

Sindrome di Sjögren: confronto fra le principali tecniche di imaging per lo studio delle ghiandole salivari maggiori

Sjögren's syndrome: comparison among the main imaging techniques in the study of major salivary glands

P. Frallonardo¹, R. Ramonda¹, F. Salaffi², M. Carotti³, M. Andretta⁴, P. Zucchetta⁵, A. Dorigo⁶, C. Campana¹, C. Contessa¹, A. Iagnocco⁷, G. Valesini⁷, R. Gerli⁸, W. Grassi², L. Punzi¹

¹Cattedra e UOC di Reumatologia, Università di Padova;

²Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche;

³Istituto di Radiologia, Università Politecnica delle Marche;

⁴Dipartimento Specialità Medico Chirurgiche, Università di Padova;

⁵Medicina Nucleare Azienda Ospedaliera, Università di Padova;

⁶Dipartimento di Scienze Mediche e Diagnostiche, Università di Padova;

⁷Cattedra di Reumatologia, Sapienza Università di Roma;

⁸Struttura di Diagnosi e Cura delle Malattie Reumatologiche, Università di Perugia

SUMMARY

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic inflammatory disease with an autoimmune etiology, that affects exocrine glands, in particular salivary and lacrimal glands. Among the diagnostic criteria of SS, imaging techniques play an important role. The aim of our study is to compare three imaging techniques, such as sonography, scintigraphy and sialography in the evaluation of major salivary glands.

The use of these techniques is of great importance for the diagnosis of SS. Sonography is the most frequently used for its prompt execution, non invasivity, great acceptance by the patient and low cost. In the diagnostic patient management of SS, sonography results are eventually confirmed by the other imaging techniques, sialography and scintigraphy.

Reumatismo, 2008; 60(2):141-149

La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia infiammatoria cronica, a patogenesi autoimmune, che colpisce le ghiandole a secrezione esocrina (esocrinopatia autoimmune), in particolare le ghiandole salivari e lacrimali. Come malattia autoimmune può manifestarsi a livello sistemico con l'interessamento di diversi organi e apparati (1). Il sospetto di SS si ha in seguito al riscontro di xerostomia, xeroftalmia, artralgie, mialgie; tali sintomi

possono insorgere isolati o associati tra di loro. Talvolta i sintomi sistemici possono precedere quelli ghiandolari (2). La diagnosi di SS primaria è caratterizzata dall'interessamento delle ghiandole salivari e lacrimali, con compromissione dell'attività secretiva (xeroftalmia e xerostomia) in assenza di sintomi di altre forme di connettivite (3). La forma secondaria costituisce circa il 60% dei casi e si manifesta con xerostomia e xeroftalmia, associate ad un'altra malattia autoimmune; tra tutte, l'artrite reumatoide risulta la più frequente (2).

La SS è stata osservata in tutti i gruppi razziali, la prevalenza nella popolazione generale è 0,5-1%, almeno 10 volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini e colpisce prevalentemente soggetti di età media, con esordio intorno alla terza, quarta decade di vita (4).

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott.ssa Roberta Ramonda
Cattedra e UOC di Reumatologia
Università di Padova
Via Giustiniani, 2
35128 Padova
E-mail: roberta.ramonda@unipd.it

Le cause della SS non sono ancora completamente note, ma si ritiene, come per altre malattie autoimmuni, che vi contribuiscano fattori genetici: associazione con il DR3 e il DRw52, ormonali, immunologici e virali come infezione da CMV, virus di Epstein Barr, HTLV-1, HIV (5, 6).

La diagnosi di SS, secondo l'American-European Consensus Group, si avvale oltre che di criteri clinici, anche di indici bioumorali ed indagini strumentali (3). La positività degli anticorpi anti nucleo (ANA) ed autoanticorpi antinucleo specifici (anti-ENA), gli anti-SSA ed anti-SSB, sono i più significativi, l'aumento delle gamma-globuline, la presenza di immunocomplessi circolanti, la positività del fattore reumatoide, l'aumento della VES, la riduzione dei globuli bianchi, la moderata anemia aiutano a confermare la diagnosi di SS (1).

