



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Dottorato di Ricerca in SCIENZE DELLA SALUTE E DELL'AMBIENTE
Curriculum FISIOPATOLOGIA DEL SISTEMA STOMATOGNATICO
XXXVIII ciclo

Titolo della tesi

Relazione tra diagnosi e parametri metabolici nei pazienti con sindrome di Sjögren.

SSD MEDS-16/A

Dottorando

SOFIA RASTELLI

Coordinatore del corso

Prof.ssa Rita Roncone

Tutor

Prof. Mario Capogreco

a.a. 2024/2025



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1: GHIANDOLE SALIVARI	3
1.1 INQUADRAMENTO E CLASSIFICAZIONE.....	3
1.2 STRUTTURA E FUNZIONE	4
1.3 LA GHIANDOLA PAROTIDE	5
1.5 LA GHIANDOLA SOTTOMANDIBOLARE.....	7
1.6 LA GHIANDOLA SOTTOLINGUALE	9
1.7 GHIANDOLE SALIVARI ACCESSORIE.....	10
1.8 SVILUPPO EMBRIONALE.....	10
1.9 INNERVAZIONE DELLE GHIANDOLE SALIVARI	11
1.10 VARIANTI ANATOMICHE E FISILOGICHE	12
CAPITOLO 2: SINDROME DI SJÖGREN.....	15
2.1 DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE GENERALI.....	15
2.2 DISTRIBUZIONE EPIDEMIOLOGIA	15
2.2.1 Influenza di geolocalizzazione ed etnia.....	15
2.3 Fattori di rischio e mortalità.....	16
2.4 CLASSIFICAZIONE	16
2.5 MECCANISMI FISIOPATOLOGICI	16
2.6 ORIGINE AUTOIMMUNE E FATTORI PREDISPONENTI.....	17
2.6 ASPETTI GENETICI ED EPIGENETICI	20
2.7 MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	22
2.7.1 INTERESSAMENTO GHIANDOLARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN.....	23
2.8 CRITERI DIAGNOSTICI.....	26
2.9 DECORSO E PROGNOSI.....	29
CAPITOLO 3: LA BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI.....	31
3.1 EVOLUZIONE STORICA DELLE TECNICHE BIOTICHE	35
3.2 IL RUOLO DELLA BIOPSIA NELLA SINDROME DI SJÖGREN	37
3.3 MSGB: TECNICA CHIRURGICA (51)	40
CAPITOLO 4: PARAMETRI EMATOCHIMICI.....	44
4.1 ANALISI EMOCROMOCITOMETRICA	44
4.2 ELETTROFORESI DELLE PROTEINE SIERICHE	52
4.3 VALUTAZIONE DELLA COAGULAZIONE.....	53
4.4 DOSAGGIO DELL'ACIDO URICO	54
4.5 VALORI GLICEMICI	55
4.6 EMOGLOBINA GLICATA (HBA1C)	57



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

4.7 COLESTEROLEMIA LDL	59
4.8 TRIGLICERIDEMIA	60
<i>CAPITOLO 5 STUDIO SPERIMENTALE</i>	63
5.1 Obiettivo.....	63
5.2 Materiali e metodi.....	63
5.2.1 Design dello studio	63
5.2.2 Criteri di inclusione ed esclusione.....	64
5.2.3 Impostazione sperimentale	64
5.2.4 Analisi statistica.....	65
5.3 Risultati.....	66
5.4 Discussione.....	71
5.5 Conclusioni	72
<i>Bibliografia.....</i>	73



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Abstract

Sjögren's syndrome is a chronic systemic autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of exocrine glands, particularly salivary and lacrimal glands, leading to secretory dysfunction and clinical manifestations such as xerostomia and xerophthalmia. In addition to glandular involvement, the disease may present systemic manifestations and is associated with metabolic and inflammatory alterations.

The aim of this study is to investigate the relationship between the diagnosis of Sjögren's syndrome and major laboratory parameters, in order to identify significant differences between affected patients and control subjects. In particular, hematological, metabolic, glycemic, coagulation, and inflammatory parameters were evaluated to identify potential laboratory indicators associated with the disease.

A descriptive analysis of the variables was performed using median and interquartile range for quantitative data, and frequencies and percentages for categorical variables. Comparisons between the two groups were carried out using the Mann–Whitney test for quantitative variables and the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables.

Variables that showed statistically significant differences were subsequently included in a logistic regression model to estimate their independent association with the presence of the disease, expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI).

The results show that several laboratory parameters differ significantly between groups, suggesting a potential link between chronic inflammatory status, immune dysregulation, and metabolic profile in patients with Sjögren's syndrome.

These findings support the hypothesis that the disease is not limited to glandular involvement but rather reflects a complex systemic condition with possible clinical and prognostic implications.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

In conclusion, this study contributes to the characterization of the clinical-biochemical profile of Sjögren's syndrome and provides a basis for the development of predictive models based on laboratory parameters, which should be validated in larger cohorts in future studies.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

INTRODUZIONE

La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia autoimmune cronica e sistemica che colpisce prevalentemente le ghiandole esocrine, in particolare le ghiandole salivari e lacrimali. Oltre al coinvolgimento ghiandolare, la SS può presentare manifestazioni extraghiandolari con interessamento di diversi organi e apparati, tra cui cute, apparato muscoloscheletrico, sistema ematologico, rene e sistema nervoso.

La SS si distingue in forma primaria, quando si manifesta in modo isolato, e forma secondaria, quando è associata ad altre patologie autoimmuni. La malattia interessa soprattutto il sesso femminile, con un rapporto femmine/maschi di circa 9:1, e l'incidenza maggiore si osserva tra la quarta e la quinta decade di vita.

La patogenesi non è ancora completamente definita e risulta verosimilmente multifattoriale. Tuttavia, un elemento caratteristico è l'iperattivazione delle cellule B, con conseguente produzione di autoanticorpi e alterazione della regolazione immunitaria. Un ruolo centrale è attribuito anche alle cellule epiteliali ghiandolari, considerate oggi attori attivi nel processo infiammatorio e non semplici bersagli del danno autoimmune.

Dal punto di vista clinico, i sintomi cardine sono xerostomia e xeroftalmia. La riduzione del flusso salivare può determinare disfagia, alterazioni del gusto, dolore e sensazione di bruciore del cavo orale, oltre a un aumento del rischio di carie e infezioni. Nei pazienti con SS, la sialoadenite può essere associata anche a condizioni metaboliche quali diabete mellito, obesità, ipertensione e dislipidemie, suggerendo un possibile legame tra stato infiammatorio cronico e assetto metabolico.

La diagnosi di SS si basa su un approccio integrato che comprende dati clinici e laboratoristici. In particolare, vengono considerati i sintomi soggettivi di secchezza oculare e orale, le evidenze oggettive di riduzione del flusso lacrimale e salivare con le relative complicanze del cavo orale, e il profilo bioumorale, caratterizzato dalla presenza di autoanticorpi specifici. In



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

alcuni casi, la valutazione istopatologica mediante biopsia delle ghiandole salivari minori rappresenta un elemento di supporto diagnostico fondamentale.

In questo contesto si inserisce il presente studio, finalizzato a confrontare parametri ematologici, metabolici, coagulativi, glicemici e infiammatori tra soggetti con sindrome di Sjögren e soggetti senza la malattia. L'obiettivo è identificare eventuali variabili laboratoristiche associate alla presenza della sindrome e stimarne la forza di associazione, attraverso l'analisi comparativa dei risultati degli esami ematochimici e dei principali test di laboratorio disponibili nei due gruppi.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

CAPITOLO 1: GHIANDOLE SALIVARI

Le ghiandole salivari sono ghiandole esocrine che producono, modificano e secernono la saliva all'interno della cavità orale. Si dividono in due gruppi principali: le ghiandole salivari maggiori e le ghiandole salivari minori, distribuite nella mucosa del tratto digestivo superiore e nella quasi totalità del cavo orale [1].

Le ghiandole salivari si sono evolute con il passaggio degli animali dalla vita acquatica a quella terrestre, inizialmente per mantenere umide le mucose orali. In seguito, si sono specializzate nella produzione della saliva, dotata di funzioni digestive, lubrificanti e protettive. Ogni giorno, le ghiandole salivari umane producono tra 0,5 e 1,5 litri di saliva che svolge anche un ruolo digestivo grazie alla presenza degli enzimi lipasi e amilasi, che avviano la digestione dei trigliceridi e degli amidi. Inoltre, ha una funzione protettiva contro le infezioni grazie a diversi componenti organici: una glicoproteina si lega all'immunoglobulina A (IgA) per difendere da virus e batteri; i lisozimi, che agglutinano i batteri; l'autolisina, che degrada le pareti batteriche; la lattoferrina, che sottrae ferro indispensabile alla crescita batterica [2]. Sono inoltre presenti composti ionici, come i bicarbonati, che tamponano gli acidi prodotti dai batteri e proteggono il cavo orale e l'esofago dai succhi gastrici, contribuendo alla prevenzione di infezioni croniche della mucosa orale e della carie dentale [3]. Il pH salivare è leggermente acido e il peso specifico varia da 1002 a 1012.

1.1 INQUADRAMENTO E CLASSIFICAZIONE

In base alla dimensione:

- **Maggiori:** Parotide, Sottomandibolare, Sottolinguale.
- **Minori:** Diffuse nella mucosa orale (labbra, guance, palato, lingua).

In base alla localizzazione:



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

- **Intraparietali:** Nella parete mucosa orale.
- **Extraparietali:** Esterne alla parete mucosa.

In base al tipo di secreto:

- **Mucose:** Fluido vischioso, ricco di mucina. ○ **Sierose:** Secreto fluido, ricco di proteine ed enzimi.
- **Miste:** Combinazione di secreto mucoso e sieroso.

Tutte le ghiandole salivari seguono un modello strutturale comune, costituito da tubuli e/o acini.

1.2 STRUTTURA E FUNZIONE

Le ghiandole salivari presentano una struttura comune costituita da dotti ramificati e acini terminali, responsabili della secrezione salivare. Le cellule principalmente coinvolte in tale processo sono le cellule acinose (sierose, mucinose o miste), le cellule duttali e le cellule mioepiteliali. Queste ultime sono caratterizzate da 4-8 prolungamenti che avvolgono acini e dotti intercalari e che, contraendosi ritmicamente, facilitano l'immissione della saliva nella cavità orale. Le unità acinose sono inoltre immerse in una rete di matrice extracellulare, cellule immunitarie, stromali, miofibroblasti e fibre nervose [7].

Gli acini sierosi, tipicamente sferici, producono una secrezione acquosa ricca di proteine; quelli mucinosi rilasciano muco viscoso grazie all'esocitosi di glicoproteine; gli acini sieromucosi combinano entrambi i tipi secretori. La distribuzione degli acini varia tra le ghiandole: la parotide è esclusivamente sierosa; la sottomandibolare è mista ma a predominanza sierosa (con solo il 10% di acini mucinosi, spesso circondati da cellule semilunari sierose); la sottomandibolare è mista, ma prevalentemente mucinosa, anch'essa con cellule semilunari [8][6].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Il sistema duttale svolge un ruolo chiave nella modifica del contenuto elettrolitico della saliva. Si compone di tre tipologie principali di dotti:

- **Dotti intercalari**, piccoli e rivestiti da cellule cubiche, dove avviene la secrezione di bicarbonato e l'assorbimento di cloro;
- **Dotti striati**, con cellule colonnari invaginate deputate al riassorbimento di sodio e alla secrezione di potassio;
- **Dotti escretori**, di calibro maggiore e con epitelio colonnare pseudostratificato, all'interno dei quali la saliva diventa ipotonica per il prevalente riassorbimento di sodio

e cloro rispetto alla secrezione di potassio e bicarbonato. Il gradiente osmotico così creato facilita il passaggio passivo dell'acqua. [\[9\]\[10\]](#).

1.3 LA GHIANDOLA PAROTIDE

La ghiandola parotide (PG) è la più grande tra le tre ghiandole salivari maggiori, con un peso di circa 25-30 grammi. Ha una forma irregolarmente lobulata e un colore giallogriastro simile a quello del tessuto adiposo. Si trova all'interno della loggia parotidea, situata nella regione retromandibolare, delimitata posteriormente dal margine del muscolo sternocleidomastoideo, anteriormente dal ramo mandibolare e superiormente dall'articolazione temporo-mandibolare. All'interno della loggia parotidea si trovano, oltre alla ghiandola stessa, anche strutture vascolari e nervose fondamentali: l'arteria carotide esterna, la vena retromandibolare, il nervo facciale, il nervo auricolotemporale e numerosi linfonodi. La parotide riceve innervazione parasimpatica tramite il nervo glossofaringeo e il ganglio otico, che stimolano la secrezione salivare, mentre le fibre simpatiche modulano la composizione della saliva incrementando la componente proteica. [\[18\]\[19\]](#).

La ghiandola presenta un corpo principale e due prolungamenti: uno anteriore, che si estende sopra la faccia laterale del massetere, e uno mediale (o faringeo). Dal prolungamento anteriore origina il dotto di Stenone, il principale dotto escretore della



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

parotide, lungo circa 5 cm e con calibro di 4-5 mm. Questo decorre parallelamente all'arcata zigomatica, perfora il muscolo buccinatore e sbocca nella cavità orale in corrispondenza della mucosa buccale del secondo molare superiore [4].

Anatomicamente, la parotide si estende dall'apice del processo mastoideo fino a poco sotto l'angolo della mandibola. Una piccola coda della ghiandola si proietta inferiormente ed è separata dallo spazio sottomandibolare dal solo legamento stilo-mandibolare. Da un punto di vista topografico, la parotide è disposta superficialmente rispetto al nervo facciale, struttura di estrema importanza chirurgica, seguita in profondità dalla vena retromandibolare e dall'arteria carotide esterna. La ghiandola è completamente funzionale già alla nascita [12][13].

La parotide è una ghiandola tubulo-acinosa composta, organizzata in lobuli separati da setti connettivali derivati dalla capsula. Gli acini sono strutture secernenti prevalentemente sierose, composte da cellule piramidali ricche di granuli citoplasmatici contenenti enzimi come amilasi e perossidasi.

Il sistema escretore si compone di dotti intercalari, dotti striati e condotti di calibro maggiore che confluiscono nel dotto di Stenone. L'irrorazione sanguigna è garantita dall'arteria carotide esterna, che decorre lungo la faccia posteriore del muscolo digastrico. Da essa originano due rami principali: l'arteria temporale superficiale, che sale al cuoio capelluto passando sopra la parotide, e l'arteria mascellare, che si dirige medialmente verso la fossa infratemporale e la fossa pterigopalatina. Un altro ramo, l'arteria facciale trasversa, origina dall'arteria temporale superficiale e si dirige anteriormente tra lo zigomo e il dotto parotideo, irrorando quest'ultimo, la ghiandola e il muscolo massetere.

Il drenaggio venoso avviene attraverso la vena retromandibolare, formata dalla confluenza della vena mascellare e della vena temporale superficiale. Questa vena attraversa la parotide anteriormente al nervo facciale e confluisce nella vena giugulare esterna. Presenta variazioni anatomiche rilevanti, potendo biforcarsi in un ramo anteriore e uno



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

posteriore. Il ramo anteriore può unirsi alla vena facciale posteriore, formando la vena facciale comune. Quest'ultima decorre inferiormente al ramo mandibolare marginale del nervo facciale, rappresentando un importante punto di repere anatomico. Il ramo posteriore, invece, può unirsi alla vena retroauricolare e confluire nella vena giugulare esterna [\[14\]](#).

Il sistema linfatico della parotide si distingue per l'elevata densità di linfonodi presenti sia all'interno della ghiandola sia nei tessuti adiacenti. La ghiandola contiene due strati nodali, che drenano nei sistemi linfatici cervicali superficiale e profondo. In particolare, circa il 90% dei linfonodi si localizza nello strato superficiale, tra il parenchima ghiandolare e la capsula connettivale [\[15\]](#).

1.5 LA GHIANDOLA SOTTOMANDIBOLARE

La ghiandola sottomandibolare, seconda per dimensioni dopo la parotide, presenta una struttura a forma di mandorla. È situata inferiormente alla mandibola, tra il ventre anteriore e posteriore del muscolo digastrico, all'interno di una loggia osteofibrosa detta loggia sottomandibolare. Quest'ultima è localizzata nella regione sopraioidea, al di sotto del pavimento della cavità orale, ed è delimitata lateralmente dalla faccia mediale del corpo mandibolare, inferiormente da una fascia cervicale che si estende dalla mandibola all'osso ioide e dal tendine intermedio del muscolo digastrico, medialmente dai muscoli ioglosso e miloioideo con le rispettive fasce, posteriormente dal setto submaxilloparotideo che la separa dalla loggia parotidea e superiormente comunica con lo spazio connettivale del pavimento orale.

La ghiandola è costituita da un lobo posteriore più voluminoso e un lobo anteriore più piccolo, uniti nel margine libero posteriore del muscolo miloioideo. Il dotto escretore principale, il dotto di Wharton, si estende medialmente alla ghiandola sottomandibolare e termina nella cavità orale in corrispondenza della caruncola sottomandibolare, vicino al



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

frenulo linguale. A livello anatomico, il dotto di Wharton decorre parallelamente e inferiormente al nervo ipoglosso [4].

La ghiandola sottomandibolare è rivestita da una capsula fibrosa, ha una superficie leggermente irregolare e colorazione giallo-grigiastria, simile a una masserella di tessuto adiposo. Al suo interno, si presenta una struttura lobulare analoga a quella della parotide. Istologicamente, la sottomandibolare è una ghiandola mista, con predominanza di acini sierosi (circa il 90%) e presenza, seppur minore (10%), di tubuli mucosi a fondo cieco avvolti da semilune sierose dette semilune del Giannuzzi. Il sistema escretore è simile a quello della parotide, differenziandosi per la minore lunghezza dei dotti intercalari e lo spessore ridotto della parete del dotto escretore principale.

Dal punto di vista della vascolarizzazione, la ghiandola viene irrorata principalmente dall'arteria facciale, ramo dell'arteria carotide esterna. Quest'ultima decorre medialmente al ventre posteriore del muscolo digastrico, penetra nella capsula della ghiandola, attraversa l'incisura facciale del margine mandibolare e risale adiacente ai rami inferiori del nervo facciale per raggiungere la superficie del volto [16].

Il sistema linfatico della sottomandibolare si distingue da quello della parotide per la posizione dei linfonodi: questi, invece di trovarsi all'interno del tessuto ghiandolare, sono localizzati esclusivamente tra la ghiandola e la sua fascia. I linfonodi pre-vascolari e postvascolari si trovano nella parte superiore della ghiandola, in stretta associazione con l'arteria e la vena facciale, e drenano nelle catene linfatiche cervicale profonda e giugulare [16].

All'interno della loggia sottomandibolare, oltre alla ghiandola, si trovano l'arteria facciale, le vene sottomandibolari, il ganglio sottomandibolare, fibre ortosimpatiche (che svolgono funzione vasocostrittrice ed eccitosecretrice mucosa) e fibre parasimpatiche derivanti dal nervo intermedio di Wrisberg (che inducono secrezione sierosa e vasodilatazione).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

1.6 LA GHIANDOLA SOTTOLINGUALE

La ghiandola sottolinguale (SLG), la più piccola tra le ghiandole salivari maggiori, è situata al di sotto della mucosa del pavimento della cavità orale e al di sopra del muscolo miloioideo, nello spazio delimitato medialmente dalla base della lingua e lateralmente dalla mandibola, tra il muscolo genioglosso e la parete interna mandibolare. Questa posizione superficiale determina un visibile sollevamento della mucosa sovrastante. In tale sede, la ghiandola entra in rapporto con il dotto escretore principale della ghiandola sottomandibolare (dotto di Wharton) e con le formazioni vascolo-nervose del pavimento orale, tra cui il nervo sottolinguale [\[4\]\[5\]\[6\]](#).

