

Sindrome DI Sjögren Primitiva

Xavier Mariette, M.D., Ph.D., and Lindsey A. Criswell, M.D., M.P.H., D.Sc.

Una donna di 52 anni presenta da circa 2 anni una storia di estrema secchezza orale. Presenta difficoltà a deglutire cibi secchi e necessita di bere durante la notte. Inoltre riferisce episodi di astenia e artralgie a carico delle mani e dei polsi, particolarmente al mattino. Dieci anni prima, a causa della secchezza oculare, ha smesso di utilizzare lenti a contatto. Negli ultimi 2 anni ha presentato diversi episodi di gonfiore a livello delle ghiandole parotidi. L'esame obiettivo documenta xerostomia, porpora palpabile alle gambe, tre articolazioni gonfie e tumefazione delle ghiandole parotidi. Le analisi di laboratorio documentano: linfocitopenia (850 cell/mmc) senza altre anomalie dell'emocromo, creatininemia di 1.6 mg/dl (1 anno prima creatininemia 0.7 mg/dl), gammopatia monoclonale, fattore reumatoide positivo, ANA positivi (inclusi Anticorpi Anti-SSA) e ridotti livelli di C4 senza crioglobulinemia. Come andrebbe gestito questo caso?

IL PROBLEMA CLINICO

La Sindrome di Sjögren Primitiva è una patologia autoimmune sistemica, con una predominanza per il sesso femminile (rapporto F:M di 9:1) e picco di incidenza approssimativamente verso i 50 anni. Il segno distintivo della malattia è l'esocrinopatia, che spesso si manifesta con secchezza della bocca e degli occhi, astenia e artralgie. Questi tre sintomi sono presenti in più dell'80% dei pazienti affetti da questa patologia e presentano il maggiore impatto sulla qualità della vita, con riduzione inoltre della produttività lavorativa. Questa condizione può presentarsi in maniera isolata o in associazione a patologie autoimmuni organo-specifiche, quali tiroiditi o cirrosi biliare primitiva o colangite, in tal caso viene definita "Primitiva". Mentre, il termine "Secondaria" è utilizzato quando la malattia si presenta in associazione ad altre patologie autoimmuni sistemiche come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia o la dermatomiosite.

Sulla base dei criteri diagnostici, che richiedono la presenza di anomalie immunologiche (presenza di Anticorpi anti-SSA o scialoadenite linfocitica focale alla biopsia delle ghiandole salivari), la prevalenza stimata varia da 0.3 a 1 casi per ogni 1000 persone. La principale sfida diagnostica consiste nel fatto che xerostomia,

xeroftalmia, artralgie e astenia sono sintomi molto comuni nella popolazione generale e possono essere associati alla fibromialgia o ad altre sindromi dolorose, mentre la Sindrome di Sjögren Primitiva è relativamente rara. Sebbene i criteri recentemente validati dell'American College of Rheumatology (ACR) - European League Against Rheumatism (EULAR) sono stati elaborati con lo scopo di classificare la patologia, possono anche essere utili per stabilire una diagnosi di Sindrome di Sjögren Primitiva nel contesto di questi sintomi comuni (Tabella 1).

COMPLICANZE SISTEMICHE

Manifestazioni sistemiche si presentano in circa il 30-40% dei pazienti con Sindrome di Sjögren Primitiva (Fig. 1). L'infiltrazione linfocitica a livello degli epitelii di organi diversi dalle ghiandole esocrine può causare nefrite interstiziale, colangite biliare primitiva autoimmune e bronchioliti ostruttive. La deposizione di immuno-complessi, come risultato di una iper-attività dei linfociti B, può comportare manifestazioni extraepiteliali quali porpora palpabile, glomerulonefrite associata a crioglobulinemia, polmoniti interstiziali e neuropatia periferica. Il coinvolgimento renale nella Sindrome di Sjögren Primitiva differisce da quello del Lupus Eritematoso Sistemico, dal momento che è tipicamente caratterizzato da una nefrite interstiziale e si associa ad acidosi sistemica, bassi livelli di proteinuria e progressivo scadimento della funzionalità renale. Mentre raramente può insorgere una Glomerulonefrite che spesso si associa a crioglobulinemia.