La positività del test di Shirmer con valori patologici ≤ 5 mm dopo 5 minuti, il break-up test (BUT) con valori < 10 secondi, il test al verde di Lissamina, per il quale si considera uno score valutato in diciottesimi, valori $> 9/18$ in 6 aree della congiuntiva esaminate sono da considerare patologici (7). Il test di Saxon può essere sempre utile per valutare la produzione di saliva. Ma la specificità diagnostica viene data dalla biopsia delle ghiandole salivari minori, con la dimostrazione di un infiltrato linfoplasmacitario con tipica disposizione focale ("focus"), localizzato, principalmente, attorno ai piccoli dotti interloobulari e costituito soprattutto da linfociti T helper e, in minor misura da linfociti B e plasmacellule (8). L'interessamento ghiandolare viene analizzato mediante vari sistemi di "grading", il più utilizzato quello di Chisholm e Mason da 0 a 4 (i gradi 3, un "focus", e 4, $\geq$ "due foci" sono considerati diagnostici) (9).

Oltre alle indagini cliniche e laboratoristiche, per lo studio della componente salivare, utili risultano le tecniche di imaging scintigrafia e scialografia e, negli ultimi anni, si va sempre di più affermando la tecnica ecografica.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di confrontare le tre metodiche di imaging, ecografia, scintigrafia, scialografia, nello studio delle ghiandole salivari maggiori.

Ecografia

L'ecografia rappresenta una tecnica di prima istanza nello studio delle ghiandole salivari maggiori, non solo per la scialolitiasi, ma anche per le patologie infiammatorie, neoplastiche e per l'inquadramento diagnostico della SS ed il suo successivo follow-up. È un'indagine non invasiva, innocua, ri-

petibile, di basso costo ed elevata accuratezza diagnostica (10).

Le ghiandole salivari sono strutture superficiali, per cui lo studio ecografico va effettuato con sonde di tipo "small parts", ossia sonde dotate di trasduttori ad alta frequenza (7,5 MHz o 10 MHz). L'esame viene eseguito con paziente in decubito supino con il collo leggermente iperesteso, per lo studio delle sottomandibolari, per le parotidi anche con capo ruotato controlateralmente al lato in esame. Ecograficamente la parotide normale (Fig. 1a) appare costituita da echi fini e disomogenei. Nonostante la delimitazione capsulare, i margini ghiandolari non sono ben definiti. Nel contesto del parenchima si apprezzano linfonodi sottocapsulari o intra-parenchimali. È possibile visualizzare la parte intraghiandolare del nervo faciale, come una sottile stria iperecogena o con aspetto a "binario". Le ghiandole sottomandibolari sono situate dietro il corpo della mandibola e presentano, normalmente, un'ecostruttura simile a quella della parotide, ma senza assorbimento acustico posteriore (Fig. 1b). Le principali alterazioni ecostrutturali evidenziabili all'ecografia sono: la disomogeneità parenchimale, (parametro di maggiore significatività diagnostica nella SS), per la presenza di aree ipoecogene di dimensioni variabili, di multiple formazioni cistiche e calcificazioni, l'ecogenicità ridotta rispetto alle strutture circostanti, il volume ghiandolare che può essere aumentato o ridotto, l'irregolarità dei margini e la presenza di linfonodi peri o intraghiandolari. La presenza all'esame ecografico di multiple aree ipoecogene, circoscritte o confluenti e/o multiple cisti trovano un corrispettivo istologico (10), scialografico (2) e scintigrafico (11). In tabella I sono descritti i vari grading ecografici nella SS e, di seguito, le relative immagini (Fig. 1-5) (12). La presenza infine, di piccoli noduli ipoecogeni solidi, distribuiti su tutto il parenchima ghiandolare, è nota essere espressione di MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). In pazienti con SS, è opportuna una precoce e sicura diagnosi differenziale, tenendo conto che essi possono sviluppare un linfoma a cellule B o un MALT (13), con un rischio relativo pari a 20 volte quello presentato da una popolazione comparabile per età e sesso (5).