Dal punto di vista morfologico, la SLG è costituita da un agglomerato di unità ghiandolari, tra le quali se ne distingue una principale, più voluminosa, provvista di un dotto escretore chiamato dotto di Bartolino, che si apre nella cavità orale in corrispondenza della caruncola sottolinguale, punto di confluenza anche del dotto di Wharton. Oltre a questo dotto principale, la ghiandola presenta 10-20 piccoli condotti escretori singoli, noti come dotti di Rivino, che si aprono nel pavimento orale lungo una linea diagonale che dalle caruncole si dirige lateralmente e posteriormente. Dunque, a differenza delle altre ghiandole salivari maggiori, la sottolinguale non possiede un unico condotto escretore ma molteplici brevi dotti indipendenti che permettono il passaggio diretto della saliva nella cavità orale [\[4\]](#).

Istologicamente, la ghiandola è classificata come ghiandola mista tubulo-acinosa ramificata, con netta prevalenza di elementi mucosi rispetto agli acini sierosi. Tale composizione favorisce secrezioni più vischiose rispetto alla sottomandibolare e alla parotide.

La vascolarizzazione è assicurata principalmente dalle arterie sottolinguali e sottomentoniere, rispettivamente rami delle arterie linguale e facciale. Il ritorno venoso



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

avviene tramite vene che decorrono parallele alle suddette arterie e confluiscono nella vena linguale. Il drenaggio linfatico è diretto verso i linfonodi sottomandibolari [\[17\]](#).

1.7 GHIANDOLE SALIVARI ACCESSORIE

Le ghiandole salivari minori sono molto numerose (diverse centinaia) e di dimensioni variabili da 2 a 7-8 mm di diametro. Sono sprovviste di capsula e non presentano architettura lobulare, a differenza delle ghiandole salivari maggiori. Alcune sono costituite esclusivamente da tubuli mucosi e sono pertanto ghiandole a secrezione mucosa pura; altre sono costituite da acini sierosi ed elaborano un secreto fluido analogo a quello della ghiandola parotide; altre ancora presentano tubuli mucosi incappucciati da semilune sierose, classificandosi come ghiandole miste a secreto fondamentalmente mucoso. Il loro condotto escretore si apre direttamente sulla superficie della mucosa orale. In base alla localizzazione topografica, si distinguono: ghiandole labiali a secrezione prevalentemente mucosa; ghiandole buccali; ghiandole palatine a secrezione mucosa pura; ghiandole linguali. Queste ultime sono a loro volta distinte in base alla loro localizzazione in ghiandole della punta della lingua o ghiandole anteriori di Blandin-Nuhn, in numero di 8-10, a secrezione mucosa pura; ghiandole linguali posteriori di von Ebner, a secrezione sierosa associate alle papille vallate e foliate: ghiandole della regione faringea della lingua o di Weber a secrezione mucosa pura; i dotti di queste ultime si aprono nelle cripte della tonsilla linguale. Quanto alle ghiandole labiali, il loro secreto è ricco di lisozima e di IgA; queste ultime sono prodotte dalle plasmacellule presenti negli interstizi interghiandolari e sono veicolate all'esterno da una proteina sintetizzata dalle cellule dei dotti escretori di tali ghiandole. Il secreto delle ghiandole di von Ebner è ricco di una potente lipasi capace di idrolizzare i trigliceridi nell'ambiente acido dello stomaco.

1.8 SVILUPPO EMBRIONALE

Le ghiandole salivari iniziano a svilupparsi intorno alla sesta-ottava settimana di gestazione, quando le interazioni tra l'epitelio e il mesenchima adiacente danno inizio



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

all'ispessimento dell'ectoderma orale. Le ghiandole si sviluppano attraverso il processo di morfogenesi ramificata dell'epitelio, che coinvolge proliferazione sistematica, scissione, differenziazione, migrazione, morte cellulare e interazioni tra cellule mesenchimali, epiteliali, endoteliali e neuronali. Questo processo di ramificazione si verifica anche in altri sistemi di organi, tra cui polmoni, reni e ghiandole mammarie. [11]. Le gemme terminali all'estremità delle strutture duttali ramificate diventano acini a 14 settimane.

Nonostante la ghiandola parotide sia la prima a iniziare la sua formazione, lo sviluppo tardivo del tessuto linfatico intraparenchimale la rende l'ultima delle ghiandole a essere racchiusa nel tessuto connettivo, ma anche l'unica ghiandola salivare con un sistema linfatico intrinseco. Le ghiandole mioepiteliali umane risultano ben differenziate tra le 13 e le 16 settimane, con microvilli e desmosomi provenienti dalle cellule vicine al lume. La lamina basale circonda l'epitelio e si ritiene che le cellule mioepiteliali inizino a comparire in questa fase. Dopo 16 settimane, si possono osservare i dotti striati e intercalari. Le ghiandole cessano di svilupparsi a 28 settimane, segnando il punto in cui gli acini producono dotti secretori.

1.9 INNERVAZIONE DELLE GHIANDOLE SALIVARI

Le ghiandole salivari ricevono una duplice innervazione, parasimpatica e simpatica. L'innervazione parasimpatica porta alla produzione di saliva sierosa e alla secrezione di ioni, mentre quella simpatica aumenta la secrezione di proteine. L'innervazione simpatica regola il flusso sanguigno delle ghiandole e dei mediatori infiammatori e immunitari locali. [18][19]

La ghiandola parotide è innervata dal nervo glossofaringeo (IX NC). I corpi cellulari parasimpatici che innervano la ghiandola parotide si trovano nel ganglio otico. Le fibre postganglionari provenienti dal ganglio otico si uniscono poi al nervo auricolotemporale per innervare la ghiandola. Le fibre parasimpatiche pregangliari del SMG e del SLG originano dal nucleo salivatorio superiore del ponte, per poi unirsi al nervo facciale (VII



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

NC). Queste fibre attraversano la corda del timpano, escono dal cranio attraverso la fessura petrotimpanica e si uniscono al nervo linguale, che decorre direttamente adiacente al dotto di Wharton, per poi formare sinapsi nel ganglio sottomandibolare. [19]. Al contrario, i corpi cellulari delle fibre simpatiche si trovano nel ganglio cervicale superiore del collo, dove le fibre postganglionari innervano le ghiandole lungo i vasi sanguigni che si diramano dal plesso carotideo. Infine, le fibre preganglionari originano dal ganglio toracico, risalendo attraverso il midollo spinale. [20].

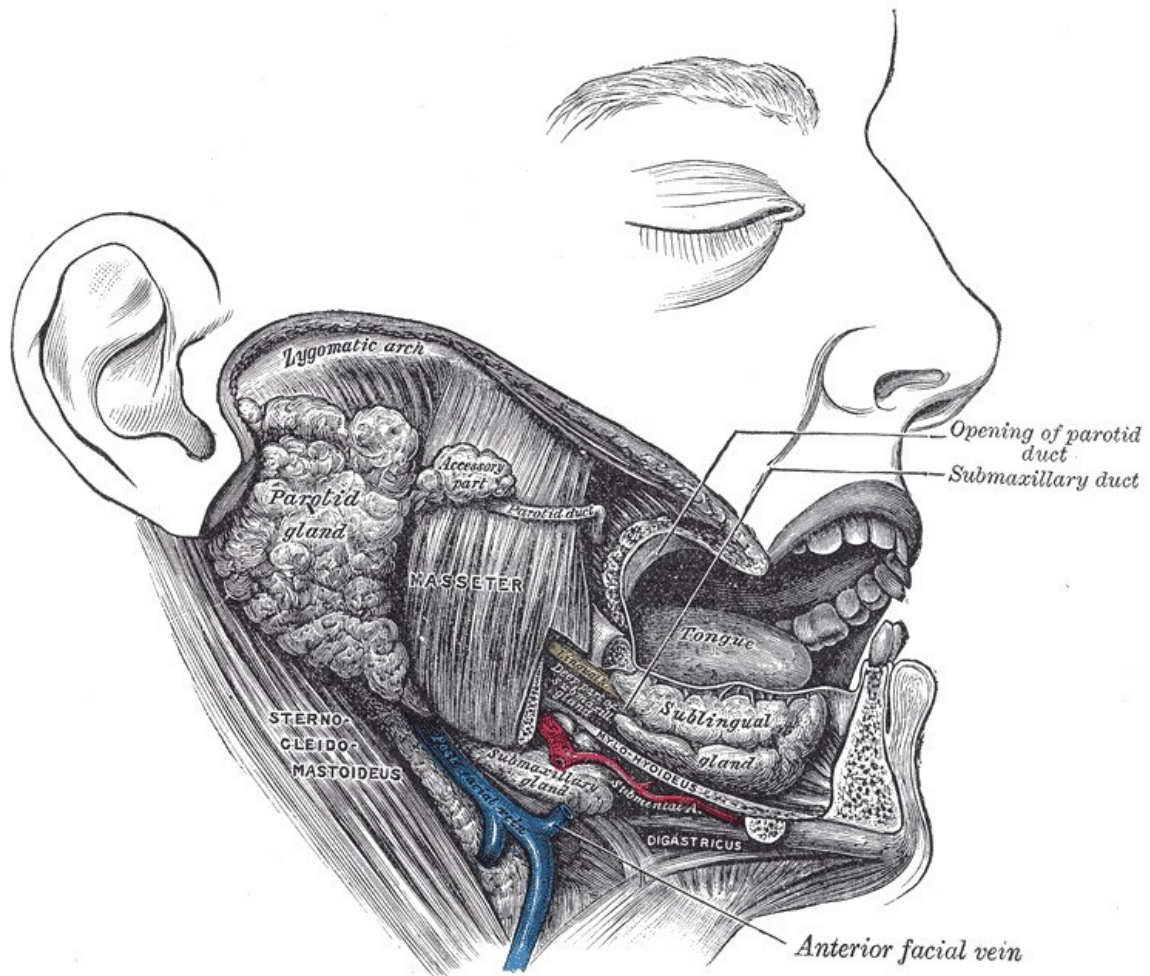
Le secrezioni delle ghiandole salivari minori non sono regolate dal controllo neuronale come le ghiandole maggiori. Infatti secernono continuamente piccole quantità di saliva, anche di notte, quando le ghiandole maggiori sono a riposo, con conseguente lubrificazione prolungata delle superfici orali. [21].

1.10 VARIANTI ANATOMICHE E FISILOGICHE

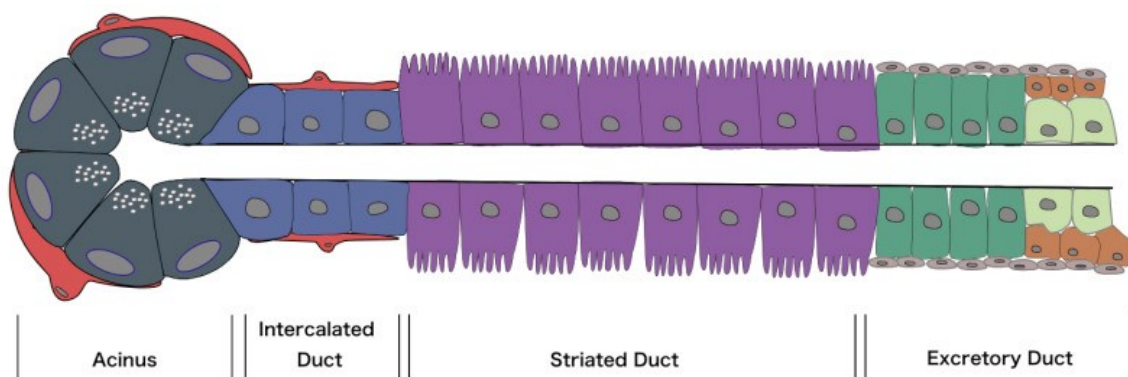
Circa il 20% degli individui presenta tessuto parotideo accessorio che si estende fino al muscolo massetere anteriore. Questo viene spesso confuso con una massa durante una tomografia a emissione di positroni (PET). Altre varianti anatomiche della parotide includono l'aplasia monolaterale e bilaterale, la duplicazione del dotto parotideo e le fistole duttali parotidiche, caratteristiche delle anomalie della fessura branchiale. Il tessuto accessorio è istologicamente distinto dalla parotide normale perché contiene cellule acinose mucinose e cellule acinose sierose. [22].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE



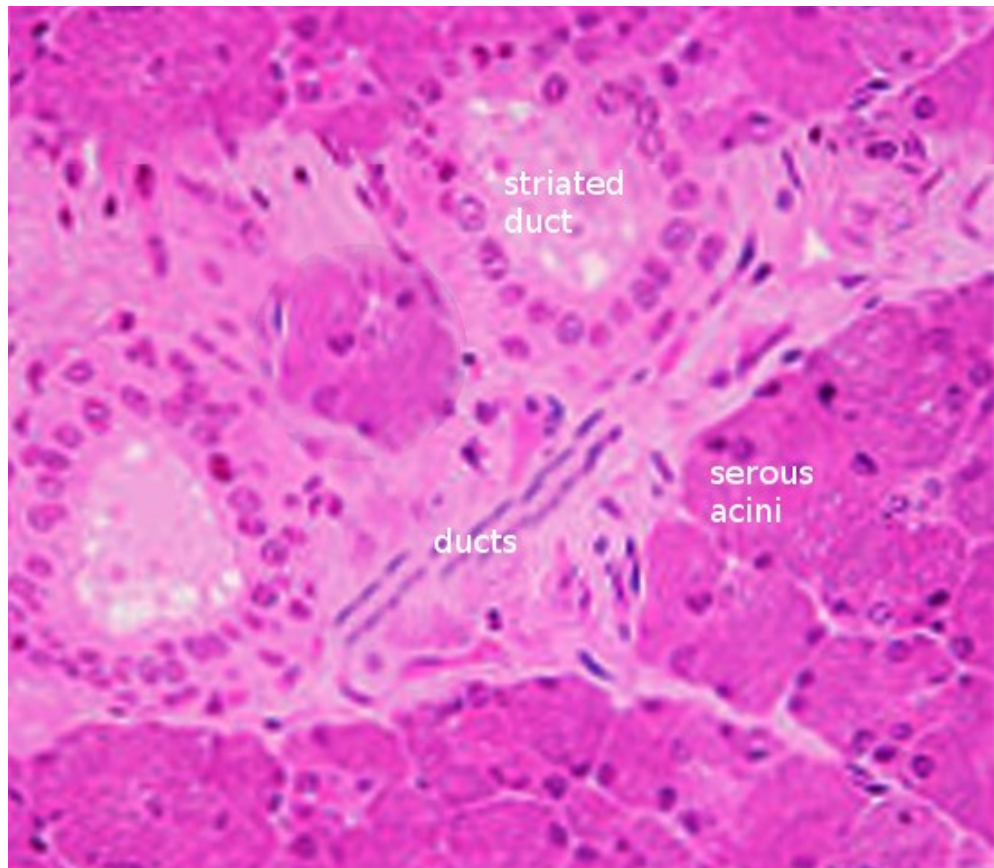
Dissezione che mostra le ghiandole salivari del lato destro. *Contributo di Wikimedia Commons, Henry Gray (di pubblico dominio)*





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Diagramma di un acino e dei tre principali tipi di dotti attraverso i quali viene secreto il fluido salivare. *Contributo di Mousa Ghannam*



Istologia delle ghiandole salivari. *Immagine per gentile concessione del dott. S Bhimji*



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

CAPITOLO 2: SINDROME DI SJÖGREN

2.1 DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE GENERALI

La sindrome di Sjögren è una malattia infiammatoria sistemica cronica relativamente frequente, a carattere autoimmune ed eziologia sconosciuta. Il quadro clinico è caratterizzato da secchezza della bocca, degli occhi e di altre mucose (sindrome secca) ed è causato dall'infiltrazione linfocitaria delle ghiandole esocrine e dalla conseguente disfunzione secondaria. La sindrome di Sjögren può colpire varie ghiandole esocrine o altri organi. La diagnosi viene effettuata in base a criteri specifici relativi al coinvolgimento di occhi, bocca e ghiandole salivari, al riscontro di auto-anticorpi e (occasionalmente) ai reperti istopatologici. Il trattamento è di solito sintomatico, ma il coinvolgimento di organi viscerali è trattato con corticosteroidi e immunosoppressori.

2.2 DISTRIBUZIONE EPIDEMIOLOGIA

La sindrome di Sjögren colpisce prevalentemente le donne, con un rapporto donneuomini di circa 9:1. ([1]3) L'età media alla diagnosi è intorno ai 51,6-62 anni, ma i sintomi possono manifestarsi molti anni prima della diagnosi. ([1]4,5) L'incidenza globale stimata è di 6,92 casi per 100.000 persone/anno, con una prevalenza di 60,82 casi per 100.000 abitanti. ([1]6) In Europa, la prevalenza è stata stimata intorno a 39 casi per 100.000 (0,04%). ([1]7)

2.2.1 Influenza di geolocalizzazione ed etnia

La sindrome di Sjögren sembra avere una prevalenza più alta nelle popolazioni non europee. Uno studio nella zona di Parigi ha evidenziato che i pazienti di origine non europea hanno una prevalenza doppia rispetto a quelli di origine europea. ([1]8)

Il Task Force EULAR-SS ha analizzato i dati di 8310 pazienti su cinque continenti, riscontrando che geolocalizzazione ed etnia influenzano il fenotipo clinico e biologico



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

della malattia. Ad esempio, nei pazienti afroamericani la diagnosi avviene in media 7 anni prima rispetto ai pazienti caucasici. Il rapporto donne-uomini è più alto nei pazienti asiatici (27:1) e più basso negli afroamericani (7:1). ([1]9)

2.3 Fattori di rischio e mortalità

Le principali cause di morte sono risultate essere infezioni, malattie cardiovascolari e neoplasie solide o ematologiche.

Fattori di rischio potenzialmente associati ad un aumento della mortalità includono età avanzata alla diagnosi, sesso maschile, ingrossamento della parotide, coinvolgimento extraghiandolare, vasculite, positività per anti-SSB, ipocomplementemia e crioglobulinemia. ([1]10)

2.4 CLASSIFICAZIONE

La sindrome di Sjögren è classificata come primaria quando si presenta in assenza di altre malattie autoimmuni associate. Tuttavia, circa il 30% dei pazienti con patologie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica, la vasculite, la connettivite mista, la tiroidite di Hashimoto, la cirrosi biliare primitiva o l'epatite autoimmune cronica, sviluppa una forma secondaria di sindrome di Sjögren. In questi casi, la sindrome si manifesta come una complicazione della malattia autoimmune di base.

2.5 MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

Le ghiandole salivari, lacrimali e altre ghiandole esocrine vengono infiltrate da cellule T CD4⁺ e da alcune cellule B. ([2]17) Le cellule T producono citochine infiammatorie (come l'interleuchina-2, IL-2, interferone-gamma, IFN- γ) che promuovono un ambiente infiammatorio cronico. Dunque, anche le cellule dei dotti salivari partecipano



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

al processo infiammatorio attraverso la produzione di citochine, che danneggiano i dotti escretori portando ad atrofia delle ghiandole.

L'atrofia dell'epitelio secretorio delle ghiandole lacrimali causa l'essiccamento della cornea e della congiuntiva con conseguente cheratocongiuntivite secca.

L'infiltrazione linfocitaria e la proliferazione cellulare intraduttale all'interno della ghiandola parotide causano la stenosi dei lumi e in alcuni casi la formazione di strutture cellulari compatte, chiamate isole mioepiteliali, che possono contribuire ad atrofia ghiandolare.

La secchezza e l'atrofia della mucosa o della sottomucosa del tratto gastrointestinale e l'infiltrazione diffusa da parte di plasmacellule e linfociti possono provocare l'insorgenza di sintomi come la disfagia.

2.6 ORIGINE AUTOIMMUNE E FATTORI PREDISPONENTI

La sua patogenesi è complessa e multifattoriale, coinvolgendo interazioni tra fattori genetici, ambientali e meccanismi immunitari.

Fattori Ambientali

La causa esatta della SS rimane sconosciuta. Tuttavia, si ipotizza che fattori ambientali, in particolare infezioni virali come il **virus di Epstein-Barr (EBV)**, possano scatenare una risposta immunitaria anomala in individui geneticamente predisposti. ([1] 16) Questi eventi iniziali possono attivare meccanismi immunitari che contribuiscono alla progressione della malattia.

