchezza orale e oculare e risvegli per difficoltà a respirare può essere interpretata nell'insieme sintomatologico della secchezza nelle secrezioni esocrine causato della sindrome di Sjögren. La difficoltà a respirare notturna rientra pertanto nel contesto iposecretivo sindromico.



*Dolore notturno che causa risveglio:* è una problematica riferita da 23/49 pazienti della coorte pari al 46,9%. Il dolore notturno è imputabile solitamente alle artro-mialgie notturne derivanti dalla SS e dalla fibromialgia secondaria a malattia, più che ad eventi flogistici articolari acuti.

- Il dolore notturno che causa risveglio si associa a livelli medi generali di dolore alla scala VAS di 7,05 +/- 3,42 DS contro i 4,84 +/- 3,06 DS di chi non ha dolore notturno con valori di  $p=0,033$ .

Pertanto il dolore notturno rappresenta una sintomatologia significativa tale da incrementare in media la sensazione globale del dolore avvertito dal paziente

- Il dolore notturno che causa risveglio si associa inoltre a livelli medi di ESSPRI più elevati 7,43 +/- 2,13 DS contro i 5,73 +/- 2,154 DS di chi non dolore notturno con  $p=0,014$ .

- Il dolore notturno che causa risveglio comporta valori medi di Fatigue alla FSS di 4,8 +/- 1,56 DS contro i 4 +/- 1,5 DS di chi non lo ha con  $p=0,068$ ; questo dato implica che il dolore notturno non è associato a livelli di Fatigue incrementati tuttavia il p-value pari a 0,068 ci mostra una tendenza a tale associazione.

*Tosse notturna:* è una problematica riferita da 30/49 soggetti della coorte pari al 61,2% . La tosse notturna è un sintomo riconducibile direttamente alla sindrome di Sjögren che causa secchezza delle vie aeree come la xerotrachea: la secchezza tracheale e laringea rappresenta uno stimolo bechico significativo che causa risvegli notturni da accessi di tosse.

- Nella statistica condotta sui dati della coorte di pazienti dello studio la tosse notturna, contrariamente alle aspettative non è associata a livelli incrementati di Fatigue né all'FSS con  $p=0,684$  né a livello percepito di Fatigue alla scala VAS con  $p=0,274$ .

Pertanto nella nostra casistica ciò che impatta maggiormente su livelli più elevati di percezione della Fatigue è il risveglio notturno per problematiche di malattia ed il sonno interrotto per difficoltà a respirare, mentre abbiamo solamente una tendenza per il dolore notturno che causa risveglio, la tosse notturna di contro non è associata.

## 4.5 Correlazioni della Fatigue.

Tramite il Coefficiente di correlazione di Spearman sono state valutate le correlazioni fra varie variabili continue.

### ***PRESENZA DI CORRELAZIONE***

#### *Correlazioni della VAS Fatigue*

I valori di Fatigue scala VAS F si correlano con i valori di Fatigue emersi nella *Fatigue Severity Scale FSS* con coefficiente di correlazione  $r = 0,487$ , con  $p\text{-value}=0,001$

La VAS della Fatigue si correla alla scala *VAS per la secchezza orale* con coefficiente di correlazione  $r = 0,578$ , con  $p=0,000$ .

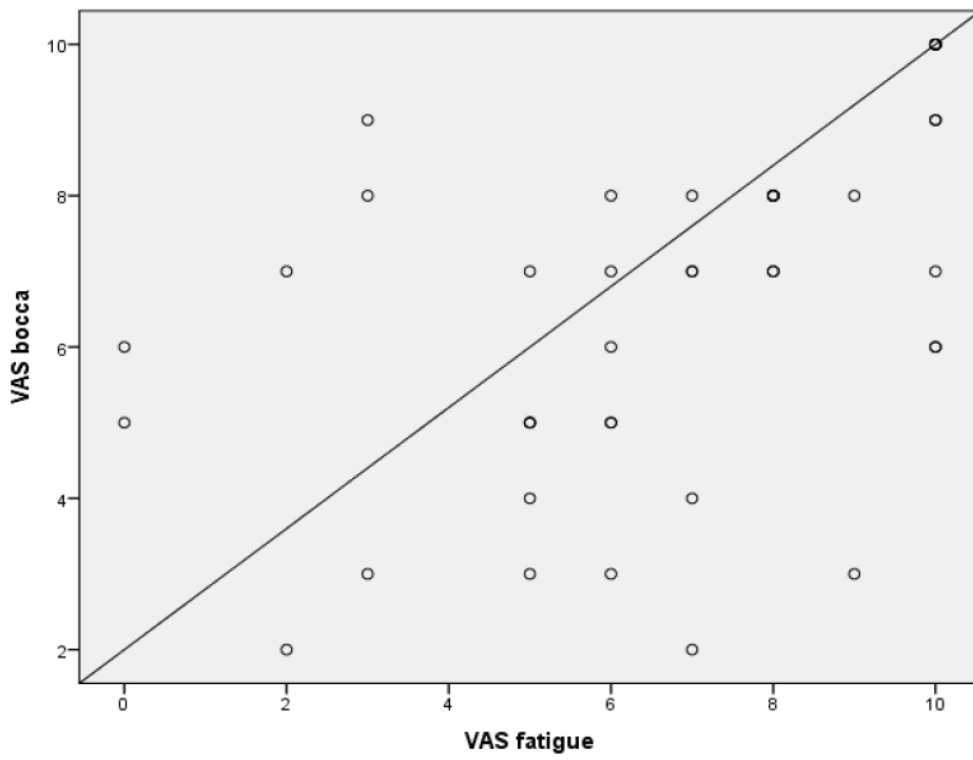
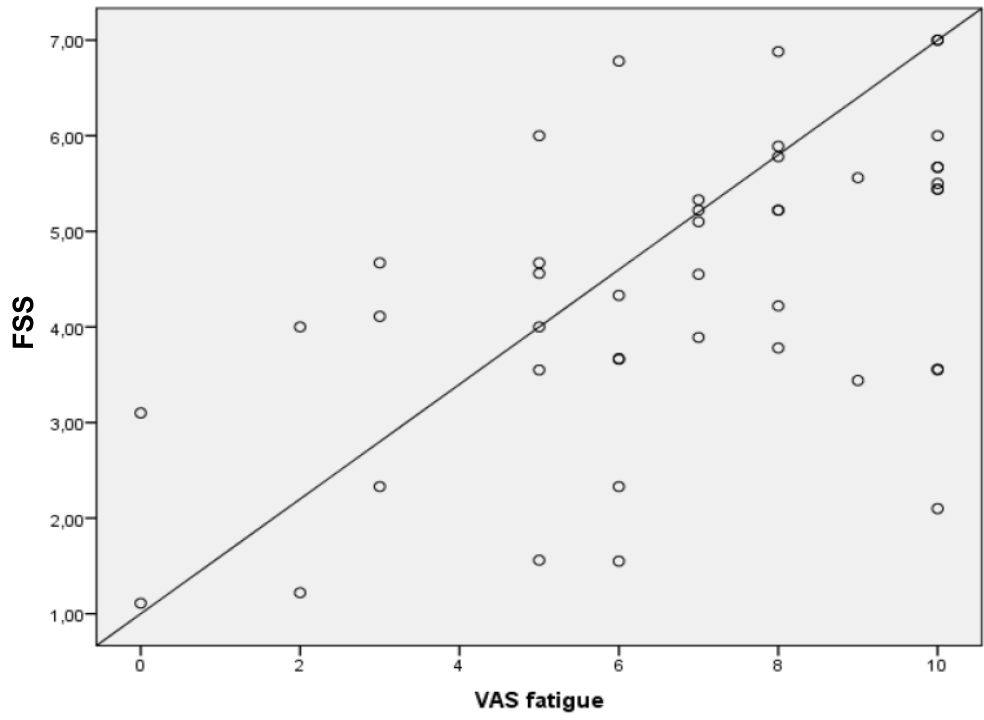
La scala VAS della Fatigue si correla alla scala *VAS per la secchezza oculare* con coefficiente di correlazione  $r = 0,615$ , con  $p = 0,000$ .