Scialografia

La scialografia è un esame radiologico, minimamente invasivo, che permette la visualizzazione del sistema ghiandolare salivare, iniettando, per via retrograda, mezzo di contrasto radiopaco iodato, at-



Figura 1a - Ghiandola parotide normale Grado 0.

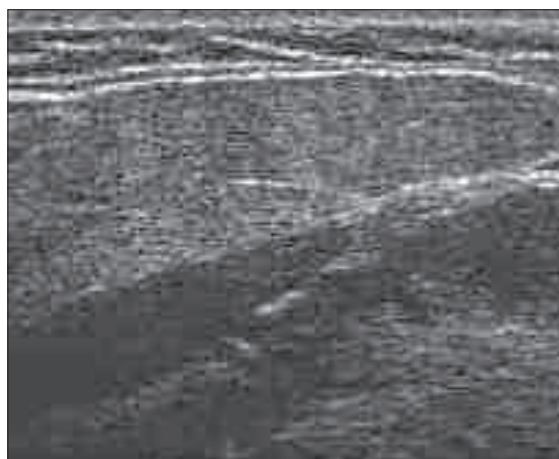


Figura 1b - Ghiandola sottomandibolare normale.

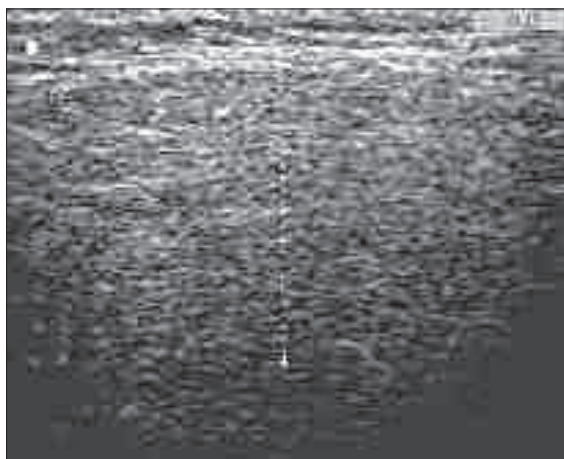


Figura 2 - Ghiandola parotide Grado 1.

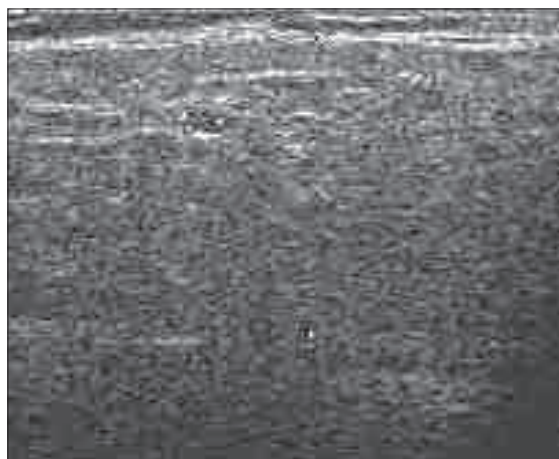


Figura 3 - Ghiandola parotide Grado 2.