Immunità Innata

Nei primi stadi della malattia, l'attivazione della risposta infiammatoria è mediata principalmente dall'attivazione della via dell'interferone (IFN) attraverso i **recettori Tolllike (TLRs)**. Questa



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

attivazione porta alla produzione di citochine infiammatorie e contribuisce all'infiltrazione di cellule immunitarie nei tessuti glandolari.

Immunità Adattativa

L'attivazione persistente delle cellule B e la proliferazione delle cellule T sono centrali nella patogenesi della SS.

Cellule T nella SS

Cellule T CD4+: La predominanza di cellule T CD4+ nelle infiltrazioni delle ghiandole salivari suggerisce un contributo significativo alla patogenesi. Questi linfociti T sono associati a diversi alleli del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC II), evidenziando l'importanza della presentazione dell'autoantigene([2]18)

Th1 e Th17: Le cellule T helper di tipo 1 (Th1) sono considerate le principali responsabili della patogenesi, legandosi alle molecole MHC II e producendo citochine proinfiammatorie (come **IL-1 β** , **IL-6**, **TNF- α** e **IFN- γ**) che risultano aumentate nella saliva dei pazienti.([2]19) Anche le cellule **Th17**, che producono **IL-17**, sono elevate nei siti infiammatori ([2]20) e la loro co-espressione con **IL-18** è correlata a una maggiore gravità della malattia. ([2] 21,22)

Cellule T Regolatorie (Treg): Le Treg, sebbene presenti nelle ghiandole salivari, non sembrano avere un ruolo rilevante nella patogenesi della pSS, poiché la loro funzione non è compromessa. [2]

Cellule B nella pSS

Le **cellule B** sono cruciali per la produzione di anticorpi e la presentazione degli antigeni. Lo sviluppo delle cellule B è sostenuto dal **fattore di attivazione delle cellule B (BAFF)**, i cui livelli sono significativamente aumentati nei pazienti con pSS. Questa elevazione è correlata a un aumento dell'attività della malattia e a un rischio di linfoma. [17, 18]



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Interferone di Tipo I: Circa il 55% dei pazienti mostra un'attività aumentata degli interferoni di tipo I, associata a un aumento dell'attività della malattia, misurata dall'indice **ESSDAI** (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), oltre a livelli elevati di IgG e ipocomplementemia.

Centri Germinativi: La formazione di centri germinativi nel tessuto epiteliale delle ghiandole salivari favorisce la stimolazione cronica delle cellule B, contribuendo alla persistenza dell'autoimmunità. L'iperglobulinemia (aumento di IgA o IgG) può portare alla formazione di complessi immuni dannosi per gli organi. [28]

Autoanticorpi e Risposta Autoimmune

La presenza di **autoanticorpi** (come anti-Ro52, anti-Ro60 e anti-La) è inclusa nei criteri diagnostici per la pSS ed è associata a manifestazioni cliniche significative, come ingrossamento delle ghiandole parotide e infiltrazione linfocitaria. Nonostante l'infiammazione cronica, la correlazione tra il danno tissutale osservato e la riduzione della produzione di saliva è scarsa. Spesso, la diminuzione della produzione salivare supera le aspettative basate sull'aspetto clinico e istologico. [2]



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

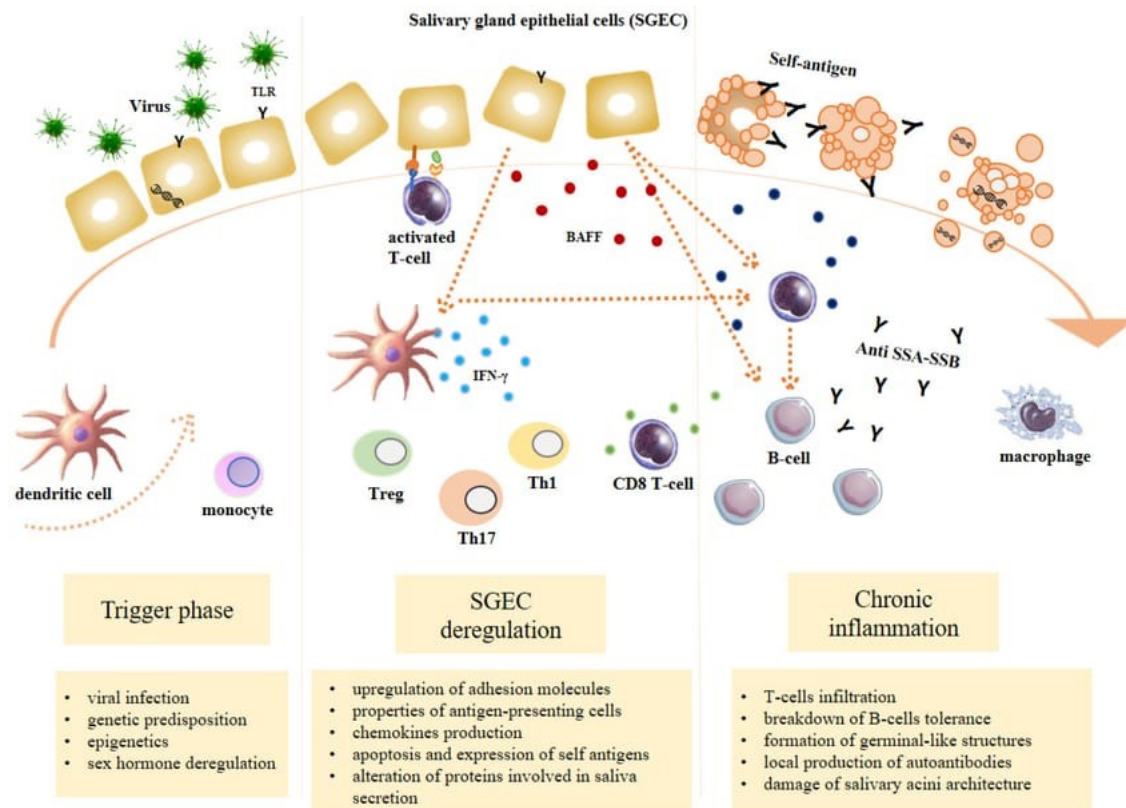


Figura 1: fasi della fisiopatogenesi

2.6 ASPETTI GENETICI ED EPIGENETICI

Studi familiari mostrano che circa un terzo dei pazienti con SS ha un parente con un'altra malattia del tessuto connettivo. È stato dimostrato che specifici alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA), come HLA DRB1*03:01 e DQB1*02:01, aumentano la suscettibilità alla SS. [1 [11, 25, 26]]

Il fattore regolatore dell'interferone 5 (IRF5) e altri geni, come STAT4, sono stati correlati alla regolazione della via dell'IFN di tipo I, un meccanismo cruciale nella patogenesi della SS.

Fattori epigenetici, come la metilazione del DNA, giocano un ruolo nella disfunzione delle cellule epiteliali delle ghiandole salivari. Il trattamento con anticorpi anti-CD20,



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

come il rituximab, può ripristinare i modelli di metilazione del DNA nelle cellule epiteliali delle ghiandole labiali, indicando il possibile coinvolgimento dei meccanismi epigenetici nella malattia. [1[29, 32, 33]]

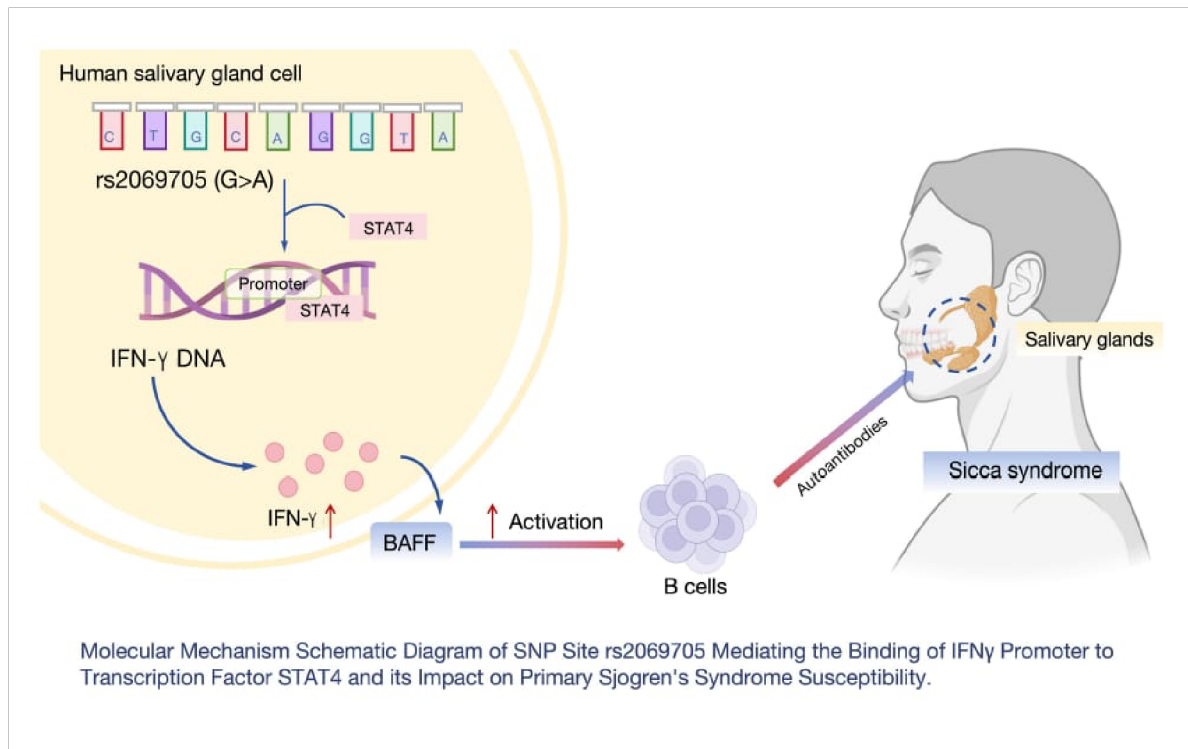


Figura 2

Ruolo delle infezioni virali

Epstein-Barr virus (EBV): È stato rilevato nelle biopsie delle ghiandole lacrimali e salivari. Si pensa che l'EBV favorisca il rilascio di autoantigeni attraverso l'apoptosi delle cellule epiteliali, contribuendo a fenomeni di mimetismo molecolare. Tuttavia, non è stata trovata un'associazione chiara e definitiva tra infezioni virali (EBV, epatite C, HTLV1, Cocksackie A) e lo sviluppo della SS.

Meccanismi di progressione



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

La progressione della malattia è favorita da una disfunzione persistente delle barriere immunitarie innate e da una continua attivazione delle cellule B, che porta alla produzione di autoanticorpi e al possibile sviluppo di complicazioni, come il linfoma.

In sintesi, la patogenesi della sindrome di Sjögren primaria (pSS) è un processo complesso che coinvolge un'interazione intricata tra immunità innata e adattativa. Le cellule T e B giocano ruoli chiave, mentre la disfunzione nella regolazione immunitaria contribuisce all'infiammazione cronica e alla distruzione tissutale.

2.7 MANIFESTAZIONI CLINICHE [2]

Sicca Syndrome

Secchezza Oculare e Orale: La sindrome di Sjögren è caratterizzata dalla secchezza oculare (xerofthalmia) e secchezza orale (xerostomia). Questi sintomi si manifestano nel 98% dei pazienti, con l'89% che presenta entrambi.

Sintomi Associati: I pazienti possono lamentare difficoltà a deglutire (disfagia), alterazioni del gusto (disgeusia), e una sensazione di dolore o bruciore in bocca. Le manifestazioni fisiche possono includere mucosa orale secca ed eritematosa, carie dentali, e infezioni.

Complicazioni: La xerostomia può portare a candidosi orale e a malattie parodontali, mentre la xerofthalmia può causare irritazione cronica e ulcere corneali.

Sintomi Generali

Affaticamento: Circa il 70-80% dei pazienti riporta affaticamento, che influisce negativamente sulla qualità della vita.

Sintomi Non Specifici: Altri sintomi comuni includono disturbi del sonno, ansia, depressione e dolore cronico diffuso. Un sottogruppo di pazienti, tipicamente donne di mezza età, può



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

presentare una triade clinica di secchezza, dolore e affaticamento, con meno manifestazioni sistemiche e una minore prevalenza di autoanticorpi.

Manifestazioni Sistemiche [2]

Artrite: L'artrite è meno comune (presente nel 16% dei pazienti) e coinvolge prevalentemente le articolazioni interfalangee prossimali e metacarpo-falangee.

Malattie Polmonari Interstiziali (ILD): Circa il 10-20% dei pazienti sviluppa malattie polmonari interstiziali. Le alterazioni possono includere polmonite interstiziale non specifica e altre patologie polmonari.

Coinvolgimento Renale: L'interessamento renale è comune, con la nefrite tubulo interstiziale come forma predominante. La funzionalità renale deve essere monitorata regolarmente.

Coinvolgimento Neurologico: I sintomi neurologici possono precedere i segni di pSS e includono neuropatie periferiche. Il trattamento di prima linea è rappresentato dai corticosteroidi intravenosi.

2.7.1 INTERESSAMENTO GHIANDOLARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN

Circa il 71% dei pazienti con sindrome di Sjögren presenta manifestazioni extraghiandolari. Tra queste, le manifestazioni più gravi includono il **linfoma**, in particolare il linfoma **MALT**, che è associato a un elevato rischio di mortalità. Le manifestazioni ghiandolari sono tra i sintomi più frequentemente riportati dai pazienti con pSS, con quasi tutti che segnalano secchezza oculare e/o secchezza orale. In particolare, il 98% dei pazienti riporta almeno uno di questi sintomi, mentre l'89% presenta entrambi.

[2]



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Secchezza Orale (Xerostomia)

I sintomi associati alla riduzione della produzione salivare comprendono **disfagia** (difficoltà a deglutire), **disgeusia** (alterazioni del senso del gusto), e sensazione di **dolore** o **bruciore** in bocca.

I pazienti lamentano frequentemente difficoltà nel deglutire cibi secchi e nell'intraprendere conversazioni prolungate senza bere liquidi.

Esame Fisico

Durante l'esame fisico, possono essere osservati segni quali:

Mucosa orale secca ed eritematosa.

Lingua lobulata o depapillata.

Carie dentali e malattie parodontali.

Sialadenite batterica, infezioni da **Candida**, e **cheilite angolare**.

Gonfiore delle Ghiandole Salivari

Circa un terzo dei pazienti presenta un **ingrossamento ricorrente o cronico** delle ghiandole salivari maggiori. Il gonfiore coinvolge generalmente le **ghiandole parotidi**, ma può estendersi anche alle ghiandole sottomandibolari o sublinguali. L'ingrossamento può iniziare in modo **unilaterale**, ma tende a diventare **bilaterale** nel tempo. In caso di gonfiore ghiandolare unilaterale persistente, è importante per i clinici indagare su altre cause potenziali.

Disfunzione delle Ghiandole Lacrimali

La disfunzione delle ghiandole lacrimali causa anomalie qualitative e quantitative del film lacrimale, portando a un'inflammatione cronica della superficie oculare.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

La **sindrome dell'occhio secco** (cheratocongiuntivite secca) può manifestarsi con segni e sintomi come **fotosensibilità, eritema, prurito**, e sensazione di **corpo estraneo**.

I sintomi oculari possono peggiorare durante attività che riducono il tasso di ammiccamento, come leggere, utilizzare dispositivi elettronici, guidare o guardare la televisione, e sono esacerbati da ambienti ventosi, polverosi o secchi.

complicazioni a lungo termine

Le complicazioni oculari a lungo termine includono **ispessimento della superficie corneale** e **ulcere corneali**.

Alcuni farmaci, come diuretici, beta-bloccanti, antidepressivi triciclici e antistaminici, possono ridurre la produzione salivare e lacrimale, aggravando ulteriormente i sintomi di cheratocongiuntivite secca e orale.

Sintomi Relativi ad Altre Ghiandole Esocrine

È comune riscontrare sintomi legati alla disfunzione di altre ghiandole esocrine:

La **secchezza delle vie respiratorie** può causare **raucesi persistente** e **tosse cronica non produttiva**.

Il coinvolgimento cutaneo si manifesta con **xerosi cutanea**.

La riduzione della secrezione vaginale può portare a **dispareunia** e disagio locale. ○ Inoltre, la diminuzione della secrezione delle ghiandole esocrine del tratto digestivo può coinvolgere il pancreas e lo stomaco, causando **disfunzione pancreatica** e **ipocloridria**.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

2.8 CRITERI DIAGNOSTICI

La diagnosi della sindrome di Sjögren primaria (pSS) si basa principalmente sui criteri di classificazione del gruppo di consenso americano-europeo (AECG) [31], che comprendono:

1. Presenza soggettiva di secchezza oculare
2. Presenza soggettiva di secchezza orale
3. Valutazione oggettiva della secchezza oculare tramite test di Schirmer o colorazione corneale
4. Biopsia delle ghiandole salivari con focus score >2
5. Scintigrafia salivare con ridotto flusso ($\leq 1,5$ mL in 15 minuti) e/o presenza di sialectasie diffuse
6. Autoanticorpi positivi anti-SS-A e/o anti-SS-B

Per porre diagnosi di pSS, devono essere soddisfatti almeno 4 dei 6 criteri sopra elencati, con l'obbligo che sia presente o la patologia ghiandolare o la positività degli autoanticorpi anti-SS-A/SS-B.

Le domande soggettive (criteri 1 e 2) sono volti a verificare la tipicità dei sintomi oculari e orali per la pSS. Se si sospetta la malattia, è necessario eseguire esami di laboratorio (marker infiammatori, test biochimici sistemici, sierologici ed ematologici) e inviare il paziente a una valutazione oculistica per la secchezza oculare.

Più recentemente, l'American College of Rheumatology (ACR) ha proposto nuovi criteri diagnostici per la pSS, ponendo maggiore enfasi su misure oggettive, eliminando quindi la secchezza oculare e orale dai criteri di classificazione [34]. Tuttavia, non ci sono evidenze cliniche o biologiche a favore di una superiorità dei nuovi criteri ACR rispetto ai consolidati criteri AECG, che rimangono attualmente i più utilizzati sia nella pratica clinica sia nei protocolli di ricerca [35]. Una sintesi comparativa dei due sistemi di classificazione è riportata nella Tabella 2 [35].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

APPROCCIO TERAPEUTICO

I pazienti con sindrome di Sjögren primaria (pSS) dovrebbero essere gestiti da un gruppo multidisciplinare composto almeno da un immunologo clinico o reumatologo, un oculista e un dentista. Attualmente esistono pochi studi clinici approfonditi sul trattamento della pSS, pertanto mancano linee guida ben definite. I trattamenti in uso si dividono in **terapie locali/preventive e terapie sistemiche**.

Terapia locale e preventiva

È fondamentale evitare alcol e fumo e mantenere una corretta igiene orale [36, 37]. La **xeroftalmia** può essere trattata con lacrime artificiali prive di conservanti e pomate oculari lubrificanti. Nei casi più gravi e refrattari, si può usare la **ciclosporina allo 0,05%** [38].

La **xerostomia** può essere gestita tramite **stimolazione gustativa** (ad es. gomme da masticare) e con agenti umidificanti orali.

Terapia sistemica

Il farmaco più utilizzato è la **pilocarpina**, un agonista dei recettori muscarinici che stimola la funzione residua delle ghiandole salivari [39, 40]. La terapia sistemica è indicata nei casi in cui:

1. I sintomi generali (es. artralgia) non siano controllabili con terapia locale o modifiche dello stile di vita;
2. Vi sia coinvolgimento d'organo.

Per i sintomi generali, gli **antinfiammatori non steroidei (FANS)** possono risultare utili. Se i sintomi diventano cronici, si consiglia **idrossiclorochina (HCQ)**, particolarmente efficace sull'artralgia [41, 42], ma **non efficace sulla fatica** [43]. In presenza di coinvolgimento d'organo più severo, si ricorre a **DMARDs** o **glucocorticoidi**.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Il **metotrexato (MTX)**, efficace nell'artrite reumatoide, è usato anche nell'artrite associata a pSS [44].