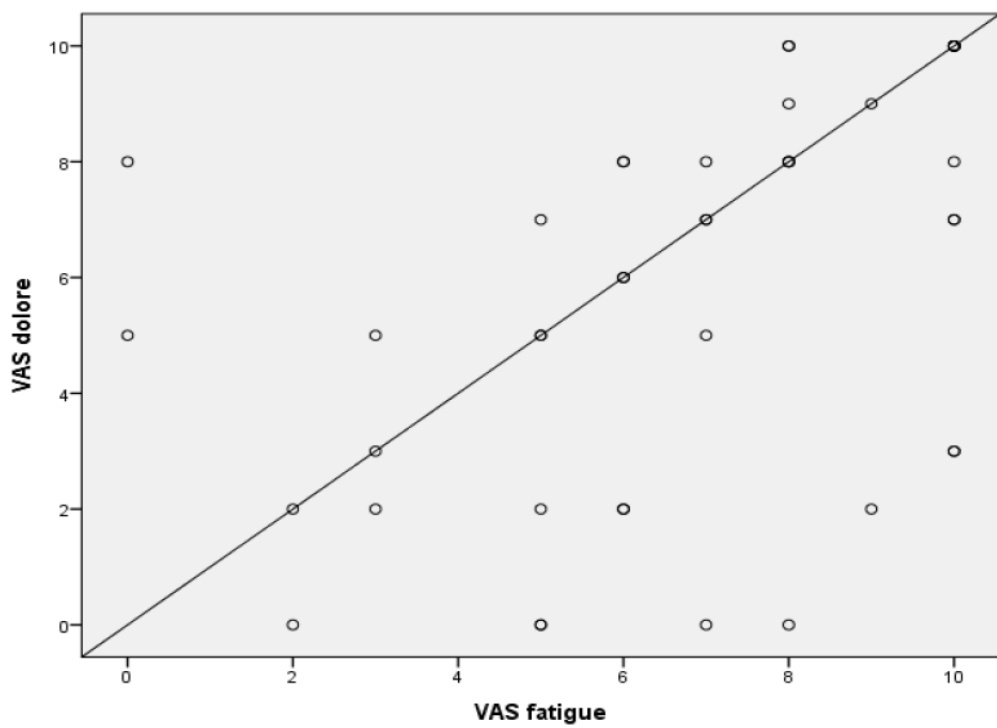
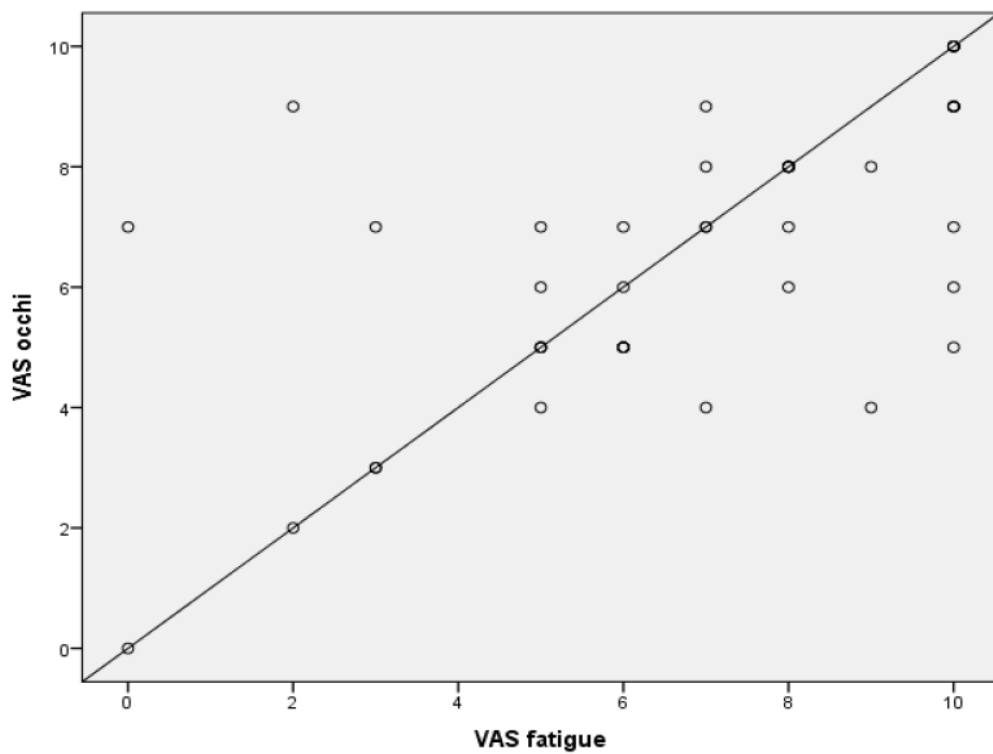
La scala VAS della Fatigue si correla alla scala *VAS del dolore* con coefficiente di correlazione  $r = 0,555$ , con  $p = 0,000$ .