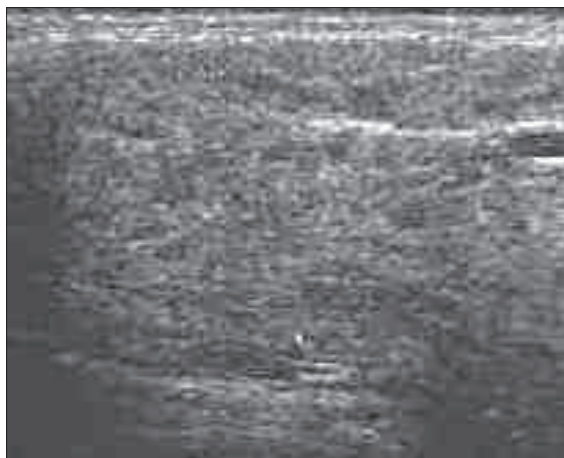


Figura 4 - Ghiandola parotide Grado 3.

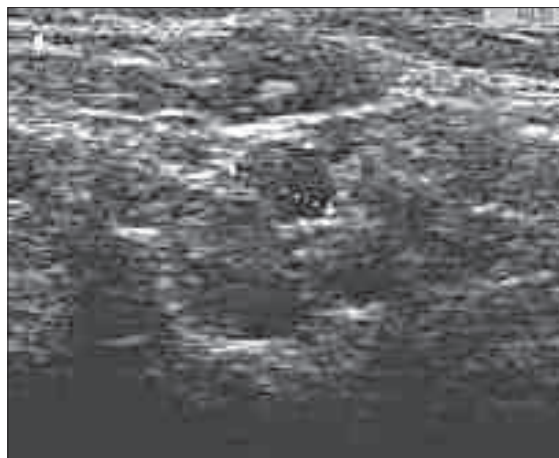


Figura 5 - Ghiandola parotide Grado 4.

Tabella I - Grading ecografico (12): "score" ecografico delle ghiandole salivari.

Grado 0	ghiandola normale	Fig. 1a-1b
Grado 1	contorno regolare piccole aree/spot ipoecogeni senza bande iperecogene dimensioni della ghiandola conservate o aumentate (valori medi di 20 ± 3 mm per le parotidi e 13 ± 2 mm per le sottomandibolari) bordo ghiandolare posteriore definito rispetto alle strutture circostanti	Fig. 2
Grado 2	contorno regolare evidenti multiple aree ipoecogene, distribuite non uniformemente, di dimensioni variabili (< 2 mm), in assenza di bande iperecogene dimensioni ghiandolari conservate o aumentate bordo ghiandolare posteriore mal definito rispetto alle strutture circostanti	Fig. 3
Grado 3	contorno irregolare evidenti aree ipoecogene, diffuse o confluenti (2-6 mm) e/o multiple cisti in presenza di evidenti bande iperecogene dimensioni ghiandolari conservate o ridotte bordo ghiandolare posteriore non visibile	Fig. 4
Grado 4	contorno irregolare multiple aree ipoecogene (> 6 mm), circoscritte o confluenti e/o multiple cisti, o multiple calcificazioni con marcate bande iperecogene e marcato sovvertimento strutturale dimensioni ghiandolari ridotte bordo ghiandolare posteriore non visibile	Fig. 5

traverso un catetere introdotto nel dotto salivare principale. L'indagine scialografica viene preceduta da preliminari radiografie, in condizioni basali, della regione in esame. La modalità di esecuzione dell'esame prevede che il paziente stia seduto, con la testa ben appoggiata ad un supporto posteriore, per mantenere il capo immobile; successivamente si identifica il gemizio salivare dall'orifizio del dotto nelle sedi anatomiche classiche (orifizio del canale di Stenone, per la parotide, nella mucosa interna della guancia a livello del I o II molare superiore o di Warthon, per la sottomandibolare, nel solco alveolo-linguale, in sede mediale, alla sommità della caruncola corrispondente) e si procede all'incannulamento dello stesso, con ago con punta smussa, raccordato, mediante tubo flessibile, ad una siringa contenente m.d.c. Successivamente, si inietta delicatamente una quantità variabile tra 1,5 e 2,5 ml di m.d.c., fino al raggiungimento, nella ghiandola, di una modica tensione, che viene segnalata dal paziente, in quanto accompagnata da dolore, per altro di modesta entità. A riempimento ottimale, si effettuano radiogrammi in proiezione laterale diretta, in proiezione laterale inclinata ed in proiezione tangenziale antero-posteriore, con capo lievemente esteso, a seconda della ghiandola da studiare e delle necessi-