I **glucocorticoidi** sono indicati nei casi con interessamento cutaneo, polmonare, renale, muscoloscheletrico e/o neurologico [45]. Se i glucocorticoidi risultano inefficaci o non tollerati, o se si desidera ridurre la dose, si possono considerare DMARDs alternativi come **micofenolato mofetile**, **ciclosporina A** o **azatioprina**.

Terapie biologiche

Nei casi resistenti con danno d'organo accertato, si può ricorrere ai **farmaci biologici**, puntando in particolare ai **linfociti B**, dato il loro ruolo nella patogenesi della pSS. **Rituximab**, un anticorpo monoclonale diretto contro CD20, depleta i linfociti B in vari studi si è osservata una riduzione significativa della gravità del coinvolgimento ghiandolare, articolare, renale, neurologico, polmonare ed ematologico in circa il 60% dei pazienti dopo sei mesi [24, 46].

Il trattamento con rituximab aumenta i livelli sierici di **BAFF** (fattore attivante dei linfociti B), che può essere contrastato con **belimumab** (anti-BAFF) per prolungare la deplezione dei B linfociti e l'effetto terapeutico [47].

La **combinazione di rituximab e belimumab** è promettente, poiché depleta sia i linfociti B tissutali che circolanti e riduce uno dei fattori chiave della loro attivazione. Sebbene costosa, questa combinazione potrebbe migliorare l'efficacia del trattamento [26].

Sono inoltre in fase di sperimentazione nuove terapie biologiche anti-B cellula, tra cui:

- **Anti-CD40** (riduce la presentazione dell'antigene da parte dei linfociti B)
- **Anti-recettore BAFF** (blocca l'azione del BAFF)
- **Anti-ICOSL** (inibisce l'attivazione dei linfociti T)
- **Inibitore PI3Kδ** (blocca sviluppo e attivazione dei linfociti B) [48–50].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

2.9 DECORSO E PROGNOSI

La **prognosi dei pazienti con sindrome di Sjögren primaria (pSS)** è influenzata dalla presenza di **manifestazioni sistemiche** e, soprattutto, dal rischio aumentato di **neoplasie linfoproliferative**, in particolare i **linfomi**. Rispetto alla popolazione generale, i pazienti con pSS mostrano una **mortalità più elevata**, con uno **Standardized Mortality Ratio (SMR)** medio pari a **2,86** [51, 52].

Il **linfoma rappresenta la principale causa di morte** nella pSS, con un **SMR specifico per linfoma di 7,89**, evidenziando il ruolo centrale delle **complicanze linfoproliferative** nella prognosi della malattia [49]. Nonostante l'incidenza significativa, la **sopravvivenza a lungo termine** nei pazienti con linfoma associato a pSS è relativamente buona: circa **l'80% sopravvive a 15 anni dalla diagnosi** [52].

Altri fattori prognostici negativi

Oltre al linfoma, la prognosi può essere compromessa da:

- **Vasculiti sistemiche • Insufficienza renale** secondaria a **glomerulonefrite**
- **Infezioni gravi**, spesso correlate all'uso di **terapie immunosoppressive** [52].

Morbilità e qualità della vita

Un elemento prognostico importante, anche se non direttamente correlato alla sopravvivenza, è la **morbilità legata alla fatigue cronica** e alle **manifestazioni sistemiche**, che compromettono significativamente la qualità della vita. Ogni paziente dovrebbe essere valutato singolarmente per identificare segni precoci di complicanze.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Follow-up e valutazioni prognostiche

Poiché i pazienti con **complicanze sistemiche o linfoma** presentano un **rischio di mortalità aumentato**, è fondamentale un **monitoraggio regolare e mirato**. In particolare, devono essere effettuate periodicamente valutazioni di:

- Funzione polmonare • Funzione renale • Stato neurologico

La sorveglianza continua dei **fattori di rischio clinici e biologici** consente una gestione proattiva della malattia, con l'obiettivo di migliorare l'**outcome a lungo termine** nei pazienti affetti da pSS.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

CAPITOLO 3: LA BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI

La biopsia è una procedura chirurgica mirata alla raccolta di un frammento di tessuto o di organo a fini diagnostici. Tale materiale deve essere correttamente conservato, marcato e successivamente esaminato istopatologicamente [1].

Nel caso delle ghiandole salivari, la biopsia viene eseguita per identificare patologie a carico del parenchima, come condizioni infiammatorie o degenerative, oppure patologie sistemiche come l'amiloidosi e la sarcoidosi [2].

Un approccio diagnostico poco invasivo consiste nella **biopsia delle ghiandole salivari minori (MSGB)**, particolarmente indicata nel labbro inferiore, ritenuto il sito di raccolta meno invasivo per ottenere un campione diagnostico adeguato [1].

Per quanto riguarda la sindrome di Sjögren, reperti istopatologici comuni sono rappresentati da cluster di cellule immunitarie mononucleate presenti nei tessuti ghiandolari esocrini e responsabili dell'atrofia ghiandolare tipica di tale condizione patologica [3]. L'importanza di condurre un esame istopatologico delle ghiandole salivari minori per la diagnosi della sindrome di Sjögren è sottolineata dall'inclusione di una biopsia positiva nei criteri diagnostici proposti dall'American-European Consensus Group (AECG) [3].

Oltre alla sindrome di Sjögren, la MSGB si è dimostrata utile anche nella diagnosi dell'amiloidosi, offrendo una valida alternativa alla più invasiva biopsia renale [4,5]. Questo metodo consente infatti una diagnosi più tempestiva, fondamentale in patologie a decorso potenzialmente rapido e fatale [6].

Un'altra modalità di prelievo è rappresentata dalla biopsia chirurgica tradizionale, detta anche "**tecnica aperta**", che può variare in termini di complessità e invasività a seconda delle strutture coinvolte. Trattandosi di un intervento chirurgico vero e proprio, può comportare complicanze locali e sistemiche, tra cui parestesie, emorragie intra- o



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

postoperatorie, dolore, edema, ecchimosi, infezioni della ferita, deiscenza dei punti e formazione di cheloidi [7,8].

L'adozione di accorgimenti anatomici e tecnici può tuttavia contribuire a ridurre il disagio del paziente e a garantire la qualità del campione raccolto per l'analisi microscopica [9].

Questo tipo di biopsia si presta sia a prelievi incisionale che escissionali, interessando le ghiandole salivari maggiori.

In ambito oncologico, invece, trovano impiego tecniche più specifiche come **l'agoaspirato ecoguidato (US-FNAB)** e la **core needle biopsy ecoguidata (US-guidata CNB)**, utili nella valutazione preoperatoria di neoplasie benigne e maligne, come gli adenomi pleomorfi [10].

I principali vantaggi dell'US-FNAB rispetto alla biopsia incisionale sono la maggiore rapidità e facilità di esecuzione, la minore percezione del dolore, l'elevata ripetibilità e una superiore accuratezza diagnostica [34]. Inoltre, trattandosi di una tecnica mininvasiva, ben tollerata e priva di controindicazioni, può essere eseguita anche in gravidanza senza anestesia, in quanto quest'ultima potrebbe compromettere la sensibilità alla palpazione e la precisione del prelievo [36].

la core needle biopsy (CNB) ecoguidata come metodo alternativo per la valutazione preoperatoria delle lesioni salivari, grazie alla sua elevata sensibilità e specificità [42]. Questa tecnica consente il prelievo di frammenti tissutali rappresentativi sia della porzione periferica che di quella centrale della lesione, preservando meglio l'architettura istologica rispetto all'agoaspirato, e permettendo una valutazione più accurata dell'invasione extracapsulare e della classificazione tumorale [43,46].

Tuttavia, la complessità istologica di alcune lesioni salivari può rendere difficile una diagnosi precisa con i soli prelievi preoperatori. In questi casi, le sezioni congelate intraoperatorie (IOFS) rappresentano una risorsa preziosa, consentendo una valutazione



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

istologica immediata durante l'intervento, utile a distinguere lesioni benigne da maligne e a decidere tempestivamente se procedere con una chirurgia più radicale.

La biopsia delle ghiandole salivari, sia maggiori che minori, consiste nella rimozione di una quantità variabile di parenchima ghiandolare coinvolto da processi infiammatori locali o sistemici. Tale procedura può essere eseguita attraverso un approccio chirurgico noto come **biopsia incisionale aperta**, che prevede il prelievo di un frammento della ghiandola. In alternativa, la **biopsia escissionale** comporta la rimozione dell'intera lesione insieme a un margine di tessuto ghiandolare sano circostante [44].

Nel contesto della sindrome di Sjögren (SS), patologia a carattere infiammatorio e immunomediato, la biopsia incisionale assume un ruolo fondamentale per l'analisi istocito-patologica e la conferma diagnostica. Le ghiandole sottomandibolari, in particolare, mostrano alterazioni patognomoniche tipiche della malattia; tuttavia, non sono disponibili tecniche biotiche standardizzate per queste ghiandole, probabilmente a causa della natura troppo invasiva dell'intervento, che richiederebbe anestesia generale [5].

Per quanto riguarda le **ghiandole sottolinguali**, sono state descritte due tecniche di biopsia incisionale:

- **La tecnica di Pennec** prevede un'incisione lineare dal pavimento orale fino alla mucosa gengivale aderente, estesa dal primo premolare inferiore fino all'incisivo laterale. Questa metodica non ha evidenziato complicanze rilevanti, dimostrando una sensibilità diagnostica del 72% e una specificità del 52% [15].
- **La tecnica di Adam** consiste in un'incisione lateralmente al dotto di Wharton, partendo dalla papilla retroincisiva e proseguendo posteriormente per circa un centimetro. Questa procedura può causare un gonfiore transitorio del pavimento orale nel post-operatorio, non sono disponibili dati relativi all'accuratezza diagnostica [20].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Una variante è stata proposta da **Baurmash e Worth**: consiste in una piccola incisione a forma di Y con concavità superiore, posizionata inferiormente al lobo auricolare. Anche in questo caso, mancano dati su sensibilità e specificità della procedura [21].

Le **biopsie parotidiche** sono invece associate raramente a complicanze, tra cui l'alterazione temporanea della sensibilità nell'area preauricolare [50].

Un'altra opzione è rappresentata dalla **biopsia del palato**, eseguibile secondo la tecnica descritta da **Eisenbud**. Essa prevede un'incisione situata circa 1 cm lateralmente alla linea mediana, nei pressi della regione mesiale del secondo molare, in corrispondenza del confine tra palato duro e molle. Il prelievo viene effettuato mediante un punch biotico di circa 5 mm di diametro. Può comportare un rischio di sanguinamento postoperatorio, non sono riportate informazioni relative alla sensibilità e specificità diagnostica della metodica [48].

In conclusione,

- **La MSGB** rappresenta la tecnica chirurgica raccomandata per la diagnosi di sindrome di Sjögren (SS), in quanto è l'unica inclusa nei criteri classificativi ACR/EULAR. **Permette la diagnosi** di patologie infiammatorie e immunomediate del parenchima ghiandolare salivare grazie a sistemi di classificazione istopatologica (Chisholm e Mason, Greenspan e Daniels, Tarpley). **Necessita di standardizzazione**, poiché non esiste ancora un consenso univoco su parametri aggiuntivi (area media di focalizzazione, infiltrazione linfocitaria, grado di organizzazione).
- **L'US-FNAB** è una tecnica rapida, ben tollerata, sicura anche in gravidanza, ma ha **limitata accuratezza nei campioni non neoplastici** e una percentuale di diagnosi indeterminate.
- **La CNB ecoguidata** è una valida alternativa diagnostica alla US-FNAB, poiché consente di ottenere **campioni più rappresentativi**, preserva l'architettura tissutale e presenta un **tasso di errore diagnostico inferiore**.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

- **Gli IOFS** offrono un supporto diagnostico intraoperatorio utile per confermare la **natura della lesione** e la **completezza dell'escissione chirurgica**, con alta sensibilità e specificità.

3.1 EVOLUZIONE STORICA DELLE TECNICHE BIOTICHE

Negli anni sono state sviluppate numerose tecniche per la **biopsia delle ghiandole salivari minori** (MSGB), tutte focalizzate sulle unità ghiandolari localizzate nella mucosa del labbro inferiore. Gli obiettivi principali di tali procedure includono:

- ridurre al minimo il trauma chirurgico;
- effettuare incisioni il più piccole e superficiali possibili per limitare il sanguinamento;
- preservare le terminazioni nervose periferiche;
- minimizzare l'iposensibilità delle superfici labiali (esterne e interne);
- ottenere un campione adeguato di tessuto ghiandolare;
- ridurre le complicanze postoperatorie, in particolare le parestesie a medio e lungo termine [32].

La prima tecnica fu descritta da **Chisholm e Mason** nel 1968. Essi proposero un'incisione ellittica di 3 cm × 1 cm che raggiungeva lo strato muscolare del labbro inferiore [16].

Nel 1975, **Greenspan** suggerì un'incisione lineare di 1,5–2 cm sulla mucosa labiale inferiore, parallela al bordo del vermiglio e lateralmente rispetto alla linea mediana [17].

Successivamente, **Daniels** descrisse una singola incisione orizzontale di 2 cm, sempre parallela al bordo del vermiglio ma centrata tra la linea mediana e l'angolo del labbro inferiore. In questo caso sono disponibili dati sull'efficacia diagnostica, con una **sensibilità dell'82,4%** e una **specificità dell'86,2%** [22, 23].

Nel 1985, **Fox** introdusse l'uso della pinza calazio medio-palpebrale per delimitare l'area d'incisione sul labbro [24].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Nel 1988, **Marx** riprese la tecnica di Greenspan, proponendo però un'incisione di 3 cm × 0,75 cm [25].

Nel 1989, **Delgado e Mosqueda** suggerirono un'incisione longitudinale di 10 mm sulla mucosa labiale, in posizione anteriore rispetto al canino inferiore [49].

Infine, nel 1992, **Richards** descrisse una singola incisione lineare orizzontale di circa 1 cm sul tessuto mucoso labiale.

Nel 2000, **Seoane** ha proposto una tecnica che prevedeva l'utilizzo della **pinza calazio** e un'incisione orizzontale ellittica di **1 cm × 4 mm** [26].

Nel 2001, **Peloro** ha descritto la tecnica denominata "**X-marks**": dopo aver evidenziato le papule delle ghiandole salivari con una penna chirurgica, viene effettuata una prima **incisione superficiale di 1,5–2 mm**, seguita da una seconda incisione **perpendicolare** alla prima [27].

Nello stesso anno, **Guevara-Gutiérrez et al.** hanno introdotto la "**punch biopsy**", utilizzando un **bisturi punch da 4 mm di diametro**, penetrando superficialmente l'epitelio del labbro inferiore tra la linea mediana e la commessura labiale.

Nel 2007, **Teppo e Revonta** hanno descritto una tecnica basata su **microincisioni orizzontali di 2–3 mm**, mediante le quali le ghiandole salivari venivano rimosse delicatamente con **forbici e pinze chirurgiche** [28].

Infine, nel 2020, **Comini et al.** hanno introdotto una tecnica **mininvasiva**, eseguita con un **ago a punta affilata** per estrarre e rimuovere le ghiandole salivari minori, minimizzando l'invasività e il trauma locale. Questa metodica è considerata tra le più raccomandate, **non essendo state riportate complicanze postoperatorie** e possedendo un'**accuratezza diagnostica del 97,6%** [29].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

La revisione della letteratura mette in evidenza l'**elevata eterogeneità** delle tecniche adottate per la MSGB. La maggior parte degli autori propone approcci personalizzati, basati sulla propria esperienza clinica e sperimentale. Tra le tecniche analizzate, quella di **Comini** si distingue per i risultati diagnostici più soddisfacenti nella diagnosi della sindrome di Sjögren (SS).

3.2 IL RUOLO DELLA BIOPSIA NELLA SINDROME DI SJÖGREN

La biopsia delle ghiandole salivari minori (MSGB) è attualmente considerata la tecnica raccomandata ai clinici per l'analisi istopatologica finalizzata alla diagnosi della sindrome di Sjögren (SS), in quanto consente di soddisfare uno dei criteri diagnostici principali introdotti nel 2016 dall'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) [33].

Oltre alla SS, la MSGB permette anche l'identificazione istopatologica di altre patologie infiammatorie o immunoreattive a carico del parenchima ghiandolare salivare, grazie a specifiche scale di valutazione e criteri istomorfologici proposti da Chisholm e Mason, Greenspan e Daniels, e Tarpley.

In particolare, i criteri di Chisholm e Mason (1968) suddividono il coinvolgimento tissutale delle ghiandole salivari in cinque gradi (da 0 a 4), in base alla presenza e all'estensione dell'infiltrato linfocitario peri-ghiandolare [19]. Successivamente, nel 1974, Greenspan e Daniels introdussero il concetto di punteggio di focus (Focus Score, FS), definito come il numero di focolai linfocitari presenti in 4 mm² di tessuto ghiandolare. La presenza di un FS > 1 è indicativa di scialoadenite linfocitaria focale (FLS) [52]. Nello stesso anno, Tarpley propose ulteriori parametri diagnostici, considerando segni di distruzione degli acini e la presenza di fibrosi connettivale periacinare e periduttale [34].

Caratterizzazione immunoistochimica



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

I focus linfocitari sono composti principalmente da **linfociti T CD3+**, che costituiscono la popolazione prevalente nelle fasi iniziali dell'infiltrazione. Questi linfociti si localizzano tipicamente **alla periferia del focus**, e partecipano all'attivazione della risposta autoimmune tramite il rilascio di citochine pro-infiammatorie (es. IFN- γ , IL-17).

Associati a questi, si trovano **linfociti B CD20+**, localizzati soprattutto **nella porzione centrale del focus**, dove possono aggregarsi in strutture simil-germinative, formando talvolta follicoli linfoidi con organizzazione simile a quella dei linfonodi secondari. Questi aggregati sono i precursori dei **centri germinativi ectopici**, osservabili nei casi più severi. La coesistenza di entrambe le popolazioni suggerisce una risposta immunitaria bifasica, con attivazione sequenziale e cooperazione tra compartimenti cellulari.

Un elemento distintivo in molte biopsie patologiche è la presenza di **plasmacellule CD138+**, localizzate sia **tra gli acini residui** sia **in prossimità dei dotti**. Queste cellule derivano dalla differenziazione dei linfociti B attivati e sono responsabili della produzione locale di **autoanticorpi**, come anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, elementi chiave nella diagnosi sierologica della malattia.

Tipologie di plasmacellule

Le plasmacellule possono essere classificate sulla base dell'isotipo di immunoglobuline prodotte:

IgA+: prevalenti nelle ghiandole salivari sane, con funzione protettiva a livello mucoso;

IgG+: spesso associate a processi infiammatori cronici;

IgM+: più rare, presenti talvolta nei primi stadi di risposta immunitaria.

In contesti patologici come la sindrome di Sjögren, si osserva una **espansione oligoclonale** delle plasmacellule IgG+, spesso associata a un **rischio aumentato di linfomagenesi**.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Fibrosi ghiandolare

La **fibrosi** rappresenta un ulteriore elemento distintivo nei quadri patologici delle ghiandole salivari. Essa si manifesta come **deposizione di tessuto connettivo denso** tra gli acini, con progressiva perdita della struttura lobulare. Nei casi avanzati, la fibrosi può sostituire completamente il parenchima ghiandolare, determinando una **ipofunzione ghiandolare irreversibile** con secchezza orale marcata (xerostomia).

Istologicamente, la fibrosi si presenta con **collagene denso e cellule fibroblastiche attivate**, spesso in associazione a **neoangiogenesi e reclutamento di mastociti**. L'intensità della fibrosi può essere valutata con colorazioni speciali (es. Masson Tricromico) ed è correlata negativamente alla funzionalità secretoria della ghiandola.

Implicazioni cliniche e diagnostiche

L'identificazione dei foci linfocitari, la caratterizzazione immunofenotipica delle cellule infiltranti e la valutazione della fibrosi rappresentano elementi chiave nella diagnosi di patologie autoimmuni. L'associazione tra l'istopatologia e i dati sierologici (autoanticorpi, ipergammaglobulinemia, ecc.) permette una stratificazione precisa del rischio clinico e l'adozione di terapie mirate.