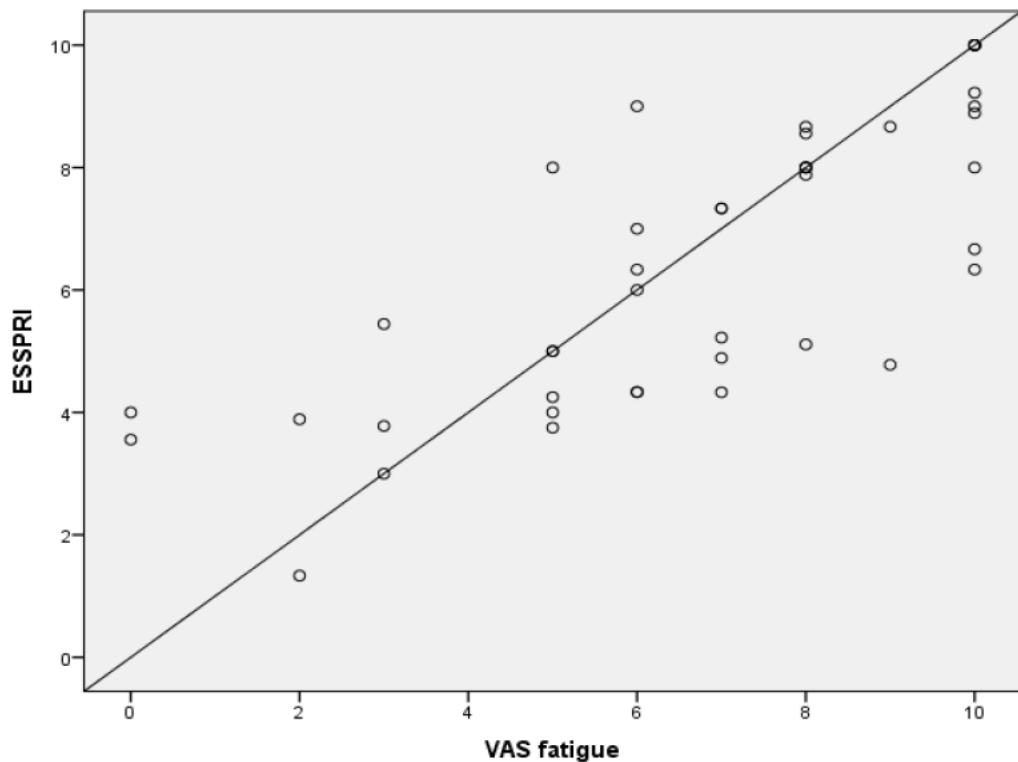
I valori della scala FAS della Fatigue si correlano con i valori, indicativi di disturbo del sonno, del *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* con coefficiente di correlazione  $r = 0,440$ , con valore di  $p = 0,003$ .

Il punteggio alla VAS Fatigue si correla al punteggio *ESSPRI* con coefficiente di correlazione  $r = 0,787$ , con  $p = 0,000$ .

Nei grafici successivi sono riportati visivamente le correlazioni presenti fra le variabili continue considerate nello studio.







### *Correlazioni della FSS*

Il punteggio alla FSS si correla al punteggio della scala *VAS della Fatigue* con coefficiente di correlazione  $r = 0,487$ , con  $p = 0,001$ .

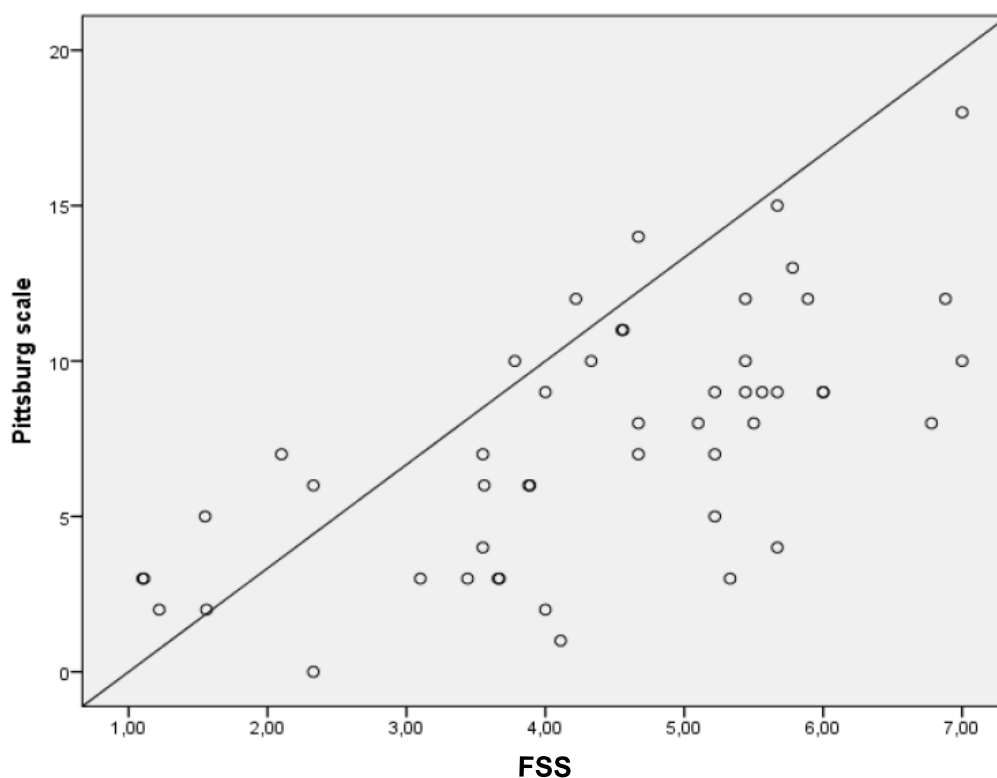
Il punteggio alla FSS si correla al punteggio della scala *VAS per la secchezza orale* con valori del coefficiente di correlazione di  $r = 0,432$ , con  $p = 0,003$ .