tà diagnostiche. Dopo rimozione dell'ago, è, inoltre, opportuno eseguire in tutti i pazienti un controllo dopo 15 o 30 minuti dall'introduzione del m.d.c. per controllare lo svuotamento spontaneo del sistema duttale, o cercando di agevolare lo stimolo secretorio, massaggiando, dall'esterno, in corrispondenza della sede anatomica della ghiandola studiata. In condizioni normali questa tecnica mostra una fine arborizzazione dei duttuli parotidi (Fig. 6). Nella SS si osservano tipicamente scialectasie, puntate, globulari, cavitare con aspetto ad "albero fiorito" o a "tempesta di neve", restringimenti del dotto di Stenone o dei dotti principali, microcalcificazioni. Analogamente, l'esame si può eseguire anche a carico delle ghiandole sottomandibolari.

In tabella II viene riportato il grading per la valutazione semiquantitativa del quadro scialografico, secondo la classificazione di Rubin and Holt (14), e le relative immagini (Figg. 6-10).

Scintigrafia

La scintigrafia delle ghiandole salivari utilizza il ^{99m}Tc -pertechnetato, un isotopo facilmente reperibile, con basso costo ed una bassissima radiodosimetria assorbita (assente emissione di particelle β). Il ^{99m}Tc -pertechnetato è un anione che si comporta,

a livello cellulare ghiandolare, in modo simile a quello di alcuni anioni biologici. Analogamente allo ioduro, e con l'intervento di un sistema di trasporto attivo transmembrana, il ^{99m}Tc -pertechnetato circolante viene concentrato dalle ghiandole sali-

vari, con meccanismo associato alla pompa Na^+/K^+ (11). Il tracciante permane, senza essere organificato, all'interno della cellula per circa 30-40 minuti, e, successivamente, dimesso in cavità orale. È, quindi, possibile studiare le modalità ed i tem-

Tabella II - Grading scialografico (14): "score scialografico secondo Rubin e Holt (modificato)".

Stadio 0	ghiandola parotide normale	Fig. 6a-6b
Stadio 1	puntato: pattern punteggiato di scialectasia	Fig. 7a, 7b
Stadio 2	globulare: pattern globulare di scialectasia	Fig. 8a, 8b
Stadio 3	cavitario: pattern cavitario di scialectasia	Fig. 9a, 9b
Stadio 4	distruttivo: pattern distruttivo di scialectasia	Fig. 10a, 10b



Figura 6a - Stadio 0.



Figura 6b - Stadio 0.



Figura 7a - Stadio 1.



Figura 7b - Stadio 1.



Figura 8a - Stadio 2.



Figura 8b - Stadio 2.



Figura 9a - Stadio 3.



Figura 9b - Stadio 3.



Figura 10a - Stadio 4.