Nei casi più gravi, la persistenza di una risposta B-cellulare attivata può evolvere verso la formazione di pseudofollicoli linfoidi con rischio linfoma genico. Per questo motivo, la biopsia delle ghiandole salivari rappresenta non solo uno strumento diagnostico, ma anche un mezzo prognostico di fondamentale importanza.

la presenza di **foci linfocitari, cluster di linfociti T CD3+ e B CD20+, plasmacellule CD138+, formazioni follicolari ectopiche e fibrosi** costituisce il substrato istopatologico delle malattie autoimmuni croniche, come la sindrome di Sjögren. L'integrazione dell'analisi morfologica con l'immunoistochimica permette una valutazione precisa del grado di



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

coinvolgimento ghiandolare e rappresenta un criterio chiave nella diagnosi definitiva e nella stratificazione del rischio clinico.

3.3 MSGB: TECNICA CHIRURGICA (51)

La tecnica chirurgica prevede l'infiltrazione locale dell'anestetico nella mucosa geniena, seguita da un'incisione longitudinale di circa 1,5–2 cm in corrispondenza della mucosa della parete laterale della cavità orale, generalmente in posizione paramolare o premolare, in un'area priva di dotti salivari principali. Dopo aver inciso la mucosa, si procede con la delicata dissezione del connettivo sottostante fino a individuare i lobuli ghiandolari, visibili come piccoli aggregati giallastri. A questo punto, la pinza "S" (Fig.1) per biopsia viene applicata con la sua estremità fenestrata rivolta verso i lobuli, che vengono così delicatamente erniati nella finestra attiva. La lama convessa opposta esercita una pressione controllata per mantenere il tessuto in posizione durante la resezione. Il chirurgo asporta uno o più lobuli salivari, evitando manovre traumatiche che possano compromettere l'integrità del campione tissutale.

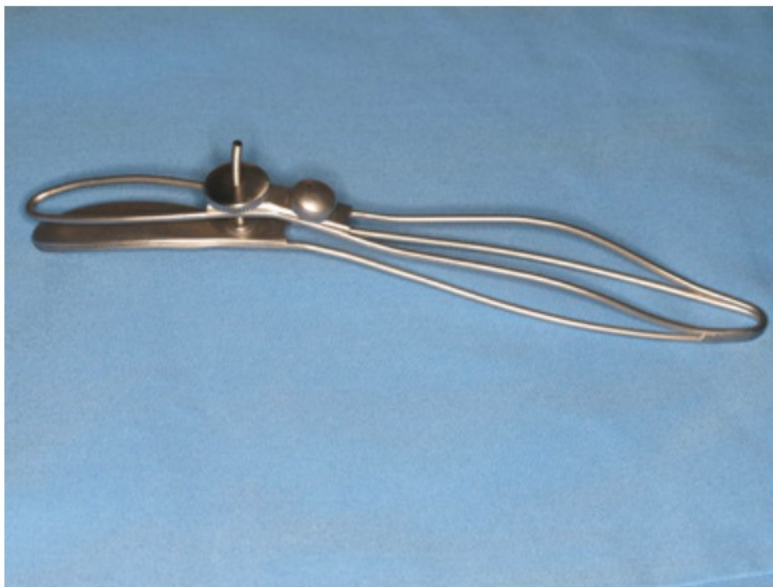


Fig. 1. "S" forceps.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Una volta completata l'asportazione, si procede con l'emostasi e la sutura del sito chirurgico mediante punti singoli in seta 4/0. Il campione viene immediatamente fissato in formalina al 10% per la successiva valutazione istopatologica, durante la quale verrà classificato secondo i principali sistemi istologici validati. La tecnica descritta consente di ottenere campioni adeguati nella maggior parte dei casi, con basso rischio di complicanze e buona tollerabilità da parte del paziente.

Tecnica chirurgica

Il sito ottimale per la biopsia è situato nella parte interna del labbro inferiore, una zona ricca di ghiandole salivari minori. È importante evitare la linea mediana, poiché presenta una minore densità ghiandolare (Fig. 2). L'anestesia locale può essere ottenuta tramite infiltrazione perilesionale o mediante blocco del nervo mentoniero, a seconda della preferenza clinica e della sensibilità del paziente.



Fig. 2. Pinza "S" in uso.

Una volta raggiunta un'adeguata anestesia, il labbro inferiore viene stabilizzato con la pinza a "S". Il design della pinza consente ai lobuli ghiandolari di protrudere attraverso la finestra fenestrata, rendendoli visibili e accessibili per l'escissione. Si procede quindi con un'incisione orizzontale, lunga circa 1–1,5 cm e posta lateralmente rispetto alla linea mediana. I margini della ferita vengono delicatamente divaricati con dissezione smussa.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Durante questa fase, la pressione esercitata dalla lama convessa non fenestrata della pinza favorisce l'erniazione dei lobuli ghiandolari, che affiorano attraverso la breccia chirurgica (Fig. 3). Da cinque a sette lobuli possono essere prelevati con cura utilizzando una pinza di Adson non dentata. I campioni devono essere immediatamente immersi in una soluzione fissativa (come formalina al 10%) in un volume almeno dieci volte superiore a quello del tessuto, per garantire una conservazione ottimale.

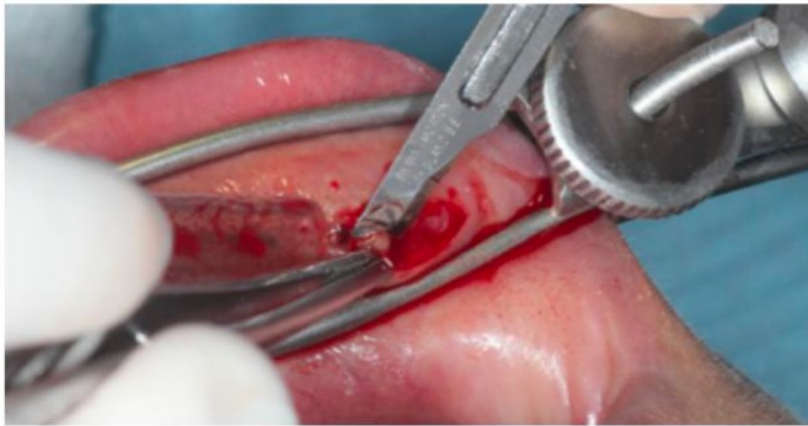


Fig. 3. Asportazione di una ghiandola salivare minore.

Infine, la ferita viene suturata con punti singoli staccati, preferibilmente in seta 4/0. Si raccomanda l'uso di sistemi di ingrandimento, come lenti chirurgiche o microscopi operatori, per facilitare l'identificazione e la preservazione di strutture anatomiche superficiali quali piccoli vasi sanguigni o rami nervosi. Ciò contribuisce a minimizzare il rischio di complicanze postoperatorie e migliora l'accuratezza della procedura.

Osservazioni sulla tecnica

La tecnica descritta, in combinazione con l'uso della pinza a "S", costituisce un miglioramento significativo rispetto ai metodi precedentemente utilizzati, come la pinza per calazio.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Il design della pinza a "S" facilita un migliore accesso e posizionamento del labbro inferiore, migliorando notevolmente le condizioni ergonomiche per l'assistente. Questo approccio ottimizza l'identificazione delle aree del labbro con ghiandole salivari minori più superficiali, rendendo l'intervento chirurgico più mirato ed efficace. Inoltre, la tecnica consente un controllo superiore del sanguinamento durante la procedura, migliorando la visibilità di vasi sanguigni e terminazioni nervose, riducendo il rischio di danni accidentali e complicazioni postoperatorie.

L'utilizzo della pinza a "S" riduce anche i tempi chirurgici, poiché il processo di prelievo è più rapido e meno traumatico. Inoltre, l'accuratezza della biopsia è garantita dalla capacità di ottenere lobuli non artefatti, fondamentali per un'analisi patologica affidabile e precisa (Fig. 4). Grazie a questi vantaggi, la MSGB si conferma come una tecnica ottimale per la diagnosi di patologie salivari e sistemiche, come la SS.

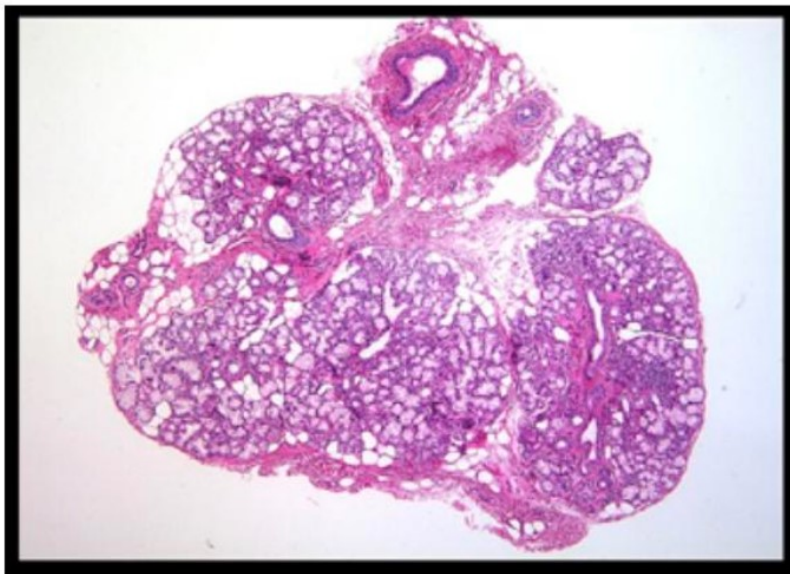


Fig. 4. Ghiandola salivare minore (H&E x 10).

Questa pinza stabilizza i tessuti delle labbra, evita eccessivi sanguinamenti intraoperatori, consente una migliore visibilità del campo chirurgico, consente una migliore selezione dei campioni di tessuto per l'analisi patologica e ha il potenziale di ridurre al minimo la morbidità correlata alle lesioni nervose iatrogene.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

CAPITOLO 4: PARAMETRI EMATOCHIMICI

4.1 ANALISI EMOCROMOCITOMETRICA

L'emocromo rappresenta un esame di routine indispensabile nella valutazione dei pazienti con sospetta malattia sistemica autoimmune, come la **sindrome di Sjögren**. I seguenti parametri possono fornire informazioni sulla possibile evoluzione ematologica del quadro clinico, sullo stato infiammatorio e sull'eventuale citopenia.

Eritroblasti

Gli eritroblasti (NRBC, Nucleated Red Blood Cells) sono precursori nucleati degli eritrociti. In condizioni fisiologiche sono assenti nel sangue periferico adulto. La loro presenza, espressa in percentuale (%) o in valore assoluto (#), indica il rilascio prematuro di cellule immature dal midollo osseo, generalmente in risposta a uno stress ematopoietico.

La comparsa di NRBC nel sangue periferico è **patologica** e può essere secondaria a situazioni come **anemia grave, emolisi, insufficienza midollare, infiltrazione neoplastica**, o stress ipossico [17].

Nella sindrome di Sjögren, l'identificazione di eritroblasti nel sangue periferico è rara, ma la loro presenza deve suggerire un approfondimento ematologico, soprattutto per **escludere evoluzione mielodisplastica o linfoproliferativa** [18].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Eritrociti

Il numero degli eritrociti (globuli rossi) indica la capacità del midollo osseo di produrre cellule mature responsabili del trasporto dell'ossigeno. I valori normali si aggirano attorno a 4,2–5,4 milioni/mm³ per le donne e 4,7–6,1 milioni/mm³ per gli uomini. Nella sindrome di Sjögren, è possibile riscontrare **anemia normocitica normocromica**, legata a infiammazione cronica (anemia da malattia cronica), ma anche quadri di **anemia emolitica autoimmune** nei casi più severi o in associazione con altre patologie autoimmuni sistemiche [16].

Ematocrito

L'ematocrito (HCT) rappresenta la percentuale del volume del sangue occupata dai globuli rossi. È uno dei parametri dell'emocromo che riflette indirettamente il livello di emoglobina e la capacità del sangue di trasportare ossigeno [5]. I valori normali variano in base all'età, al sesso e ad alcune condizioni fisiologiche, ma generalmente si attestano intorno al 42-52% nei maschi e 37-47% nelle femmine.

Un ematocrito basso può indicare anemia, emorragia, carenza di ferro o malattie croniche, mentre un valore elevato può essere associato a policitemia, disidratazione o condizioni ipossiche croniche.

Nella sindrome di Sjögren, l'ematocrito può essere ridotto a causa di anemia normocitica normocromica secondaria a processi infiammatori cronici [2]. L'infiammazione sistemica cronica tipica della sindrome può infatti alterare l'eritropoiesi, condurre a un sequestro del ferro e ridurre la sopravvivenza dei globuli rossi [3]. Inoltre, l'eventuale coinvolgimento renale può portare a una ridotta produzione di eritropoietina, aggravando il quadro anemico.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Mcv (volume corpuscolare medio)

Il MCV misura il volume medio dei globuli rossi e si esprime in femtolitri (fL). È utile per classificare le anemie: microcitiche (MCV basso), normocitiche (MCV normale) o macrocitiche (MCV elevato). I valori normali sono compresi tra 80 e 100 fL [6]

Nel contesto della sindrome di Sjögren, il MCV può essere normale o lievemente aumentato, soprattutto se presente una componente anemica dovuta a carenza di vitamina B12 o folati, spesso secondaria a malassorbimento intestinale o associazione con altre patologie autoimmuni come la tiroidite di Hashimoto [2].

Mch (Hb Corpuscolare Media)

La MCH rappresenta la quantità media di emoglobina contenuta in ciascun eritrocita, espressa in picogrammi (pg). Valori normali oscillano tra 27 e 33 pg. Questo parametro è utile per identificare alterazioni qualitative dei globuli rossi: MCH bassa si osserva in anemie ipocromiche, mentre un aumento è tipico delle forme macrocitiche.

Nel caso della sindrome di Sjögren, la MCH può risultare normale o ridotta in caso di anemia infiammatoria, con una produzione eritrocitaria alterata da citochine proinfiammatorie [1].

Mchc (Concentrazione Corpuscolare Media di Emoglobina)

La MCHC misura la concentrazione media di emoglobina all'interno dei globuli rossi e si esprime in g/dL. I valori normali sono di circa 32-36 g/dL. È utile per distinguere tra le varie tipologie di anemie.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Nella sindrome di Sjögren può essere normale, ma una MCHC bassa può indicare una concomitante carenza marziale dovuta a scarso assorbimento intestinale o a perdita cronica di sangue. Valori elevati sono rari e possono indicare sferocitosi [6].

Rdw-sd (Indice di Distribuzione Eritrocitaria - Deviazione Standard)

L'RDW-SD rappresenta la deviazione standard della distribuzione del volume degli eritrociti ed è un indicatore della variazione delle dimensioni dei globuli rossi (anisocitosi). Valori aumentati suggeriscono la presenza di una popolazione eterogenea di eritrociti, spesso presente nelle anemie da carenza di ferro o combinazioni di anemie [5]. Nei pazienti con sindrome di Sjögren, l'RDW-SD può essere aumentato in presenza di un'anemia mista, con componenti carenziali o infiammatorie. La sua valutazione combinata con MCV e MCH può aiutare a comprendere meglio la causa dell'anemia [2].

Rdw-cv (Coefficiente di Variazione della Distribuzione Eritrocitaria)

L'RDW-CV rappresenta una misura percentuale della variazione del volume eritrocitario. Valori normali vanno da 11% a 15%. È anch'esso indice di anisocitosi.

Un RDW-CV aumentato nella sindrome di Sjögren può indicare una variazione significativa del volume eritrocitario dovuta a processi infiammatori cronici, disordini nutrizionali o stati carenziali. È un parametro utile nella diagnosi differenziale tra anemie da carenza e anemie secondarie a infiammazione cronica [1].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Piastrine

Le piastrine o trombociti sono elementi corpuscolati del sangue coinvolti nella coagulazione. Il numero normale di piastrine varia tra 150.000 e 400.000 per μL . Alterazioni del numero piastrinico possono riflettere condizioni infiammatorie, autoimmuni, infettive o neoplastiche [4].

Nella sindrome di Sjögren, è possibile riscontrare una piastrinopenia lieve-moderata, spesso di natura autoimmune. Anticorpi anti-piastrine e meccanismi immunomediati possono contribuire alla distruzione periferica delle piastrine [2].

Mpv (volume piastrinico medio)

L'MPV indica il volume medio delle piastrine e fornisce informazioni sulla loro funzionalità e maturazione. Valori normali si attestano tra 7 e 11 fL. Piastrine più grandi sono solitamente più giovani e metabolicamente attive.

Un MPV aumentato può indicare una maggiore produzione di piastrine in risposta alla distruzione periferica, come accade in condizioni autoimmuni, inclusa la sindrome di Sjögren. Un valore ridotto può suggerire una compromissione midollare [4].

Pdw (indice di distribuzione dei volumi piastrinici)

Il PDW misura la variabilità del volume piastrinico. Valori alti indicano una maggiore eterogeneità nella dimensione delle piastrine, potenzialmente legata a una produzione anomala o a una risposta rigenerativa.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Nel contesto della sindrome di Sjögren, un PDW aumentato può associarsi a un'attivazione piastrinica disomogenea o a processi infiammatori sistemici che influenzano la megacariocitopoiesi [2].

P-lcr (platelet large cell ratio)

Il P-LCR rappresenta la percentuale di piastrine di grandi dimensioni. Un valore elevato può indicare un'aumentata produzione midollare, come avviene in caso di distruzione periferica. Valori normali sono tra 15% e 35% [6].

In pazienti con sindrome di Sjögren, un P-LCR aumentato può suggerire una risposta compensatoria a una trombocitopenia autoimmune, in linea con i meccanismi di attivazione piastrinica evidenziati in malattie autoimmuni [3].

Pct (Piastrinocrito)

Il PCT rappresenta il volume totale occupato dalle piastrine nel sangue, simile all'ematocrito per i globuli rossi. Valori normali si aggirano tra 0,2% e 0,5%.

È utile per stimare la massa totale piastrinica. Un PCT basso nella sindrome di Sjögren può indicare trombocitopenia, mentre un valore normale con MPV e PDW elevati può riflettere un'attivazione piastrinica compensatoria [1].

Leucociti

I leucociti (globuli bianchi) sono elementi chiave della risposta immunitaria. I valori di riferimento normali variano tra 4.000 e 10.000/mm³.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Nei pazienti affetti da sindrome di Sjögren, possono verificarsi lievi leucopenie, più frequentemente dovute a linfocitopenia o neutropenia immuno-mediata [14]. In alcuni casi, la leucopenia può riflettere un coinvolgimento midollare o l'effetto di trattamenti immunosoppressivi, ma anche costituire un segnale d'allarme precoce per un rischio linfoproliferativo [15].

Formula leucocitaria

La formula leucocitaria analizza la percentuale e il numero assoluto dei diversi tipi di globuli bianchi presenti nel sangue periferico. Essa fornisce importanti indicazioni sullo stato immunitario e infiammatorio del paziente.

Neutrofili

I neutrofili rappresentano la prima linea di difesa contro le infezioni batteriche. I valori normali percentuali variano tra il 40% e il 75%, mentre il numero assoluto si colloca tra

1.800 e 7.500/mm³.

Un aumento dei neutrofili (neutrofilia) è spesso indice di infezioni acute o stati infiammatori sistemici, mentre una loro diminuzione (neutropenia) può essere osservata in contesti di immunosoppressione o malattie autoimmuni.

Nella sindrome di Sjögren, può talvolta riscontrarsi una neutropenia lieve, legata a meccanismi autoimmuni o a farmaci immunosoppressori eventualmente utilizzati [7].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Linfociti

I linfociti svolgono un ruolo chiave nell'immunità adattativa. La percentuale normale è compresa tra il 20% e il 45%, con valori assoluti tra 1.000 e 4.000/mm³. Nella sindrome di Sjögren, l'alterazione della quota linfocitaria è di grande rilievo. Un aumento relativo dei linfociti (%), anche in assenza di linfocitosi assoluta, può essere un segno indiretto di attivazione immunitaria cronica, specie se si accompagna a una riduzione dei neutrofili.