Il punteggio alla FSS si correla al punteggio della scala *VAS per la secchezza oculare* con valori del coefficiente di correlazione di  $r = 0,527$ , con  $p = 0,000$ .

Il punteggio alla FSS si correla al punteggio della scala *VAS del dolore* con valori del coefficiente di correlazione  $r = 0,581$ , con  $p = 0,000$ .

Il punteggio alla FSS si correla al punteggio del *disturbo del sonno al PSQI* con valori del coefficiente di correlazione  $r = 0,665$ , con  $p = 0,000$ .

Il punteggio alla FSS si correla a punteggio *ESSPRI* con valori del coefficiente di correlazione  $r = 0,581$ , con  $p = 0,000$ .



### ***ASSENZA DI CORRELAZIONE***

Sia i punteggi ottenuti alla scala VAS della Fatigue sia quelli ottenuti alla FSS non si correlano con *l'età del paziente* rispettivamente con valori di  $r = -0,015$  ed  $r = -0,68$  e valori di  $p = 0,924$  con  $p = 0,643$ .

Sia i punteggi ottenuti alla scala VAS della Fatigue sia quelli ottenuti alla FSS non si correlano con la *l'età alla diagnosi* rispettivamente con valori di  $r = -0,076$  ed  $r = -0,119$  con  $p = 0,625$  e  $p = 0,417$ .

Sia i punteggi ottenuti alla scala VAS della Fatigue sia quelli ottenuti alla FSS non si correlano con i *punteggi ESSDAI* rispettivamente con valori di  $r = 0,010$  ed  $r = -0,136$  con  $p = 0,948$  e  $p = 0,353$ .

Sia i punteggi ottenuti alla scala VAS della Fatigue sia quelli ottenuti alla FSS non si correlano con i *punteggi SSDDI totale* rispettivamente con valori di  $r = 0,047$  ed  $r = 0,99$  con  $p = 0,761$  e  $p = 0,514$ .

I punteggi ottenuti alla scala VAS della Fatigue non correlano con la *durata del follow-up* con valori di  $r = -0,079$  ( $p = 0,608$ ). Una correlazione inversa tra la scala FFS e la durata di malattia sembrerebbe ipotizzabile  $r = -0,381$  ( $p = 0,007$ ).

Dai dati statistici di correlazione è emerso che in generale i valori di Fatigue, ottenuti da entrambe le scale valutative utilizzate nello studio, siano correlati ai livelli di secchezza orale, oculare e livelli di dolore. Infatti in generale a livelli di Fatigue più elevati si correlano livelli più elevati di secchezza orale, oculare e dolore.

Ugualmente valori più elevati di Fatigue si correlano a punteggi più elevati di PSQI indicativi di disturbi del sonno. Allo stesso tempo punteggi più elevati al PSQI correlano con valori più elevati alla VAS F e alla FSS (rispettivamente con  $r = 0,440$  ed  $r = 0,665$  con  $p = 0,003$  e  $p = 0,000$ ). Tale dato dello studio è estremamente significativo in quanto correla direttamente ed inequivocabilmente il punteggio di disturbo del sonno ai livelli di fatigue: chi ha un disturbo del sonno secondario a malattia con punteggio più elevato si correla a punteggi riferiti di Fatigue più alti.

Il disturbo del sonno appare pertanto un importante fattore eziologico dei livelli della Fatigue percepiti dal paziente.

Inoltre possiamo asserire che i livelli di Fatigue non correlino con l'età del paziente, pertanto, nella nostra coorte, l'età non è un fattore aggravante nella percezione della Fatigue.

Ugualmente i livelli di Fatigue non si correlano con l'età del paziente alla diagnosi. Pertanto deduciamo che la percezione di Fatigue non si correla all'età generale del paziente, sia che la diagnosi avvenga in giovane età, sia in età più avanzata.

I punteggi VAS F e FSS non correlano con SSDDI totale come espressione di danno di malattia, pertanto la Fatigue non si correla al danno generale del paziente causato dalla SS. I pazienti, che dalla clinimetria presentano danno secondario a SS elevato, possono avere livelli di Fatigue non correlabili all'entità stessa del danno e viceversa.

I punteggi di Fatigue sia alla VAS Fatigue che alla FSS non si correlano con il punteggio ESSDAI espressione dell'attività di malattia. Pertanto deduciamo che la percezione di Fatigue non sia correlata al grado di attività di malattia: le comuni manifestazioni di attività

di malattia non impattano sulla percezione di Fatigue del paziente, testimoniando che la Fatigue, nei pazienti affetti da SS, sia una entità in parte discostata sul piano clinico, su cui impattano invece disturbi corollari associati a SS come il disturbo del sonno e la fibromialgia.

Tale deduzione implica che anche i presidi terapeutici classici (terapia corticosteroidea, idrossiclorochina ed eventualmente terapia con immunosoppressori) volti a “contenere” l'attività di malattia non impattino e non modifichino la percezione della Fatigue nei pazienti.