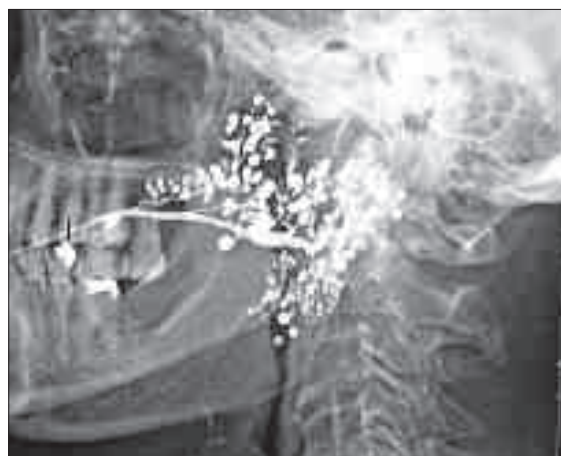
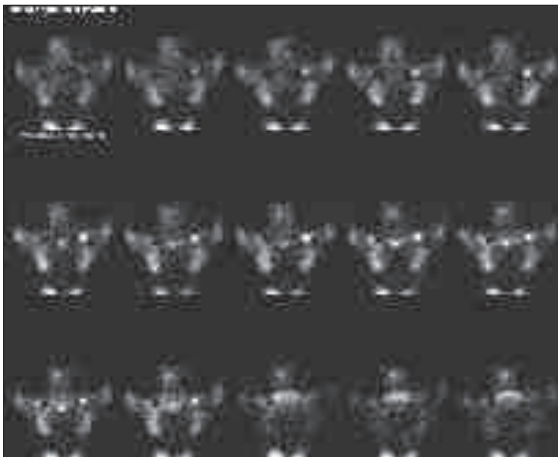
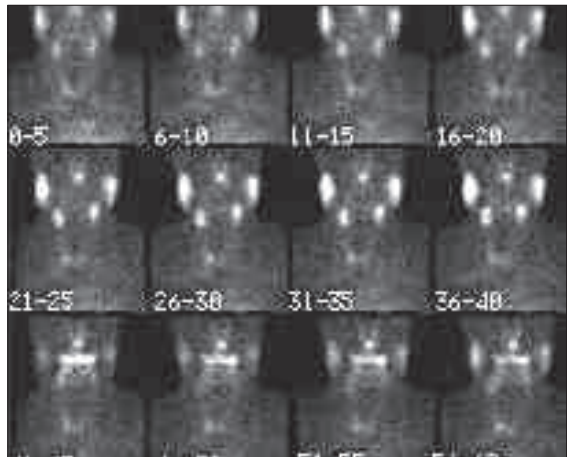
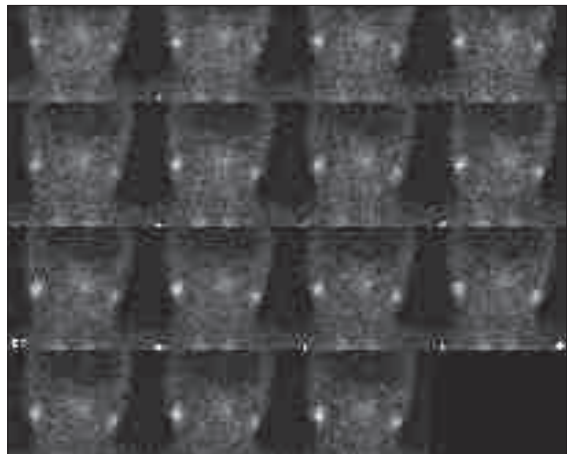


Figura 10b - Stadio 4.

Tabella III - Grading scintigrafico (11, 17): "score" scintigrafico.

Stadio 1	fase di assorbimento normale; fase di secrezione prolungata (>10 mnuti) i pazienti non hanno xerostomia	Fig. 11
Stadio 2	fase di assorbimento ridotta ed allungamento del tempo di escrezione (20 minuti) i pazienti hanno secchezza al mattino, dopo aver parlato a lungo	Fig. 12
Stadio 3	severa riduzione della fase di assorbimento ed un notevole allungamento del tempo di escrezione (60 minuti) i pazienti hanno difficoltà nella deglutizione e devono bere spesso acqua durante il pasto	Fig. 13
Stadio 4	la fase di assorbimento ghiandolare è praticamente assente e non si rileva escrezione nel cavo orale dopo 60 minuti dall'iniezione del radiofarmaco i pazienti devono bere continuamente acqua, sviluppano carie dentarie, risultano positivi agli altri tests diagnostici per SS	Fig. 14