La linfocitosi può riflettere l'attività autoimmune sistemica e il reclutamento dei linfociti T e B nella ghiandola salivare e in altri tessuti bersaglio, con predominanza dei linfociti T CD3+ e B CD20+ [8]. In particolare, la persistenza di una linfocitosi può suggerire un'attivazione cronica del sistema immunitario ed è stata associata a un maggiore rischio di evoluzione linfoproliferativa [9].

Inoltre, nei pazienti con sindrome di Sjögren, uno studio attento della conta linfocitaria è fondamentale nel monitoraggio di complicanze come la **linfocitosi persistente**, che può anticipare la comparsa di linfomi, soprattutto del tipo MALT [10].

Monociti

I monociti costituiscono normalmente il 2%–10% dei leucociti, con valori assoluti tra 200 e 800/mm³. Sono precursori dei macrofagi e partecipano alla risposta infiammatoria cronica.

Nella sindrome di Sjögren, i monociti non mostrano solitamente alterazioni marcate, ma possono aumentare lievemente in caso di infiammazione sistemica persistente [11].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Eosinofili

Gli eosinofili rappresentano meno del 6% dei globuli bianchi e il numero assoluto è generalmente inferiore a $500/\text{mm}^3$. Sono coinvolti nelle risposte allergiche e nella difesa contro parassiti.

In corso di sindrome di Sjögren, l'eosinofilia è rara, ma può presentarsi in concomitanza con altre condizioni autoimmuni o con reazioni avverse a farmaci [12].

Basofili

I basofili sono i leucociti meno numerosi, rappresentando meno dell'1% della popolazione totale. Il numero assoluto è tipicamente inferiore a $100/\text{mm}^3$. Alterazioni significative dei basofili sono rare nella sindrome di Sjögren e solitamente non hanno rilevanza clinica diretta, se non in quadri allergici associati [13].

4.2 ELETTROFORESI DELLE PROTEINE SIERICHE

L'elettroforesi delle proteine sieriche consente di valutare la distribuzione delle principali frazioni proteiche plasmatiche. In pazienti con sindrome di Sjögren, questa indagine riveste un ruolo importante per l'identificazione di **iper- o ipo-gammaglobulinemia**, possibile **discrasia monoclonale** o stati infiammatori cronici.

Albumina

L'albumina è la principale proteina plasmatica, normalmente rappresenta circa il 55-65% delle proteine sieriche totali. Una **riduzione dell'albumina** può riflettere uno stato infiammatorio cronico o una perdita proteica renale associata a **glomerulonefrite** autoimmune [19].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Alfa 1 e Afa 2

Queste frazioni includono proteine di fase acuta come l'alfa-1-antitripsina e l'aptoglobina. Un lieve aumento può essere osservato in presenza di infiammazione sistemica, mentre una lieve riduzione può comparire in sindromi autoimmuni avanzate [20].

Beta 2

Include transferrina e complemento C3. La frazione può aumentare in corso di attivazione del complemento, un meccanismo immunologico ben descritto nella sindrome di Sjögren con manifestazioni sistemiche [21].

Gamma

La frazione gamma comprende le **immunoglobuline**. Un **aumento diffuso policlonale** è molto frequente nella sindrome di Sjögren, e riflette l'attivazione cronica dei linfociti B [22]. In alcuni casi può comparire una **banda monoclonale**, suggestiva di gammapatia monoclonale di significato incerto (MGUS) o di linfoma MALT, complicanza rara ma ben documentata [23].

4.3 VALUTAZIONE DELLA COAGULAZIONE

Nella sindrome di Sjögren, i test di coagulazione sono generalmente normali, ma è essenziale monitorarli in pazienti con **comorbidità vascolari**, in terapia con **anticoagulanti**, o in **presenza di anticorpi antifosfolipidi** (in particolare in contesto di sindrome di Sjögren secondaria a LES o in forme sovrapposte).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

PT (Tempo di Protrombina) e INR

Il PT valuta la via estrinseca della coagulazione e l'INR ne consente la standardizzazione. In pazienti non trattati con anticoagulanti, valori allungati devono far sospettare un coinvolgimento epatico autoimmune o una sindrome da anticorpi antifosfolipidi, meno frequentemente associata a Sjögren [24].

PTT (Tempo di tromboplastina parziale) e PTT Ratio

Il PTT misura la via intrinseca della coagulazione. Può essere prolungato in presenza di anticoagulanti circolanti o anticorpi anti-fosfolipidi, i quali in alcuni casi sono presenti anche nella sindrome di Sjögren. Un PTT isolatamente prolungato in un paziente asintomatico può quindi richiedere ulteriori indagini [25].

4.4 DOSAGGIO DELL'ACIDO URICO

L'acido urico rappresenta il prodotto finale del catabolismo delle purine nell'uomo. A differenza della maggior parte dei mammiferi, l'essere umano è privo dell'enzima uricasi, il quale catalizza l'ossidazione dell'acido urico in allantoina, un composto più solubile. Tale assenza determina la relativa **bassa solubilità dell'acido urico** e la sua maggiore tendenza a cristallizzare. I valori fisiologici di acido urico nel siero si collocano generalmente tra 3,5 e 7,2 mg/dL nei maschi e tra 2,6 e 6,0 mg/dL nelle femmine [26]. Il metabolismo dell'acido urico si realizza prevalentemente a livello epatico, dove le purine derivanti dal turnover endogeno o dall'alimentazione vengono degradate tramite enzimi chiave come la **xantina ossidasi**, responsabile della conversione dell'ipoxantina prima in xantina e poi in acido urico. Circa il 70% dell'acido urico è escreto a livello renale, mentre il rimanente 30% viene eliminato per via intestinale [27].

L'**omeostasi dell'acido urico** dipende da un bilancio dinamico tra produzione ed escrezione. Un aumento dei livelli sierici, ovvero **iperuricemia** (definita per valori >6,8



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

mg/dL), può rimanere asintomatico oppure evolvere in manifestazioni cliniche come la **gotta**, legata alla deposizione articolare di cristalli di urato monosodico [28]. Inoltre, l'iperuricemia è frequentemente correlata a patologie croniche come **ipertensione arteriosa, nefropatia, sindrome metabolica e malattie cardiovascolari** [29].

Nonostante il potenziale pro-infiammatorio, recenti dati indicano che l'acido urico, in specifici contesti, possa agire come **antiossidante endogeno**, contribuendo alla neutralizzazione dei radicali liberi, soprattutto nel compartimento extracellulare [30].

Acido urico e sindrome di Sjögren

Studi presenti in letteratura indicano che in alcuni pazienti con **fenotipo sistemico e coinvolgimento renale**, in particolare **tubulointerstiziale**, possono manifestarsi alterazioni dell'escrezione urinaria di acido urico [31]. Inoltre, l'attivazione infiammatoria cronica, tipica della sindrome, può modulare indirettamente il metabolismo purinico, anche attraverso l'effetto delle **citochine pro-infiammatorie** su enzimi come la xantina ossidasi [32].

Alcune osservazioni indicano inoltre che livelli **più bassi di acido urico** possono associarsi ad un **profilo antiossidante ridotto**, con possibile impatto sulla vulnerabilità al danno ossidativo ghiandolare, implicato nella patogenesi della sindrome di Sjögren. Tuttavia, la **relazione causale diretta tra acido urico e attività di malattia** resta ancora oggetto di studio [33].

4.5 VALORI GLICEMICI

La glicemia, ovvero la concentrazione di glucosio nel sangue, rappresenta un parametro centrale per il mantenimento dell'**omeostasi energetica** dell'organismo. In condizioni fisiologiche, i valori glicemici a digiuno si collocano generalmente tra 70 e 99 mg/dL.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Valori compresi tra 100 e 125 mg/dL indicano una condizione di **prediabete**, mentre una glicemia ≥ 126 mg/dL, se confermata, è indicativa di **diabete mellito** [34].

Il **glucosio** costituisce il principale substrato energetico per i tessuti ad alta richiesta metabolica, in particolare per il sistema nervoso centrale. Il mantenimento della glicemia entro range fisiologici è garantito da un equilibrio ormonale che coinvolge principalmente **insulina** e **glucagone**, prodotti rispettivamente dalle cellule β e α delle isole di Langerhans pancreatiche. L'insulina stimola l'ingresso del glucosio nelle cellule, la sintesi di glicogeno a livello epatico e muscolare, e inibisce la gluconeogenesi. Il glucagone, invece, risponde all'ipoglicemia attivando glicogenolisi e gluconeogenesi epatica [35].

Oltre a questi due ormoni principali, altri mediatori endocrini contribuiscono alla regolazione della glicemia, tra cui **adrenalina**, **cortisolo** e **ormone della crescita**, i quali diventano particolarmente rilevanti in condizioni di stress metabolico o digiuno prolungato [36].

Disfunzioni nella regolazione glicemica possono condurre a **iperglicemia cronica**, caratteristica del diabete mellito, patologia sistemica con elevata prevalenza globale, associata a complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovascolari (infarto miocardico, ictus) [37]. L'**ipoglicemia**, definita da valori glicemici inferiori a 70 mg/dL, rappresenta invece un rischio acuto, soprattutto nei pazienti diabetici trattati con insulina, e può provocare sintomi neuroglicopenici fino al coma, se non trattata adeguatamente [38].

Glicemia e sindrome di Sjögren

Numerose evidenze indicano che la **sindrome di Sjögren** può associarsi ad alterazioni metaboliche, tra cui disordini del metabolismo glucidico. In particolare, si è osservato che i pazienti affetti possono presentare un rischio aumentato di sviluppare **insulinoresistenza** e **prediabete**, verosimilmente secondario a uno stato infiammatorio cronico sistemico sostenuto da citochine pro-infiammatorie come TNF- α e IL-6 [39].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Inoltre, l'uso prolungato di corticosteroidi nella gestione di alcune manifestazioni sistemiche della sindrome può contribuire allo sviluppo di **iperglicemia iatrogena**, rendendo necessario il monitoraggio periodico della glicemia in questi pazienti [40]. Alcuni studi hanno evidenziato che le alterazioni metaboliche glucidiche potrebbero essere **più frequenti nei sottogruppi di pazienti con coinvolgimento sistemico**, rispetto a quelli con manifestazioni prevalentemente ghiandolari [41].

L'interazione tra **attività infiammatoria sistemica e metabolismo glucidico** rappresenta un'area di crescente interesse nella ricerca clinica, aprendo prospettive su approcci terapeutici integrati in grado di migliorare sia il profilo metabolico che l'attività di malattia.

4.6 EMOGLOBINA GLICATA (HBA1C)

L'emoglobina glicata (HbA1c) rappresenta una frazione dell'emoglobina legata in modo irreversibile a molecole di glucosio, attraverso un processo non enzimatico di glicazione. Questo parametro riflette l'andamento medio della glicemia negli ultimi 2-3 mesi, in funzione della durata di vita dei globuli rossi, ed è pertanto considerato uno degli indicatori più affidabili per il monitoraggio a lungo termine del controllo glicemico nei pazienti diabetici.

La misurazione dell'HbA1c ha assunto nel tempo un ruolo sempre più centrale nella gestione del diabete mellito. Le attuali linee guida dell'**American Diabetes Association (ADA)** e dell'**Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)** riconoscono un valore di HbA1c $\geq 6,5\%$ come criterio diagnostico per il diabete, mentre valori tra 5,7% e 6,4% sono indicativi di prediabete. I valori raccomandati per i pazienti con diabete, al fine di



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

ridurre il rischio di complicanze, si collocano generalmente al di sotto del 7%, sebbene tali target possano essere adattati in base a età, comorbidità e rischio di ipoglicemia.

Oltre al suo impiego diagnostico, l'HbA1c è uno strumento prezioso nel follow-up terapeutico, in quanto non soggetto alle variazioni giornaliere della glicemia e meno influenzato da fattori acuti come stress o malattie intercorrenti. Tuttavia, è importante tenere conto dei limiti di questo parametro: condizioni che alterano la durata della vita dei globuli rossi, come anemie emolitiche, emoglobinopatie o emorragie, possono falsare il valore dell'HbA1c [42].

L'uso integrato dell'HbA1c con i valori glicemici capillari o con il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) consente un controllo più accurato e personalizzato della patologia diabetica, migliorando l'aderenza terapeutica e la qualità di vita del paziente [43]. Inoltre, valori elevati di HbA1c sono associati a un aumento del rischio di complicanze microvascolari e macrovascolari, rendendo questo parametro anche un predittore prognostico utile nella stratificazione del rischio [44].

Il monitoraggio dell'HbA1c nei pazienti con Sjögren può rivelarsi utile per intercettare precocemente anomalie metaboliche associate, soprattutto nei soggetti in trattamento con immunosoppressori o glucocorticoidi [46].

Oltre al suo impiego diagnostico, l'HbA1c costituisce uno strumento fondamentale per il follow-up terapeutico, poiché non risente delle fluttuazioni giornaliere della glicemia ed è meno influenzato da fattori acuti come stress o infezioni intercorrenti [47]. Tuttavia, nel contesto della sindrome di Sjögren è necessario valutare con attenzione i possibili limiti del parametro: alterazioni ematologiche frequenti nei pazienti con patologie autoimmuni sistemiche (es. anemia normocitica o emolitica secondaria) possono influenzarne l'accuratezza [48].

L'integrazione dell'HbA1c con il monitoraggio glicemico continuo (CGM) o con la misurazione dei valori glicemici capillari permette una gestione personalizzata non solo



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

del diabete conclamato, ma anche di condizioni prediabetiche potenzialmente latenti nei pazienti con sindrome di Sjögren [[49]]. Inoltre, valori persistentemente elevati di HbA1c sono associati a un aumento del rischio cardiovascolare e di complicanze microvascolari, aspetti rilevanti anche nella Sjögren, dove il rischio di eventi aterotrombotici risulta aumentato rispetto alla popolazione generale [50].

4.7 COLESTEROLEMIA LDL

Il colesterolo low-density lipoprotein (LDL) rappresenta una delle principali lipoproteine plasmatiche coinvolte nel trasporto del colesterolo dal fegato ai tessuti periferici. LDL svolge un ruolo chiave nella fisiopatologia dell'aterosclerosi: la sua ossidazione e successiva infiltrazione nella parete endoteliale costituiscono l'evento iniziale nello sviluppo della placca aterosclerotica [51].

L'LDL è prodotto nel fegato e nel sangue a partire dalle very-low-density lipoproteins (VLDL), attraverso l'azione della lipoprotein lipasi. La concentrazione plasmatica di LDL è regolata principalmente dall'attività dei recettori LDL epatici, che mediano la rimozione delle particelle dal circolo ematico [52]. In condizioni genetiche come l'ipercolesterolemia familiare, la ridotta funzionalità di tali recettori porta a una marcata elevazione del colesterolo LDL e a un rischio cardiovascolare aumentato anche in giovane età [53].

Le linee guida europee e statunitensi raccomandano valori di LDL <100 mg/dL nei soggetti a rischio intermedio, e <70 mg/dL nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (ad esempio con pregresso infarto, ictus o diabete mellito). Per i pazienti a rischio molto elevato, come quelli con malattia cardiovascolare documentata e comorbidità multiple, il target è <55 mg/dL [54].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Nel contesto della sindrome di Sjögren, una malattia autoimmune sistemica a componente infiammatoria cronica, il profilo lipidico può essere alterato anche in assenza di diabete o altre patologie metaboliche concomitanti. L'infiammazione sistemica cronica, sostenuta da citochine proinfiammatorie (come IL-6, TNF- α e IFN- γ), è nota per indurre una dislipidemia infiammatoria caratterizzata da livelli elevati di LDL ossidato, aumento di lipoproteine a bassa densità, e riduzione delle HDL [55].

Tali alterazioni contribuiscono al rischio cardiovascolare aumentato osservato nei pazienti con sindrome di Sjögren, anche in fase preclinica o in assenza di sintomi conclamati. Studi epidemiologici hanno infatti confermato un'incidenza superiore di eventi cardiovascolari, in particolare coronaropatie e ictus ischemici, nei pazienti con Sjögren rispetto alla popolazione generale [56].

La terapia ipolipemizzante, principalmente con statine, si è dimostrata efficace non solo nella riduzione dei livelli di LDL, ma anche nella modulazione dell'infiammazione sistemica, con un effetto pleiotropico potenzialmente utile nei pazienti con patologie autoimmuni [57]. Altri farmaci, come gli inibitori di PCSK9 e l'Ezetimibe, rappresentano valide alternative o terapie aggiuntive per il raggiungimento dei target lipidici raccomandati, soprattutto nei casi refrattari o ad alto rischio cardiovascolare [58].

La valutazione del colesterolo LDL è pertanto uno strumento essenziale nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari anche nei pazienti affetti da sindrome di Sjögren. La sua inclusione nei calcolatori di rischio cardiovascolare, come SCORE2 o ASCVD Risk Calculator, dovrebbe tener conto anche dell'infiammazione cronica sistemica come fattore di rischio indipendente [59].

4.8 TRIGLICERIDEMIA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

I trigliceridi rappresentano la principale forma di deposito dei grassi nell'organismo, costituiti da una molecola di glicerolo esterificata con tre acidi grassi. Nel circolo ematico, si trovano principalmente sotto forma di chilomicroni (in fase post-prandiale) e lipoproteine a bassissima densità (VLDL), sintetizzate dal fegato. La trigliceridemia, ossia la concentrazione plasmatica dei trigliceridi, è un parametro chiave nella valutazione del rischio metabolico e cardiovascolare [42].

In condizioni fisiologiche, i livelli plasmatici di trigliceridi variano in base a molteplici fattori: tipo di alimentazione (specialmente ricca in zuccheri semplici e grassi saturi), consumo di alcol, livello di attività fisica, e sensibilità insulinica. L'ipertrigliceridemia si associa frequentemente a obesità, diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica e insulino-resistenza [43].

Secondo le principali linee guida, i valori normali di trigliceridi a digiuno sono inferiori a 150 mg/dL. Valori tra 150 e 199 mg/dL sono considerati borderline, mentre livelli ≥ 200 mg/dL identificano una ipertrigliceridemia moderata o severa. Livelli ≥ 500 mg/dL rappresentano un importante fattore di rischio per pancreatite acuta e complicanze cardiovascolari [56].

A livello cardiovascolare, l'elevata trigliceridemia è riconosciuta come un fattore di rischio indipendente per aterosclerosi e malattia coronarica, sebbene con minore impatto rispetto all'ipercolesterolemia LDL. Tuttavia, l'ipertrigliceridemia si associa spesso a un'aumentata presenza di LDL e a una riduzione delle HDL, configurando un profilo lipidico pro-aterogeno più complesso [57].

In soggetti con **sindrome di Sjögren**, sebbene la dislipidemia non sia un criterio diagnostico, diversi studi hanno evidenziato un'aumentata prevalenza di alterazioni lipidiche, incluse **trigliceridemia elevata e ridotti livelli di HDL**. L'infiammazione sistemica cronica e lo stress ossidativo, tipici di questa patologia autoimmune,



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

promuovono modificazioni qualitative delle lipoproteine e favoriscono un fenotipo lipidico proaterogeno [46]. Inoltre, il trattamento con corticosteroidi o immunosoppressori, frequente nei casi sistemici di Sjögren, può contribuire all'alterazione del metabolismo lipidico [57].

Questa dislipidemia può contribuire a spiegare il **rischio cardiovascolare aumentato** osservato nei pazienti con Sjögren, anche nei casi clinicamente silenti dal punto di vista metabolico. La valutazione del profilo lipidico, inclusa la trigliceridemia, è quindi raccomandata nella gestione multidisciplinare della malattia [58].

Il trattamento dell'ipertrigliceridemia si basa in primo luogo su interventi sullo stile di vita: dieta ipocalorica e a basso contenuto di zuccheri semplici, aumento dell'attività fisica e riduzione del peso corporeo. In presenza di rischio cardiovascolare elevato o trigliceridemia severa, si può ricorrere a trattamenti farmacologici come fibrati, acidi grassi omega-3 ad alte dosi e, in associazione, statine [59]. In pazienti affetti da Sjögren, la scelta terapeutica deve considerare anche il profilo infiammatorio e l'interazione con i farmaci immunosoppressivi in uso [60].