\* \* \*



## 5. DISCUSSIONE

Lo studio condotto ha avuto come finalità quella di analizzare prevalenza e caratteristiche della Fatigue in pazienti con SS valutandone le eventuali associazioni/correlazioni con le altre caratteristiche di malattia e con alcune comorbidità (fibromialgia, disturbi del sonno, tiroidite cronica autoimmune).

I risultati ottenuti, in gran parte, sono in linea con quelli della letteratura (63-67). Nello studio infatti è stato possibile documentare una elevata prevalenza della Fatigue, che dopo la secchezza oculare e orale, risulta il più frequente sintomo soggettivo riportato dai pazienti. I pazienti inclusi nello studio hanno in particolare riferito sintomi inquadrabili nello spettro della Fatigue sia mentale sia somatica.

Il primo elemento emerso dall'analisi dei dati è che la Fatigue in corso di SS non è apparsa correlabile alle caratteristiche demografiche dei pazienti ed in particolare all'età alla diagnosi e alla durata di malattia. Haldorsen K et al (66) ha recentemente descritto in 122 pazienti come la FSS aumentasse dopo 5 anni di follow-up. Nel nostro studio i pazienti con durata di malattia più lunga non presentano livelli di Fatigue più elevati rispetto ai pazienti con malattia di più breve durata. La discrepanza potrebbe comunque essere facilmente spiegata dal disegno di studio cross-sectional rispetto allo studio della letteratura che è invece prospettico longitudinale effettuato registrando la FSS negli stessi pazienti a distanza di 5 anni.

Un altro aspetto interessante emerso dall'analisi dei dati è che la Fatigue non è apparsa correlata alla attività sistemica di malattia misurata attraverso l'ESSDAI né alle manifestazioni biumorali della malattia (i.e indici di flogosi, autoanticorpi, ipergammaglobulinemia). Tali risultati riflettono quelli di Theander L. et al (63) e di Priori R et al.(65) che analogamente non evidenziavano una associazione tra Fatigue e impegno viscerale legato alla malattia. Nessuna relazione statisticamente significativa è invece emersa nel nostro studio tra la Fatigue e i farmaci assunti dal paziente a conferma che l'attività della malattia non ha alcun rapporto sulla comparsa di Fatigue.

Viceversa, nel nostro studio è stato studiato estensivamente il rapporto tra Fatigue e manifestazioni ghiandolari legate alla SS. In letteratura questo aspetto è stato solo marginalmente descritto da Theander et al (63) e da Haldorsen K et al (66) che, in particolare, evidenziavano una correlazione positiva tra secchezza orale e Fatigue. Nel nostro studio avvalendoci delle scale visuo-analogiche abbiamo osservato una correlazione significativa tra Fatigue secchezza orale e oculare.

Le ipotesi formulabili per poter giustificare questa correlazione non sono univoche. Il discomfort legato alla percezione di occhi secchi e bocca secca potrebbe aumentare il livello di ansia e depressione e in questo modo influenzare la comparsa di Fatigue nei pazienti. Se prendiamo in esame però i risultati ottenuti analizzando il rapporto tra disturbi del sonno e Fatigue possiamo ipotizzare che la sindrome secca influenzi negativamente la qualità del sonno del paziente impattando negativamente sulla Fatigue. Nello studio abbiamo osservato una correlazione altamente significativa tra la scala di Pittsburgh utilizzata per quantificare i disturbi del sonno e la Fatigue (VAS Fatigue e FSS). Nel dettaglio la Fatigue è risultata significativamente più frequente nei pazienti che riferivano risvegli notturni legati alla necessità di bere o di utilizzare lacrime artificiali e nei pazienti che lamentavano nicturia (questa ultima imputabile alla necessità di assumere liquidi in quantità eccessiva durante le ore diurne per fronteggiare la secchezza). L'altro aspetto che è risultato favorire la comparsa di Fatigue è stato quello dei risvegli notturni causati dal dolore notturno. Solo il lavoro della Theander (63) aveva riportato in passato una correlazione tra i risvegli legati al dolore notturno e la comparsa di Fatigue. I nostri dati confermano questa associazione e rinforzano il rapporto tra Fatigue e disturbi del sonno secondari alla secchezza e al dolore.

In più rispetto a quanto descritto in letteratura abbiamo osservato una correlazione positiva tra gli score attribuiti alla VAS della Fatigue e alla FSS e alle VAS globale del dolore (notturno e diurno), e del dolore neuropatico. Il dolore cronico riportato dai pazienti, non solo il dolore notturno ma anche il dolore neuropatico, avrebbero un impatto negativo sulla Fatigue; abbiamo osservato anche un'associazione stringente tra dolore fibromialgico e Fatigue, confermando il dato della letteratura che la presenza di fibromialgia e un livello di ansia e depressione più alti facilitino la comparsa di Fatigue (65, 67, 68, 69).

## 6. CONCLUSIONI

Nello studio abbiamo valutato prevalenza e caratteristiche della Fatigue in pazienti con SS. La Fatigue è stata misurata mediante scale validate tra loro correlate ed è stata indagata l'eventuale associazione con le manifestazioni ghiandolari, extraghiandolari, sierologiche e bioumorali della malattia. Sono state inoltre valutate eventuali associazioni tra Fatigue e comorbidità frequentemente riscontrate nei pazienti con SS quali la fibromialgia, i disturbi del sonno e la tiroidite autoimmune.

I risultati dello studio hanno confermato, in linea con i dati della letteratura, come i disturbi del sonno e la presenza di fibromialgia influiscono sulla comparsa di Fatigue.

In maniera originale rispetto a quanto già descritto in letteratura abbiamo osservato una correlazione positiva tra la Fatigue e le manifestazioni ghiandolari legate alla malattia (secchezza orale ed oculare) e con la presenza di dolore cronico, in particolare di tipo neuropatico. Abbiamo invece confermato che non vi sono associazioni significative tra la Fatigue e le manifestazioni extra-ghiandolari sistemiche della SS e che non vi è differenza significativa nello score della Fatigue nei pazienti trattati con steroidi e immunosoppressori rispetto a quelli trattati con soli sintomatici.