**Figura 11** - Stadio 1.**Figura 12** - Stadio 2.**Figura 13** - Stadio 3.**Figura 14** - Stadio 4.

pi di concentrazione del radionuclide nelle ghiandole salivari maggiori, nelle varie fasi di “irrorazione ematica”, “accumulo parenchimale” e “secrezione”. Ne consegue uno studio funzionale delle ghiandole salivari, basato sulla valutazione dell’entità dell’accumulo del ^{99m}Tc , sulla modalità della sua secrezione fisiologica o da stimolo parasimpatico, mediante somministrazione di succo di limone, al fine di esplorare l’arco riflesso gustativo-salivare-escretore. Il paziente viene esaminato in posizione supina, con gamma camera posizionata in proiezione anteriore rispetto alla testa che deve, durante tutta la durata dell’esame, mantenere una certa immobilità. Dopo l’iniezione per via endovenosa del radionuclide, vengono acquisite immagini sequenziali della durata di 60 minuti. Assistiamo a tre fasi temporali:

- 1) fase *vascolare*, breve (poco più di un minuto);
- 2) fase di *concentrazione* che dura circa 30 minuti;
- 3) fase *escretoria*, che dura 15-30 minuti, spontanea e/o provocata con succo di limone (15).

Ai fini clinici la funzionalità della ghiandola viene valutata, in base alle curve dinamiche di assorbimento, concentrazione ed escrezione, in quattro stadi di gravità, correlati all’evoluzione della SS (16).

Alla luce di questi dati, si può, quindi, concludere che l’utilizzo di queste tecniche strumentali risulta fondamentale per porre una diagnosi certa di SS. Tra le diverse metodiche di imaging, per lo studio delle ghiandole salivari, l’ecografia rappresenta la più frequentemente impiegata per la sua rapida ese-

cuzione, non invasività, ottima accettazione da parte del paziente, per il suo basso costo e ripetibilità (18). L’ecografia consente di valutare, nel dettaglio, la morfologia delle ghiandole salivari maggiori, divenendo indagine elettiva, complementare all’esame clinico, nello studio sia delle patologie infiammatorie che delle forme espansive (19). L’integrazione con il power Doppler permette di aggiungere all’immagine anatomica utili informazioni funzionali e di discriminare le diverse patologie, tracciando, per ciascuna di esse un “pattern” vascolare dettagliato (10). Anche nel sospetto di SS, l’ecografia potrebbe essere considerata la metodica di primo approccio come tecnica innocua, ripetibile per lo studio delle ghiandole salivari maggiori, sia nelle fasi iniziali di malattia, come screening per la diagnosi, ma anche per il successivo follow-up.

Le altre indagini strumentali come la scialografia e la scintigrafia sono utili per confermare la diagnosi di malattia, senza mai prescindere dalla valutazione istologica (3) che appare fondamentale nella pratica clinica, soprattutto in termini di diagnosi differenziale (8). Tali tecniche sono moderatamente invasive e tutto sommato ben tollerate anche sotto il profilo della sicurezza.

Pertanto, è doveroso confermare nell’iter diagnostico della SS, l’ecografia rappresenta l’esame di prima istanza, utile e non invasivo, dotato di notevole ricchezza informativa, eventualmente integrato dalle altre tecniche di imaging quali scialografia e scintigrafia.

RIASSUNTO

La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia infiammatoria cronica, a patogenesi autoimmune, che colpisce le ghiandole a secrezione esocrina, in particolare le ghiandole salivari e lacrimali. La diagnosi di SS, secondo l’American-European Consensus Group, si avvale oltre che di criteri clinici, anche di indici bioumorali ed indagini strumentali. Scopo del nostro lavoro è stato quello di confrontare le tre metodiche di imaging ecografia, scintigrafia e scialografia nello studio delle ghiandole salivari maggiori.