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

CAPITOLO 5 STUDIO SPERIMENTALE

5.1 Obiettivo

Lo scopo dello studio è confrontare parametri ematologici, metabolici, coagulativi, glicemici e infiammatori tra soggetti con sindrome di Sjögren e soggetti senza la malattia, al fine di identificare variabili laboratoristiche associate alla presenza della sindrome e valutarne la forza di associazione mediante regressione logistica univariata.

5.2 Materiali e metodi

È stato condotto uno studio caso-controllo su un campione di 28 partecipanti, suddivisi in due gruppi di pari numerosità, 14 soggetti con diagnosi di sindrome di Sjögren e 14 soggetti senza la malattia. L'esito principale considerato è stato la presenza o assenza di sindrome di Sjögren. Le variabili raccolte includevano dati demografici, parametri dell'emocromo e della formula leucocitaria, indici eritrocitari e piastrinici, parametri metabolici e biochimici e marker infiammatori e glicemici. I dati sono stati estratti dai referti di laboratorio e organizzati in un database elettronico, quindi analizzati con software statistico.

5.2.1 Design dello studio

Lo studio è impostato come caso-controllo. La raccolta dati si è svolta in conformità con i principi etici per la ricerca sull'uomo delineati nella Dichiarazione di Helsinki e con le linee guida di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice, GCP). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico (numero di protocollo CE-2251/25, data 21/05/2025).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

I casi sono rappresentati dai soggetti con sindrome di Sjögren, i controlli dai soggetti senza sindrome di Sjögren. I due gruppi sono stati confrontati per ciascuna variabile laboratoristica e le variabili risultate significativamente differenti sono state successivamente valutate con regressione logistica univariata per stimare l'associazione con la presenza di malattia.

5.2.2 Criteri di inclusione ed esclusione

Sono stati inclusi i soggetti per i quali era disponibile l'attribuzione al gruppo sindrome di Sjögren presente o assente e per i quali erano disponibili i risultati dei principali esami di laboratorio necessari al confronto. Sono stati esclusi i soggetti con documentazione non sufficiente a definire lo stato di malattia o con dati laboratoristici incompleti in misura tale da non consentire l'analisi comparativa delle variabili considerate. Per le variabili non disponibili in tutti i partecipanti, le analisi sono state condotte utilizzando i soli soggetti con dato presente per quella specifica variabile.

5.2.3 Impostazione sperimentale

Sono state raccolte le variabili demografiche età e sesso. Per la componente ematologica sono stati considerati ematocrito, emoglobina corpuscolare media, eritrociti, leucociti, piastrine e gli indici di distribuzione eritrocitaria e piastrinica, includendo RDW e PDW, oltre alla formula leucocitaria con neutrofili, linfociti, monociti, eosinofili e basofili, riportati in percentuale e, quando disponibili, in valore assoluto. Per il profilo metabolico e biochimico sono stati considerati albumina, bilirubina totale, glicemia, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi e 25-OH vitamina D totale. Per la componente coagulativa e infiammatoria sono



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

stati analizzati tempo di protrombina, INR, emoglobina glicata e velocità di eritrosedimentazione, oltre alle immunoglobuline IgA. Le differenze tra gruppi sono state esplorate con analisi univariata e le variabili significative sono state rappresentate graficamente tramite box-plot.

5.2.4 Analisi statistica

È stata condotta una analisi descrittiva di tutte le variabili investigate utilizzando mediana ed interquartile (IQR) per le variabili quantitative e frequenza e percentuale per le variabili categoriche. Il confronto tra i due gruppi (con e senza SJROGREN), per le variabili quantitative è stato valutato con il test di Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) e per le variabili categoriche è stato utilizzato il chi² o il test esatto di Fisher come appropriato.

Le variabili risultate statisticamente differenti tra i due gruppi ($p < 0,05$) sono state introdotte in un modello logistico al fine di identificare i fattori indipendenti associati alla presenza della sindrome di Sjögren, riportati come odds ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95% (IC). Il modello è stato corretto per età e sesso. I dati sono stati elaborati utilizzando il pacchetto statistico **STATA/BE 18.0**. Il livello di significatività statistica è stato fissato a $p < 0,05$



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

5.3 Risultati

Il campione esaminato, composto da 28 partecipanti, di cui 14 pazienti con sindrome di Sjögren e 14 senza la malattia, presentava un'età mediana di 67,5 anni (IQR: 60-71), con valori simili nei gruppi SS-positivi con età pari a 67 (60-70) e SS-negativi con età di 68 anni (69-71). Le donne costituivano la maggioranza dei partecipanti complessivi con una frequenza pari al 75,0%, rappresentando il 64,29% del gruppo SS-negativo e l'85,71% del gruppo SS-positivo. L'assenza di significatività per età e sesso indica che i due gruppi sono omogenei e quindi confrontabili. Le caratteristiche demografiche del campione studiato sono riassunte nella Tabella 1.

Table 1. Analisi descrittiva delle caratteristiche demografiche del campione, stratificate in base alla presenza o all'assenza della sindrome di Sjögren

Variabili	Totale n=28	SJOGREN		p-value
		Assenza n(%) 14 (50)	Presenza n(%) 14 (50)	
Età (anni), mediana (IQR)	67.5 (60-71)	67 (60-70)	68 (69-71)	0.865*
Sesso, n (%)				0.385**
Maschi	7 (25.00)	5 (35.71)	2 (14.29)	
Femmine	21 (75.00)	9 (64.29)	12 (85.71)	

* Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
** Fisher's exact

Al fine di esplorare le differenze di laboratorio associate alla presenza della sindrome di Sjögren (SS), sono stati analizzati diversi parametri ematologici, metabolici, di coagulazione e infiammatori nei due gruppi di studio (con e senza SS). Nel complesso, la maggior parte dei risultati di laboratorio rientrava nei range di riferimento, sebbene alcune variabili mostrassero differenze statisticamente significative tra i gruppi.

Nel conteggio cellulare completo, l'indice di distribuzione eritrocitaria (RDW) è risultato significativamente più elevato nei pazienti con SS rispetto ai controlli con valori pari a 13.30 vs 12.55 ($p = 0.0019$). Allo stesso modo, la percentuale di monociti è risultata più elevata in pazienti con SS rispetto a chi non aveva la malattia 8.30 vs 5.85 ($p < 0.001$) e contestualmente anche il



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

numero assoluto di monociti è risultato maggiore nel gruppo SS rispetto ai soggetti senza rispettivamente 0.43 vs 0.36 ($p = 0.025$), mentre i valori totali di leucociti, neutrofili e linfociti non differivano in modo significativo (Tabella 2).

Table 2. Caratteristiche ematologiche del campione, stratificate in base alla presenza o assenza della sindrome di Sjögren

SJOGREN				
Variabili	Totale	Assenza	Presenza	p-value
	n=28	n(%) 14 (50)	n(%) 14 (50)	
Conta cellulare completa				
Ematocrito (%), mediana (IQR)	41.95 (40.75-43.50)	42.15 (40.8-43.6)	41.8 (39.5-43.3)	0.541*
Emoglobina Corpuscolare Media, mediana (IQR)	29.65 (28.75-30.90)	29.15 (28.50-30.40)	29.7 (29.5-30.90)	0.231*
Indice di Distribuzione Eritrocitaria, mediana (IQR)	43.75 (41.10-46.10)	43.15 (41.20-44.20)	44.65 (40.8-47.70)	0.250*
Indice di Distribuzione Eritrocitaria, mediana (IQR)	13.05 (12.30-13.75)	12.55 (12.20-13.10)	13.30 (12.9-13.90)	0.0019
Piastrine, mediana (IQR)	237.5 (215.0-286)	248.5 (212-281)	226 (216-301)	0.769
Indice di Distribuzione Volumi Piastrinici, mediana (IQR)	12.0 (11.20-13.0)	12.5 (11.30-13.10)	11.85 (11.10-12.0)	0.230
Neutrofili (%),mediana (IQR)	55.75 (51.40-65.45)	57.10 (52.0-66.9)	54.30 (51.30-61.10)	0.6027
Linfociti (%),mediana (IQR)	32.35 (26.50-35.35)	32.0 (27.0-34.0)	34.0 (24.8-37.7)	0.5331
Monociti (%),mediana (IQR)	6.50 (5.60-8.30)	5.85 (5.00-6.30)	8.30 (6.70-9.50)	<0.001
Eosinofili (%),mediana (IQR)	2.60 (1.90-3.10)	2.75 (2.20-3.10)	1.95 (1.70-3.10)	0.289
Basofili (%),mediana (IQR)	0.80 (0.51-1.20)	0.80 (0.70-1.20)	0.70 (0.50-1.00)	0.238
Neutrofili.....(valore assoluto), mediana (IQR)	3.52 (2.78-4.0)	3.75 (3.10-4.00)	3.32 (2.45-3.71)	0.189
Linfociti.....(numero assoluto), mediana (IQR)	1.87 (1.50-2.39)	1.95 (1.60-2.40)	1.67 (1.23-2.38)	0.301
Monociti.....(numero assoluto), mediana (IQR)	0.39 (0.32-0.43)	0.36 (0.31-0.39)	0.43 (0.38-0.49)	0.025
Leucociti, mediana (IQR)	6.25 (5.40-6.90)	6.30 (5.90-7.10)	5.84 (5.10-6.67)	0.279
Eritrociti, mediana (IQR)	4.47 (4.32-4.73)	4.39 (4.30-4.58)	4.51 (4.31-5.33)	0.134

* Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Per quanto riguarda il profilo metabolico, l'albumina sierica e la bilirubina totale hanno mostrato differenze marcate tra i due gruppi. I livelli di albumina erano significativamente inferiori nei soggetti senza SS rispetto a quelli con SS 41.66 vs 59.05 ($p < 0.001$), mentre i livelli di bilirubina totale sono risultati più elevati nei pazienti con SS rispetto a quelli senza con valori rispettivamente pari a: 0.60 vs 0.125 ($p < 0.001$) (Tabella 3).

Table 3. Profilo metabolico nei soggetti con e senza sindrome di Sjögren

Variabili	SJOGREN			p-value
	Totale n=28	Assenza n (%) 14 (50)	Presenza n (%) 14 (50)	
Albumina , mediana (IQR)	51.5 (41.66-59.05)	41.66 (39.0-45.1)	59.05 (55.0-62.4)	<0.001
Glicemia , mediana (IQR)	88.5 (77.5-97.0)	87.50 (78.0-92.0)	91.5 (77.0-103.0)	0.222
Bilirubina Totale , mediana (IQR)	0.315 (0.125-0.60)	0.125 (0.11-0.18)	0.60 (0.49-1.20)	<0.001
Colesterolo Totale , mediana (IQR)	191.5 (165.0-208.5)	175.0 (165.0-204.0)	199.5 (180.0-230.0)	0.241
Trigliceridi , mediana (IQR)	95.5 (79.5-108.0)	96.0 (76.0-109.0)	94.0 (80.0-107.0)	0.955
Colesterolo HDL , mediana (IQR)	51.5 (47.5-59.0)	55.0 (48.0-59.0)	50.5 (43.0-59.0)	0.300
Colesterolo LDL , mediana (IQR)	110.0 (95.0-120.0)	110.5 (107.0-121.0)	102.0 (88.0-116.0)	0.182
25 OH Vitamina D Totale , mediana (IQR)	35.5 (30.5-42.5)	38.5 (34.0-45.0)	32.0 (20.0-42.0)	0.116

* Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

Nell'analisi dei marcatori glicemici, l'emoglobina glicata (HbA1c) era lievemente, ma significativamente, più elevata nel gruppo SS rispetto ai controlli 5.60 vs 5.30 ($p = 0.040$). Tra i marker infiammatori, la velocità di eritrosedimentazione (VES) risultava significativamente aumentata nei pazienti con SS rispetto ai soggetti senza SS 17.5 vs 11.0 ($p = 0.038$) (Tabella 4). Le variabili, stratificate per presenza/assenza di SS, che presentavano significatività statistica sono state rappresentate graficamente attraverso dei box-plot riportati nel Grafico 1.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Table 4. Indici coagulativi, glicemici e infiammatori nei soggetti con e senza sindrome di Sjögren
SJOGREN

Variabili	Totale n=28	Assenza n (%) 14 (50)	Presenza n (%) 14 (50)	p-value
Coagulazione				
Tempo di Protrombina, mediana (IQR)	99.5 (93.0-107.5)	100.5 (89.0-115.0)	99.5 (94.0-102.0)	0.642
Rapporto Internazionale Normalizzato, mediana (IQR)	1.02 (0.97-1.05)	1.04 (0.98-1.07)	1.0 (0.95-1.04)	0.213
Marcatori glicemici				
Emoglobina Glicata, mediana (IQR)	5.40 (5.10-5.70)	5.30 (5.10-5.40)	5.60 (5.40-6.20)	0.040
Marker Infiammatori				
Velocità di Eritrosedimentazione, mediana (IQR)	13.0 (7.50-17.5)	11.0 (7.0-13.0)	17.5 (8.0-25.0)	0.038
Immunoglobuline IgA, mediana (IQR)	200.0 (169.5-275.0)	205.0 (159.0-272.0)	195.0 (180.0-300.0)	0.563

* Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

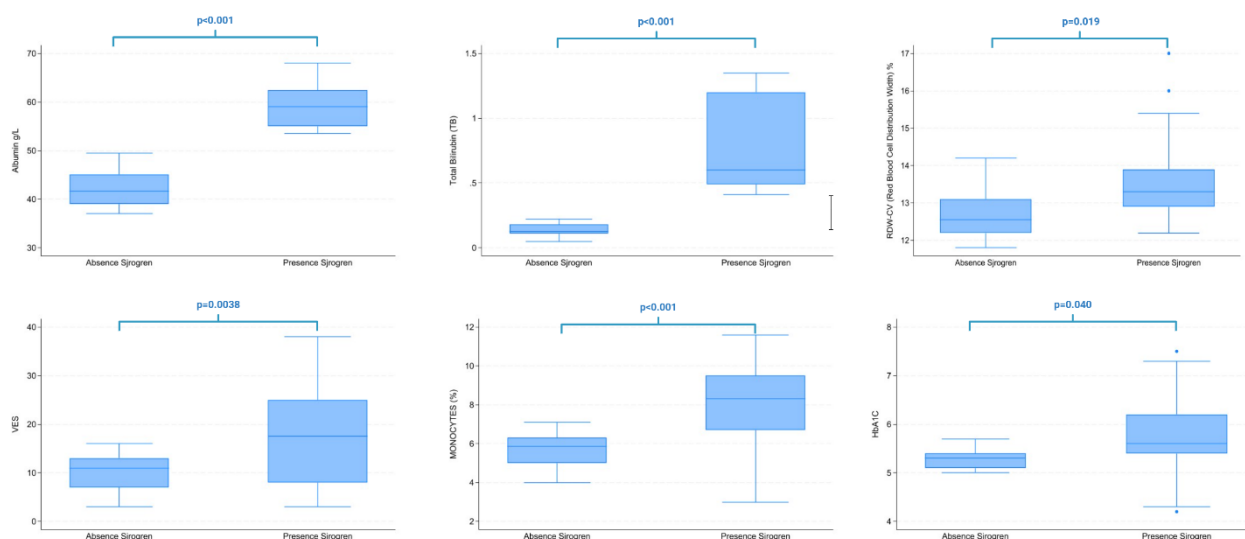


Grafico 1. Box-plot dei livelli di Albumina, Bilirubina totale, RDW, Ves, Monociti %, Emoglobina glicata, stratificate per assenza/presenza della Sindrome di Sjögren.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Le variabili risultate statisticamente significative nell'analisi univariata, sono state introdotte in un modello di regressione logistica univariata per valutare la forza del legame associativo tra i valori laboratoristici e la presenza della sindrome di Sjögren. I risultati hanno evidenziato che l'indice di distribuzione eritrocitaria (RDW) è risultato un fattore di rischio per la presenza di SS (OR = 3.10; IC 95% 1.01–9.55; $p = 0.048$), indicando che un aumento del RDW si associa a una probabilità circa tripla di presenza di SS. Analogamente, una percentuale più elevata di monociti si è mostrato essere un marker associato alla sindrome di Sjögren (OR = 2.49; IC 95% 1.21–5.14; $p = 0.013$), suggerendo un ruolo del comparto monocitario nel processo infiammatorio sistemico della malattia. Per quanto riguarda i marker infiammatori, la velocità di eritrosedimentazione (VES) rappresentava un ulteriore fattore di rischio (OR = 1.14; IC 95% 1.01–1.29; $p = 0.042$), coerente con la natura infiammatoria cronica della SS.

La bilirubina totale e l'albumina hanno mostrato un fenomeno di perfect prediction (separazione perfetta) nella classificazione dei soggetti con sindrome di Sjögren (SS). Nel nostro campione, infatti, tutti i pazienti con livelli di bilirubina totale superiore a 0,22 mg/dL e/o livelli di albumina superiore a 49,5 g/L risultavano affetti da SS, mentre nessuno dei soggetti con valori inferiori presentava la malattia. Questi due parametri, dunque, si configurano come potenziali biomarcatori predittivi della sindrome di Sjögren, in grado di discriminare in modo netto tra soggetti affetti e non affetti (Tabella 5).

Table 5. Analisi di regressione logistica univariata dei fattori di rischio per la sindrome di Sjögren.

	Modello Logistico Univariato		
	OR	C.I. 95%	p-value
Indice di Distribuzione Eritrocitaria	3.10	1.01-9.55	0.048
Monociti (%)	2.49	1.21-5.14	0.013
Albumina	>49.5 Perfect prediction of SS		
Bilirubina Totale	>0.22 Perfect prediction of SS		
Emoglobina glicata	2.66	0.70-10.11	0.150
VES	1.14	1.01-1.29	0.042



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

5.4 Discussione

Nel presente studio caso-controllo, l'analisi dei parametri di laboratorio ha evidenziato differenze significative tra soggetti con sindrome di Sjögren e soggetti senza la malattia, suggerendo l'esistenza di un profilo laboratoristico potenzialmente associato alla presenza di SS. In particolare, RDW, percentuale di monociti e VES risultavano aumentati nel gruppo SS-positivo, coerentemente con un quadro di infiammazione sistemica cronica e di attivazione immunitaria che caratterizza la patologia. L'aumento del comparto monocitario, osservato sia in termini percentuali sia come valore assoluto, potrebbe riflettere un coinvolgimento del sistema immunitario innato nei meccanismi infiammatori della SS, mentre l'incremento della VES rappresenta un dato atteso in un contesto di infiammazione persistente. Anche l'incremento di RDW può essere interpretato come espressione indiretta di alterazioni legate allo stato infiammatorio e alla modulazione della eritropoiesi, fenomeni già descritti in molte condizioni autoimmuni e infiammatorie croniche.

L'aspetto più rilevante emerso dall'analisi è rappresentato dal comportamento di albumina e bilirubina totale. Nel nostro campione, tali variabili hanno mostrato un fenomeno di separazione perfetta, con soglie in grado di discriminare in modo netto i soggetti SS-positivi dai controlli. In particolare, tutti i pazienti con valori di albumina superiori a 49,5 g/L e/o bilirubina totale superiori a 0,22 mg/dL risultavano affetti da sindrome di Sjögren, mentre nessun soggetto con valori inferiori presentava la malattia. Questo risultato indica un'elevata capacità discriminante delle due variabili all'interno del dataset e suggerisce che possano configurarsi come potenziali biomarcatori predittivi. Tuttavia, la separazione perfetta deve essere interpretata con cautela, poiché è un fenomeno che può presentarsi in campioni piccoli e può sovrastimare la forza dell'associazione, limitando la generalizzabilità del dato. Di conseguenza, albumina e bilirubina totale devono essere considerate come marcatori promettenti ma preliminari, la cui utilità clinica necessita di conferma in coorti più ampie, indipendenti e idealmente prospettiche, con una



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

migliore standardizzazione della raccolta dei dati e con l'aggiunta di variabili cliniche e immunologiche utili al controllo dei possibili fattori confondenti.