Lo studio ha in altri termini confermato che la terapia della Fatigue in corso di SS non possa basarsi sull'impiego di farmaci volti a controllare il processo infiammatorio autoimmune che alimenta la malattia ma come invece sia necessario intervenire sui fattori che indirettamente contribuiscono allo sviluppo della Fatigue.

Lo studio condotto ha permesso di evidenziare possibili fattori modificabili attraverso interventi terapeutici mirati che potenzialmente potrebbero migliorare il controllo della Fatigue. In particolare, ottimizzare il controllo dei sintomi orali e oculari, controllare meglio il dolore specie quello notturno e quello legato ad una fibromialgia secondaria, contrastando in ultima analisi i disturbi del ritmo sonno veglia, sembrano i target terapeutici più indicati. Studi prospettici longitudinali potranno aiutare a chiarire se intervenendo su tali fattori si possa migliorare la Fatigue e la qualità di vita dei pazienti.

# BIBLIOGRAFIA

1. THEANDER E, JACOBSSON LT: Relationship of Sjogren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 935-47, viii-ix.
2. PARKE AL: Sjogren's syndrome: A women's health problem. *J Rheumatol Suppl* 2000; 61: 4-5.
3. ALAMANOS Y, TSIFETAKI N, VOULGARI PV, VENETSANOPOULOU AI, SIOZOS C, DROSOS AA: Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 187-91.
4. MAVRAGANI CP, MOUTSOPOULOS HM: The geoepidemiology of sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A305-10.
5. VOULGARELIS M, MOUTSOPOULOS HM: Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 761-6.
6. WILLIAMS PH, COBB BL, NAMJOU B, SCOFIELD RH, SAWALHA AH, HARLEY JB: Horizons in Sjogren's syndrome genetics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 201-9.
7. TRIANTAFYLLOPOULOU A, MOUTSOPOULOS H: Persistent viral infection in primary Sjogren's syndrome: Review and perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 210-4.
8. TRIANTAFYLLOPOULOU A, MOUTSOPOULOS HM: Autoimmunity and coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050: 389-96.
9. VOULGARELIS M, TZIOUFAS AG: Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 529-37.

10. SKOPOULI FN, MOUTSOPOULOS HM: Autoimmune epitheliitis: Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 Suppl 11: S9-11.
11. TAPINOS NI, POLIHRONIS M, TZIOUFAS AG, MOUTSOPOULOS HM: Sjogren's syndrome. Autoimmune epithelitis. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 127-34.
12. VARIN MM, LE POTTIER L, YOUINOUP, SAULEP D, MACKAY F, PERS JO: B-cell tolerance breakdown in Sjogren's syndrome: Focus on baff. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 604-8.
13. PATEL YI, MCHUGH NJ: Apoptosis-new clues to the pathogenesis of Sjogren's syndrome? *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 119-21.
14. TOBON GJ, PERS JO, YOUINOUP, SARAUX A: B cell-targeted therapies in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 224-8.
15. DELPORTE C: Aquaporins in secretory glands and their role in Sjogren's syndrome. *Handb Exp Pharmacol* 2009: 185-201.
16. TSUBOI H, MATSUO N, IIZUKA M, NAKAMURA Y, MATSUMOTO I, SUMIDA T: [analysis of epitopes and function of anti-m3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjogren's syndrome]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2010; 33: 222-8.
17. WATANABE T, TSUCHIDA T, KANADA N, MORI K, HAYASHI Y, TAMAKI K: Anti-alpha-fodrin antibodies in Sjogren's Syndrome and lupus erythematosus. *Arch dermatol.* 1999 may; 135(5):535-9.
18. VOULGARELIS M, ZIAKAS PD, PAPAGEORGIOU A, BAIMPA E, TZIOUFAS AG, MOUTSOPOULOS HM: Prognosis and outcome of non-hodgkin lymphoma in primary Sjogren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 1-9
19. MARIETTE X, GOTTENBERG JE: Pathogenesis of Sjogren's syndrome and therapeutic consequences. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 471-7.
20. CARBONE A, GLOGHINI A, FERLITO A: Pathological features of lymphoid proliferation of the salivary glands: lymphoepithelial sialoadenitis versus low grade B-cell lymphoma of the malt type. *Annn otol Rhinil laringol.*2000; 109: 1170-5.
21. SOLANS-LAQUE R, LOPEZ-HERNANDEZ A, BOSCH-GIL JA, PALACIOS A, CAMPILLO M, VILARDELL-TARRES M: Risk, predictors, and clinical

- characteristics of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 415-23.
22. FARRIS RL, STUTCHELL RN, NISENGARD R: Sjogren syndrome and keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. 1991 may 10,3: 207-9
  23. VILLANI E, GALIMBERTI D, VIOLA F, MAPELLI C, RATIGLIA R: The cornea in Sjogren's syndrome: An in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2017-22.
  24. ZOUKHRI D: Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006; 82: 885-98.
  25. MATHEWUS SA, KURIEN BT, SCOFIELD RH. Oral manifestation of Sjogren's syndrome. *J dent res*.2008 Apr; 87(4): 308-18
  26. PAPANIMITRAKI ED, KYRMIZAKIS DE, KRITIKOS I, BOUMPAS DT: Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 485-94.
  27. PAVLIDIS NA, DROSOS, PAPANIMITRIOU C, TALAL N, MOUTSOPOULOS: lymphoma in sjogren syndrom. *Med pediater oncol*. 1992; 20(4): 279-83.
  28. HAGA HJ, PEEN E: A study of the arthritis pattern in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 88-91.
  29. OY M, PISKIN S: Cutaneous findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1350-2
  30. SPAVLAKIS PP, ALEXOPOULOS H, KOSMIDIS ML, et al.: Peripheral neuropathies in Sjogren syndrome: A new reappraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 798-802.
  31. BIRNBAUM J: Peripheral nervous system manifestations of Sjogren syndrome: Clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist* 2010; 16: 287-97
  32. SKOPOULI FN, DAFNI U, IOANNIDIS JP, MOUTSOPOULOS HM: Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 296-304.