L’utilizzo di queste tecniche strumentali risulta fondamentale per porre una diagnosi certa di SS. L’ecografia rappresenta la più frequentemente impiegata per la sua rapida esecuzione, non invasività, ottima accettazione da parte del paziente, per il suo basso costo e ripetibilità. Nell’iter diagnostico della SS l’esame ecografico viene conformato successivamente dalle altre tecniche di imaging scialografia e scintigrafia.

Parole chiave - Ghiandole salivari, sindrome di Sjögren, ecografia, scintigrafia, scialografia.

Key words - Salivary glands, Sjögren syndrome, sonography, scintigraphy, sialography.

BIBLIOGRAFIA

1. Baldini C, Tavoni A, Merlini G, Sebastiani M, Bombardieri S. Sindrome di Sjögren primitiva: descrizione clinica e sierologia di una casistica monocentrica. *Reumatismo* 2005; 57: 256-61.
2. Andretta M, Sfriso P, Botsios C, Ostuni PA, Grava C, Tregnaghi A, et al. La risonanza magnetica nucleare nella diagnosi della sindrome di Sjögren primitiva. Confronto con le metodiche ecografia e scialografica. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica* 2001; 21: 22-31.
3. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
4. Drosos AA, Andonopoulos AP. Prevalence of Primary Sjögren's Syndrome in an elderly population. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 123-7.
5. Todesco S, Gambari PF, Punzi L. *Malattie Reumatiche*. McGraw-Hill, 2007.
6. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome: autoimmune epithelitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 73-95.
7. Versura P, Frigato M, Mulè R, Malavolta N, Campos EC. A proposal of new ocular items in Sjögren's syndrome classification criteria. *Clin and Exp Rheum* 2006; 24: 567-72.
8. Andretta M, Ianniello A, Ostuni PA, Siniscalchi E, Cusatelli P, Todesco S. Valore diagnostico della biopsia delle ghiandole salivari minori nella sindrome di Sjögren (Studio su 182 casi). *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1995; 15: 40-6.
9. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Path* 1968; 21: 656-660.
10. Salaffi F, Carotti M, Argalia G, Salera D, Giuseppetti GM, Grassi W. Utilità dell'ecografia e del color Doppler nella diagnosi delle malattie delle ghiandole salivari maggiori. *Reumatismo* 2006; 58: 138-56.
11. Klieger P, O'Mara R. The diagnostic utility of dual phase ^{99m}Tc sestamibi parathyroid imaging. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 208-11.
12. Salaffi F, Argalia G, Carotti M, Giannini FB, Palombi C, et al. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. *J Rheumatol* 2000; 27: 1229-36.
13. Proietti A, Tregnaghi A, Andretta M, Rubaltelli L. Sindrome di Sjögren e linfoma parotideo: ecografia e scialo-RM. *Giornale Italiano di Ecografia* Vol. 5, 3/2002; 299-300.
14. Rubin P, Holt JF. Secretory sialography in disease of the major salivary gland. *AJR Am J Roentgenol* 1957; 77: 575-81.
15. Panettoni G, Erba P, Matteucci F, Bruschini L, Lazzeri E. Scintigrafia e fisiopatologia delle ghiandole salivari. *La Scintigrafia in Otorinolaringoiatria* 2003; 167-70.
16. Panettoni G, Erba P, Matteucci F, Bruschini L, Lazzeri E. Scintigrafia e xerostomia. *La Scintigrafia in Otorinolaringoiatria* 2003; 167-70.
17. Schall GL, Di Chiro G. Clinical usefulness of salivary glands scanning. *Semin. Nucl Med* 1972; 2: 270-7.
18. Makula E, Pokorny G, Rajtar M, Kiss I, Kovacs A, Kovacs L. The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in diagnosis and follow-up of primary Sjögren syndrome. *Rheumatology* 2000; 39: 97-104.
19. De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren syndrome. *Clin Exp Rheumatology* 1992; 10: 351-6.