Nel complesso, i risultati supportano l'ipotesi che, oltre ai marker più direttamente collegati allo stato infiammatorio, possano emergere indicatori biochimici con potenziale ruolo discriminante nella SS. In questa prospettiva, l'integrazione di più parametri, anziché l'interpretazione isolata di singoli valori, potrebbe contribuire a migliorare la capacità di inquadrare il sospetto diagnostico e a definire profili laboratoristici utili nel supporto alla diagnosi e nel monitoraggio della malattia.

5.5 Conclusioni

Questo studio caso-controllo suggerisce che la sindrome di Sjögren possa associarsi a un profilo laboratoristico caratterizzato da segni indiretti di infiammazione sistemica e di attivazione immunitaria. In particolare, alcuni parametri di routine dell'emocromo e gli indici infiammatori risultano coerenti con il quadro fisiopatologico della malattia, confermando l'idea che l'infiammazione cronica possa riflettersi anche su marcatori non specifici ma facilmente accessibili nella pratica clinica.

Tra le variabili analizzate, alcuni indicatori ematologici e infiammatori si sono mostrati maggiormente associati alla presenza della sindrome, mentre alcuni parametri biochimici hanno evidenziato una capacità discriminante molto marcata all'interno del campione studiato. Tuttavia, tali evidenze devono essere interpretate con cautela, poiché la dimensione ridotta del campione può amplificare le associazioni osservate e limitarne la generalizzabilità. Nel complesso, i risultati supportano l'utilità di considerare in modo integrato i dati laboratoristici nella gestione multidisciplinare della sindrome di Sjögren, e indicano la necessità di studi su coorti più ampie per validare questi possibili pattern e chiarirne il significato clinico.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Bibliografia

1. Kessler AT, Bhatt AA. Review of the Major and Minor Salivary Glands, Part 1: Anatomy, Infectious, and Inflammatory Processes. *J Clin Imaging Sci.* 2018;8:47.
2. Retraction: Salivary IgA and dental caries in HIV patients: A pilot study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2017;35(1):98.
3. Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2013;4:267–276.
4. Carlson GW. The salivary glands. Embryology, anatomy, and surgical applications. *Surg Clin North Am.* 2000;80(1):261–273.
5. Johns ME. The salivary glands: anatomy and embryology. *Otolaryngol Clin North Am.* 1977;10(2):261–271.
6. Holmberg KV, Hoffman MP. Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:1–13.
7. Martinez-Madrigal F, Micheau C. Histology of the major salivary glands. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(10):879–899.
8. Triantafyllou A, Fletcher D. Comparative histochemistry of posterior lingual salivary glands of mouse. *Acta Histochem.* 2017;119(1):57–63.
9. Silvers AR, Som PM. Salivary glands. *Radiol Clin North Am.* 1998;36(5):941–966.
10. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol 2000.* 2016;70(1):11–25.
11. Ferreira JN, Hoffman MP. Interactions between developing nerves and salivary glands. *Organogenesis.* 2013;9(3):199–205.
12. Patel VN, Hoffman MP. Salivary gland development: a template for regeneration. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;25–26:52–60.
13. Knosp WM, Knox SM, Hoffman MP. Salivary gland organogenesis. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2012;1(1):69–82.
14. Bhattacharyya N, Varvares MA. Anomalous relationship of the facial nerve and the retromandibular vein: a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(1):75–76.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

15. Garatea-Crelgo J, Gay-Escoda C, Bermejo B, Buenechea-Imaz R. Morphological study of the parotid lymph nodes. *J Craniomaxillofac Surg.* 1993;21(5):207–209.
16. Li L, Gao XL, Song YZ, Xu H, Yu GY, Zhu ZH, Liu JM. Anatomy of arteries and veins of submandibular glands. *Chin Med J (Engl).* 2007;120(13):1179–1182.
17. Ricour C, Ferri J, Thiery G, Fontaine C, Raoul G. Anatomic study of the submental artery relationships for submental flap raising. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2016;117(2):72–76.
18. Davis RA, Anson BJ, Budinger JM, Kurth LR. Surgical anatomy of the facial nerve and parotid gland based upon a study of 350 cervicofacial halves. *Surg Gynecol Obstet.* 1956;102(4):385–412.
19. Proctor GB, Carpenter GH. Salivary secretion: mechanism and neural regulation. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:14–29.
20. Ishizuka K, Oskutyte D, Satoh Y, Murakami T. Multi-source inputs converge on the superior salivatory nucleus neurons in anaesthetized rats. *Auton Neurosci.* 2010;156(1–2):104–110.
21. du Toit DF, Nortjé C. Salivary glands: applied anatomy and clinical correlates. *SADJ.* 2004;59(2):65–66, 69–71, 73–74.
22. Frommer J. The human accessory parotid gland: its incidence, nature, and significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;43(5):671–676.
23. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease.
24. Both T, Dalm VASH, van Hagen PM, van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness. From pathophysiology to diagnosis and treatment.
25. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A305–A310.
26. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology.* 2014;53(5):839–844.
27. Brito-Zeron P, Theander E, Baldini C, et al. Early diagnosis of primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Exp Rev Clin Immunol.* 2016;12(2):137–156.
28. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1983–1989.
29. Cornec D, Chiche L. Is primary Sjögren's syndrome an orphan disease? A critical appraisal of prevalence studies in Europe. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):e25.
30. Maldini C, Seror R, Fain O, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(3):454–463.
31. Brito-Zeron P, Acar-Denizli N, Zeher M, et al. Influence of geolocation and ethnicity on phenotypic expression of primary Sjogren's syndrome at diagnosis in 8310 patients. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1042–1050.
32. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjogren's syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2016;55(3):450–460.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

33. Fox RI, Pearson G, Vaughan JH. Detection of Epstein-Barr virus-associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol.* 1986;137(10):3162–3168.
34. Singh N, Cohen PL. The T cell in Sjogren's syndrome: force majeure, not spectateur. *J Autoimmun.* 2012;39:229–233.
35. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjogren's syndrome susceptibility: a meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2012;11:281–287.
36. Fox RI, Kang HI. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18:517–.
37. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Interleukin-17 and linked cytokines in Sjogren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol.* 2009;175:1167–1177.
38. Sakai A, Sugawara Y, Kuroishi T, Sasano T, Sugawara S. IL-18 and Th17 cells in salivary glands of Sjogren's syndrome; amplification of IL-17-mediated cytokines by IL-18. *J Immunol.* 2008;181:2898–2906.
39. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:544–556.
40. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. BLyS (BAFF) correlates with autoantibody titre in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:168–171.
41. Quartuccio L, Salvin S, Corazza L, Gandolfo S, Fabris M, De Vita S. Belimumab efficacy and RF-positive B-cell expansion targeting in Sjogren's syndrome (BELISS follow-up). *Clin Exp Rheumatol.* 2016.
42. Zhang Y, Garcia-Ibanez L, Toellner KM. Regulation of germinal center B-cell differentiation. *Immunol Rev.* 2016;270:8–19.
43. Amft N, Curnow SJ, Scheel-Toellner D, et al. Ectopic CXCL13 (BCA-1) and germinal center-like structures in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2633–2641.
44. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine.* 2002;81:281–292.
45. Bendaoud B, Pennec YL, Lelong A, Le Noac'h JF, Magadur G, Jouquan J, et al. IgA-containing immune complexes in primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 1991;4:177–184.
46. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Revised European criteria for classification of Sjogren's syndrome (AECG). *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554–558.
47. Scofield RH, Farris AD, Horsfall AC, Harley JB. Fine specificity of the autoimmune response to Ro/SSA and La/SSB. *Arthritis Rheum.* 1999;42:199–209.
48. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum.* 1984;14:77–105.
49. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:475–487.
50. Rasmussen A, Ice JA, Li H, et al. Comparison of AECG vs ACR criteria in a large sicca cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:31–38.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

51. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164:1275–1284.
52. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:347–354.
53. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology.* 2000;107:631–639.
54. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, et al. Oral pilocarpine for dry mouth and dry eye in Sjogren's syndrome: randomized placebo-controlled study. *J Clin Rheumatol.* 2004;10:169–177.
55. Chitapanarux I, Kamnerdsupaphon P, Tharavichitkul E, et al. Oral pilocarpine in post-irradiation xerostomia: clinical trial. *J Med Assoc Thai.* 2008;91:1410–1415.
56. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Hydroxychloroquine in primary Sjogren's syndrome: retrospective open-label. *Lupus.* 1996;5 Suppl 1:S31–S36.
57. Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, Witte T. Hydroxychloroquine for sicca symptoms in Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:796–799.
58. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. JOQUER trial: hydroxychloroquine in primary Sjogren syndrome. *JAMA.* 2014;312:249–258.
59. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:555–558.
60. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:456–471.
61. Pescovitz MD. Rituximab: history and mechanism of action. *Am J Transplant.* 2006;6:859–866.
62. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, et al. Off-label rituximab in severe systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:468–476.
63. Pollard RP, Abdulahad WH, Vissink A, et al. BAFF increases after rituximab in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:146–148.
64. Sharma A, Kiripolsky J, Klimatcheva E, et al. BAFF receptor blockade mitigates murine Sjogren's syndrome. *Clin Immunol.* 2016;164:85–94.
65. Le KS, Thibult ML, Just-Landi S, et al. ICOS/ICOSL pathway and susceptibility to anti-ICOS/ICOSL therapy. *Cancer Res.* 2016.
66. Brito-Zeron P, Kostov B, Solans R, et al. ESSDAI and survival prediction in primary Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:348–355.
67. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution and morbidity/mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:296–304.
68. Edelstein R, Kilipiris GE, Machalekova K, Mouzalini E, Slobodianuk A, Javorka V. Accuracy of minor salivary gland biopsy in diagnosis of Sjögren syndrome. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122:454–460.
69. Carubbi F, Alunno A, Gerli R, Giacomelli R. Histopathology of Salivary Glands. *Springer;* 2018;70:146–154.
70. van Stein-Callenfels D, Tan J, Bloemena E, et al. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: study of 94 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19:e372–e376.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

71. Lopes AI, Machado-Neves R, Honavar M, Pereira PR. Minor salivary glands' biopsy in Sjögren's syndrome and other systemic diseases. *Eur J Intern Med.* 2021;94:69–72.
72. Fatihi E, Zahiri K, Hachim K, et al. Biopsie delle ghiandole salivari accessorie nell'amiloidosi. *Rev Med Interne.* 1999;20:759–761.
73. Wong SY, Wong YS, Nazri FI, Musa AN, Mohd Zim MA. Primary Systemic Amyloidosis with cardiac and renal involvement. *Cureus.* 2022;14:e25194.
74. Chaurasia JK, Gupta V, Mayank V, et al. Nuclear morphometry in diagnosis of salivary gland neoplasms. *Diagn Cytopathol.* 2020;48:1181–1193.
75. Ton E, Kruize AA. How to perform and analyse biopsies in relation to connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:233–255.
76. Bautista-Vargas M, Vivas AJ, Tobón GJ. Minor salivary gland biopsy in classification and prognosis of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102690.
77. Wong DS, Li GK. Fine-needle aspiration cytology in parotid tumors: clinical appraisal. *Head Neck.* 2000;22:469–473.
78. Pennec YL, Leroy JP, Jouquan J, Lelong A, Katsikis P, Youinou P. Labial vs sublingual salivary gland biopsies in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:37–39.
79. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol.* 1968;21:656–660.
80. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. Histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;37:217–229.
81. Berquin K, Mahy P, Weynand B, Reyckler H. Accessory or sublingual salivary gland biopsy to assess systemic disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:233–236.
82. Baumash H. Parotid biopsy technique. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1556–1557.
83. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: assessment in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum.* 1984;27:147–156.
84. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:637–647.
85. Fox PC. Simplified biopsy technique for labial minor salivary glands. *Plast Reconstr Surg.* 1985;75:592–593.
86. Marx RE, Hartman KS, Rethman KV. Incisional labial vs incisional parotid biopsies in systemic diseases. *J Rheumatol.* 1988;15:621–629.
87. Seoane J, Varela-Centelles PI, Diz-Dios P, Romero M. Chalazion forceps to ease minor salivary gland biopsy. *Laryngoscope.* 2000;110:486–487.
88. Peloro TM, Ramsey ML, Marks VJ. Surgical Pearl: "X" marks the spot for salivary gland biopsy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:122–123.
89. Teppo H, Revonta M. Minimally invasive lip biopsy in diagnosis of Sjögren's syndrome: follow-up study. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1099–1103.
90. Comini LV, Lazio MS, Taverna C, et al. New technique for minor salivary gland biopsy in Sjogren's syndrome. *Laryngoscope.* 2020;130:873–875.
91. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, Cheng PW, Wang CP. Pain score and specimen adequacy in ultrasound-guided FNA of thyroid nodules. *J Pain Res.* 2017;11:61–66.
92. Wijaya C, Ramli RR, Khoo SG. Dry surgical field minor salivary gland harvest using a chalazion clamp for sicca syndrome. *J Laryngol Otol.* 2019;133:419–423.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

93. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 ACR/EULAR Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:35–45.
94. Manzo C. Labial salivary gland biopsy and secondary Sjögren's syndrome. *Reumatologia.* 2019;57:354–355.
95. Varoni EM, Villani G, Lombardi N, et al. Complicanze locali associate a biopsia di ghiandole salivari minori. *J Clin Exp Dent.* 2020;12:e713–e718.
96. Strieder DL, Cristo AP, Zanella AB, et al. Ultrasonography risk stratification system and FNA performance. *Eur J Radiol.* 2022;150:110244.
97. Fundakowski C, Castaño J, Abouyared M, et al. Indeterminate FNB and diagnosis of parotid malignancy. *Laryngoscope.* 2014;124:678–681.
98. Kaushik R, Bhatia K, Sarin H, Gautam D, Sarin D. Milan system in reporting salivary gland FNAC. *Diagn Cytopathol.* 2020;48:17–29.
99. Walsh E, Allan K, Brennan PAA, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy of parotid neoplasms. *J Oral Pathol Med.* 2022;51:1–4.
100. Suzuki M, Nakaegawa Y, Kobayashi T, et al. Frozen section biopsy in parotid tumour with benign FNAC. *J Laryngol Otol.* 2019;133:227–229.
101. Cho J, Kim J, Lee JS, et al. Core needle biopsy vs fine-needle aspiration for malignant salivary gland neoplasm: systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2020;42:3041–3050.
102. Hurry KJ, Karunaratne D, Westley S, et al. Ultrasound-guided core biopsy in diagnosis of parotid neoplasia. *Br J Radiol.* 2022;95:20210972.
103. Pontarini E, Coleby R, Bombardieri M. Cellular and Molecular Diversity in Sjogren's Syndrome Salivary Glands. *Semin Immunol.* 2021; in press.
104. Luo X, Jhala N, Khurana JS, et al. Systematic reporting of salivary gland cytopathology: experience and review. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143:664–669.
105. Kim HJ, Kim JS. Ultrasound-guided core needle biopsy in salivary glands: meta-analysis. *Laryngoscope.* 2018;128:118–125.
106. Howlett DC, Triantafyllou A. Fine Needle Aspiration Cytology, Ultrasound-Guided Core Biopsy and Open Biopsy Techniques. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016;78:39–45.
107. Eisenbud L, Platt N, Stern M, D'Angelo W, Sumner P. Palatal biopsy as diagnostic aid in connective tissue diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1973;35:642–648.
108. Delgado WA, Mosqueda A. Labial salivary gland biopsy in diagnosis of secondary amyloidosis. *J Oral Pathol Med.* 1989;18:310–314.
109. Guevara-Gutiérrez E, Tlacuilo-Parra A, Minjares-Padilla LM. Minor Salivary Gland Punch Biopsy for Evaluation of Sjögren's Syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2001;7:401–402.
110. Varela-Centelles P, Seoane-Romero JM, Sánchez-Sánchez M, González-Mosquera A, Diz-Dios P, Seoane J. Biopsia delle ghiandole salivari minori nella sindrome di Sjögren: revisione e nuovo strumento. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(1):e20–e3. (link presente nel testo originale)
111. Ramos-Casals M, et al. Primary Sjögren's Syndrome. *Lancet.* 2012;379(9823):973–984.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

112. Baer AN. Hematologic Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):403–416.
113. Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(9):529–537.
114. Pileri SA, Ascani S, et al. Myeloproliferative disorders and autoimmune diseases: links and pathways. *J Clin Pathol.* 2011;64(8):694–700.
115. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Essential Haematology.* 7th ed. Wiley-Blackwell; 2016.
116. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* 23rd ed. Elsevier; 2016.
117. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, et al. Systemic autoimmune diseases: epidemiology, clinical features, criteria. *Autoimmun Rev.* 2020;19(2):102492.
118. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(5):284–293.
119. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Risk for lymphoma development in Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(25):e3766.
120. Wang Y, Zhang FC, Zhang X. Primary Sjögren's syndrome with interstitial lung disease: retrospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(28):e968.
121. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci.* 2005;113(2):101–113.
122. Jonsson R, Theander E, Sjöström B, Brokstad K, Henriksson G. Autoantibodies before symptom onset in primary Sjögren syndrome. *JAMA.* 2013;310(17):1854–1855.
123. Risselada AP, Looije MF, Kruize AA, Bijlsma JW. Prognostic value of lymphopenia in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):471–474.
124. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(4):210–219.
125. Stachura J, Domagała W, eds. *Atlas of Pathology.* Springer; 2005.
126. Nocturne G, Pontarini E, Mariette X. The multifaceted role of B cells in Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(1):33–49.
127. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, et al. EULAR-SS Task Force recommendations for systemic disease characterization. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):881–891.
128. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805–1812.
129. Retamozo S, Brito-Zerón P, Zeher M, et al. Opposite risk of lymphoma and visceral involvement in primary Sjögren syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3):324–330.
130. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(3):133–145.
131. Tektonidou MG, Kravvariti E, Konstantonis G, et al. Risk of thrombosis in primary Sjögren syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2017;79:77–84.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

132. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019–1027.
133. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307–3315.
134. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016;213:8–14.
135. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet.* 2016;388(10055):2039–2052.
136. Kanbay M, Segal M, Afsar B, et al. Uric acid in cardiovascular disease. *Heart.* 2013;99(11):759–766.
137. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4145–4151.
138. de Vita S, Quartuccio L, Fabris M, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: retrospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(12):3121–3126.
139. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, et al. Revising normal range of serum uric acid levels. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(9):1295–1306.
140. Nocturne G, Mariette X. Advanced understanding of pathogenesis and clinical management of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(5):287–301.
141. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S1–S210.
142. Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic β -cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men. *Physiol Rev.* 2018;98(1):117–214.
143. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116(6):1470–1473.
144. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137–188.
145. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: report of a workgroup. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1384–1395.
146. Goto H, Mori T, Kurabayashi H, et al. Insulin resistance in primary Sjögren's syndrome: case-control study. *Mod Rheumatol.* 2019;29(5):831–836.
147. Prignano F, Dini V, Romanelli M, et al. Steroid-induced diabetes in autoimmune patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(3):348–349.
148. Tarn JR, Howard-Tripp N, Lendrem D, et al. Metabolic syndrome in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2):741–750.
149. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S98–S110.
150. Sacks DB. Hemoglobin A1c in diabetes: panacea or pointless? *Diabetes.* 2012;61(4):996–999.
151. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for CGM Data Interpretation: International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593–1603.
152. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with complications (UKPDS 35). *BMJ.* 2000;321(7258):405–412.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITA' PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

153. WHO. Use of Glycated Hemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. WHO; 2011.
154. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–533.
155. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(4):431–438.
156. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia underdiagnosed and undertreated. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–3490.
157. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–e1143.
158. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188.
159. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722.
160. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337.
161. Toth PP, Dayspring TD, Pokharel Y. Triglycerides: predictor of cardiovascular risk and treatment target. *Am J Cardiol*. 2018;121(9):1381–1390.
162. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626–635.
163. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: AHA scientific statement. *Circulation*. 2011;123(20):2292–2333.
164. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and coronary heart disease risk. *Circulation*. 2007;115(4):450–458.
165. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Icosapent ethyl for hypertriglyceridemia (REDUCE-IT). *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22.