33. RAMOS-CASALS M, MUNOZ S, MEDINA F, *et al.*: Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis c virus infection: *Characterization of 1020 cases (the hispamec registry)*. *J Rheumatol* 2009; 36: 1442-8.
34. PARKE AL: Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 907-20, viii.
35. SARKAR PK, PATEL N, FURIE RA, TALWAR A: Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2009; 51: 93-101.
36. PERTOVAARA M, KORPELA M, SAARELAINEN S, *et al.*: Long-term follow-up study of pulmonary findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 343-8.
37. EBERT EC: Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 25-30.
38. TSUNEYAMA K, VAN DE WATER J, YAMAZAKI K, *et al.*: Primary biliary cirrhosis an epithelitis: Evidence of abnormal salivary gland immunohistochemistry. *Autoimmunity* 1997; 26: 23-31.
39. TRETA PUROHIT, MITCHEL S CAPPELL: Primary biliary cirrohosis: pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World journal of Hepatology*. 8May 2015. 926-941.
40. NICOLA BIZZARO *et al.*: Overcoming a probable diagnosis in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: study of 100 sera and review of the literature. *Clinic reviews allerg. Immunol*. 29 december 2010 42: 288-297.
41. OKAZAKI K, UCHIDA K.: Autoimmune Pancreatitis: the past the present, the future. *Pancreas*, oct 2015. 44(7): 10006-16.
42. BRITO-ZERON P, SORIA N, MUNOZ S, *et al.*: Prevalence and clinical relevance of autoimmune neutropenia in patients with primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 389-95.
43. RAMOS-CASALS M, FONT J, GARCIA-CARRASCO M, *et al.*: Primary Sjogren syndrome: Hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 281-92
44. HERNANDEZ-MOLINA G, LEAL-ALEGRE G, MICHEL-PEREGRINA M: The

meaning of anti-ro and anti-la antibodies in primary Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 123-5.

45. MARTEL C, GONDRAN G, LAUNAY D, et al.: Active immunological profile is associated with systemic Sjogren's syndrome. *J Clin Immunol* 2011; 31: 840-7
46. VOULGARELIS M, SKOPOULI FN: Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjogren's syndrome patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 265-74.
47. BAIMPA E, DAHABREH IJ, VOULGARELIS M, MOUTSOPOULOS HM: Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjogren syndrome: Clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 284-93.
48. WITTE T: Diagnostic markers of Sjogren's syndrome. *Dev Ophthalmol* 2010; 45: 123-8.
49. BARONE F, CAMPOS , BOWMAN S, FISHER BA: The value of histopathological examination of salivary gland biopsies in diagnosis, prognosis and treatment of Sjögren syndrome. *Swiss med wkly.* 2015 sep 16;145.
50. CORNEC D, JOUSSE-JOULIN S, SARUX , DEVAUCHELLE-PENSEC V. : Salivary gland ultrasound to diagnose Sjogren syndrome: a claim to standardize the procedure. *rheumatology(Oxford)*, 2015 jan;54(1): 199-200.
51. BALDINI C, TALARICO R, TZIOUFAS AG, BOMBARDIERI S: Classification criteria for Sjogren's syndrome: A critical review. *J Autoimmun* 2011:
52. RAMOS-CASALS M, TZIOUFAS AG, STONE JH, SISO A, BOSCH X: Treatment of primary sjogren syndrome: A systematic review. *JAMA* 2010; 304: 452-60.
53. AKPEK EK, LINDSLEY KB, ADYANTHAYA RS, SWAMY R, BAER AN, MCDONNELL PJ: Treatment of Sjogren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. *Ophthalmology* 2011; 118: 1242-52.
54. WALL GC, MAGARITY ML, JUNDT JW: Pharmacotherapy of xerostomia in primary Sjogren's syndrome. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 621-9.



55. WU AJ: Optimizing dry mouth treatment for individuals with Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 1001-10,x.
56. WU CH, HSIEH SC, LEE KL, LI KJ, LU MC, YU CL: Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome in taiwan--a double-blind, placebo-controlled trial. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 796-803.
57. GONZALEZ J, DEL TERSO RUBIO M, WALINO y CN, CRIADO-ALVAREZ et all: Symptomatic pain and fibromyalgia treatment through multidisciplinary approach for primary care. *Reumatol.clinic. 2015 11:22-6.*
58. JOVER JA, LEON L, PATO E, *et al.*: Long-term use of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2012
59. WINZER M, ARINGER M: Use of methotrexate in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S156-9.
60. RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERON P: Emerging biological therapies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1389-96.T
61. TOBON GJ, PERS JO, YOUINOUP, SARAUX A: B cell-targeted therapies in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 224-8.
62. KURT A. KENNEL, MATTHEW T. DRAKE, DANIEL L. HURLEY: Vitamin D deficiency in Adults: when to test and how to treat. *Mayo pro clinic. 2010 aug; 85(8):752-758.*
63. THEANDER L, STROMBECK, MANDL T, THEANDER E Sleepines or fatigue? Can we detect treatble causes of tiredness in primary Sjogren's syndrome? *Rheumatology* 22 march 2010; 49:1177-1183.
64. VAN OERS M.L, BOSSEMA E. R., THOOLEN BJ, HARTKAMP A ET AL :Variability of fatigue during the day in patient whith primary sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimantal rhheumatology* 2010; 28: 715-721
65. PRIORI R, IANNUCELLI C, ALESSANDRI C, MODESTI M, ANTONAZZO B, DI LOLLO A.C, VALESINI, DI FRANCO M: Fatigue in Sjogren's syndrome: relationship with fibromyalgia, Clinical and biological features. *Clin Exp.*

*Rheumatol*; 2010, s82-s86.

66. HALDORSEN K, INGVAR B, ANNE L B, ROLAND J BRUN J G: A five- year prospective study of fatigue in primary Sjogren's syndrome. *Arthritisresearch & therapy* 2011, 13r167.
67. KARAGEORGAS T, FRAGIOUDAKI S, NEZOS A, KARAIKOS D, MOUSTOPULOS, MARVAGNANI: Fatigue in primary Sjogren's syndrome: Clinical, laboratory, psychometric and biological associations. *Arthritis care & research* 2015 DOI 10.1002/ACR aug 18,.
68. CASALE R, RAINOLDI A: Fatigue and fibromyalgia syndrome: clinical and neurophysiologic pattern. *Best Pract Res Rheumatol*. 2011 Apr; 25(2): 241-7.
69. ERNEST H. S. CHOY: The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat. Rev. Rheumatol*. April 2015; 10.1038/nrrheum.2015.56.
70. SEROR R, THEANDER E, BRUN JG, RAMOS-CAASALS, et al: Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient index (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2015 May; 74(5):859-66.
71. VITALI C, PALOMBI G, BALDINI C, BENUCCI M, BOMBARDIERI S et al: Sjogren's Syndrome Disease Damage Index (SSDDI) and disease activity index: scoring system for the assessment of disease damage and disease activity in Sjogren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patient. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7): 2223-31.

\* \* \*

## ***RINGRAZIAMENTI***

Dopo un percorso di studi che si è dipanato in sei anni è arrivato il momento di ringraziare tutte le persone che in un modo o nell'altro, hanno fatto parte di questo lungo viaggio.

Le attività spasmodiche cadenzate di tirocini e di esami, le notti di studio, le fatiche, l'ansia e le soddisfazioni, i compagni di studio, i numerosi momenti felici con i compagni di università e di casa, si sono amalgamati in un unico grande blocco temporale infinitamente accorciato e compresso.

In primo luogo vorrei ringraziare in maniera vera e sentita la dottoressa Chiara Baldini per il grande aiuto e i numerosi consigli che hanno portato avanti questo studio conclusosi nella stesura di questa tesi. Ringrazio la dottoressa per le infinite spiegazioni che mi ha dato durante le ore di ambulatorio e di corsia, per il bagaglio culturale reumatologico, medico ed umano che porterò sempre con me gelosamente.

Ugualmente ringrazio l'intero reparto di Reumatologia con i medici e specializzandi che nei vari anni di frequentazione mi hanno sempre aiutato con gioia ad approfondire lo studio della Medicina Interna e della Reumatologia, trovandovi non solo competenze medico-scientifiche, ma anche una grande comprensione ed umanità verso i pazienti;

Ringrazio tutti i miei compagni di corso con i quali ho avuto la fortuna di condividere numerosi momenti felici in questi anni di studio e nel tempo libero, con i quali ho riso e scherzato risolvendo ogni volta la pesantezza delle ore di lezione, con i quali ho vissuto numerosi bei momenti al di fuori degli impegni, con i quali avrei voluto trascorrere ancora più tempo. Per questo ringrazio Marco, Luca, Marta, Erica, Letizia, Gianluca, Lorenzo, "Saro", "Pino", Giulia, per l'amicizia, l'aiuto, le risate e le divertentissime partite a pallavolo che hanno rianimato sempre ogni momento difficile, e con loro la Silvia ed Andrea. Ringrazio Sara per aver condiviso lo stress e le gioie dei vari esami, per avermi fatto conoscere l'improbabile Christophher e per aver condiviso la stravagante bocciatura ad un ADO. Un grazie a Gabriele Gariffo per la sua amicizia dimostrata anche in sala operatoria, anche quando straparlavvo sotto l'effetto delle benzodiazepine inveendo contro il test di medicina e disturbando continuamente a tal proposito la povera anestesista di turno,

e per la felicità ritmata delle numerose serate musicali passate insieme e che verranno. Un grazie per questo anche Luca Così senza i cui insegnamenti non avrei vissuto la mia vita, fino ad ora, con un po' più di swing.

Lo stesso grande ringraziamento è rivolto a Lorenzo, Paolo e Alessio e agli “inquilini aggiuntivi” Sgrunto e Arturo (purtroppo per lui solo metà e a pezzi) per avermi sopportato per sei lunghi anni (comprese le notti al “suono angelico” della lavastoviglie) e per i fantastici momenti di allegria e convivialità che mi hanno regalato. Grazie ad Alfredo che il lavoro ha portato lontano, ma la cui amicizia è sempre vicina, a Leonardo, a Fiorenza e a Romano che per colpa mia continueranno a dire per sempre “o mamma”! .

Un grazie infinito va alla mia famiglia, a mia Mamma a mio Papà che hanno sempre avuto fiducia in me in ogni momento, mi hanno sempre saputo trasmettere una infinità di valori, supportato e sopportato durante tutti i miei percorsi di studio, conducendomi sino a questo importante traguardo, non privo di difficoltà; ai mie nonni Dario e Carlo e alle mie nonne Rosanna e Mietta senza il cui immenso affetto e aiuto, diretto ed indiretto, non sarei di certo arrivato sino a qui; ringrazio per il grande affetto mia zia Patrizia, che è stata la prima a scoprire che ero entrato a Medicina, mio zio Riccardo e Filippo, ma anche mio zio Marco e Franca.

Un grazie di cuore va a Donatella e a Daniele per la grande fiducia, affetto e sostegno che mi hanno saputo mostrare, in ogni momento, in tutti questi anni; a Marisa senza il cui caffè “rivelatore”, e pausa dallo studio annessa, non avrei mai deciso una volta per tutte di iniziare ad approfondire lo studio della Reumatologia che ha portato alla stesura di questa tesi; ringrazio inoltre con gioia Anna ed Irio ed Umberto.

Un grazie sincero ad Andrea che, suo malgrado, è stato la “vittima” prediletta e più frequente di numerosi esami obiettivi; a lui va un immenso affetto ed i miei pensieri e preoccupazioni per chi come lui cresce in un mondo complesso; a lui auguro di trovare e scoprire ogni giorno la ricchezza che possiede dentro di se.

Il mio ultimo ringraziamento, ma speciale, va a colei che mi ha sempre sospinto, sopportato e amato nei momenti belli e difficili, va a Laura che con ogni suo gesto, sguardo e parola mi regala sempre il suo amore puro e sincero, senza il quale non sarei mai riuscito a portare a termine questa ricca avventura e le prossime che affronteremo assieme.