CARATTERISTICHE PATOFISIOLOGICHE

I modelli patofisiologici attuali implicano l'attivazione delle cellule epiteliali mucosali, possibilmente dopo stimolazione virale o dalla eccessiva produzione di elementi virali endogeni. Questi processi conducono all'attivazione del sistema immune innato e adattativo con la secrezione di auto-anticorpi. Questi auto-anticorpi formano immuno-complessi che mantengono e amplificano la produzione di IFN-alfa, risultando in un circolo vizioso di continua attivazione del sistema immune, portando alla fine al danno d'organo.

I dati a supporto di questi modelli sono derivati da studi sul sistema innato, genetici e sull'attivazione delle Cell-B nella Sindrome di Sjögren Primitiva. L'aumentata espressione di geni correlati all'interferone (sia di tipo I sia di tipo II) può essere rilevata a livello delle ghiandole salivari e nel sangue in più della metà di questi pazienti. Coerentemente con questi riscontri, multipli agenti virali sono stati ipotizzati avere un ruolo nella patologia, sebbene per nessuno di questi si sia dimostrato un nesso causale.

Studi genetici hanno mostrato una associazione tra la sindrome e i geni legati alle vie dell'Interferone (IFN) di tipo I. La presenza di centri germinativi ectopici nelle ghiandole salivari sottolinea l'attivazione dei linfociti B che è caratteristica della Sindrome di Sjögren Primitiva. Studi recenti hanno suggerito la presenza di plasmablasti nel sangue e plasmacellule nelle ghiandole salivari e linfociti -T CD8 attivati nel sangue e nelle ghiandole. I livelli del fattore attivatore dei linfociti B (BAFF), una citochina che promuove la maturazione, la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule B, è incrementato nella Sindrome di Sjögren Primitiva, sia nel siero sia nel tessuto ghiandolare. BAFF, indotto da IFN tipo I e tipo II, fornisce un collegamento tra il sistema immune innato e l'autoimmunità nella patogenesi della malattia.

STRATEGIE ED EVIDENZE

DIAGNOSI E VALUTAZIONE

La diagnosi di Sindrome di Sjögren Primitiva è spesso considerata sulla base dei classici sintomi di xerostomia e xeroftalmia, astenia e dolore. Tuttavia, le complicanze sistemiche a volte sono i primi indizi. I pazienti che si presentano con delle complicanze sistemiche dovrebbero essere interrogati sulle manifestazioni della Sindrome di Sjögren Primitiva e sulla presenza di altre patologie autoimmuni tra i membri della famiglia.

TEST DI LABORATORIO

Gli anticorpi Anti-SSA (spesso associati con anticorpi Anti-SSB) sono presenti nei 2/3 dei pazienti e dovrebbero essere ricercati quando vi è il sospetto di Sindrome di Sjögren Primitiva. Il Fattore Reumatoide è presente in circa la metà dei pazienti, mentre anticorpi anti-dsDNA (importanti nella diagnosi di LES) sono tipicamente assenti. La biopsia delle ghiandole salivari minori (eseguita da uno specialista) è solitamente raccomandata per stabilire la diagnosi in assenza degli anticorpi anti-SSA.

Test per misurare il grado di xeroftalmia e di xerostomia possono risultare utili. Tra questi, il Test di Schirmer per la secchezza oculare e la determinazione del flusso salivare a riposo per la secchezza orale. L'ecografia delle ghiandole salivari maggiori può documentare multiple aree ipo- o anecogene e può risultare utile per la diagnosi o nel follow-up del paziente, sebbene questo test strumentale non sia ufficialmente incluso tra i criteri classificativi. (Fig. 2).

Sono stati validati dall'EULAR (Lega Europea contro i Reumatismi) due indici per la valutazione dello stato di attività della patologia. L'ESSPRI ("EULAR Sjogren Syndrome Patient Reported Index) è la media di tre scale visive analogiche che valuta il grado di xerostomia, xeroftalmia, astenia e dolore in un campione di pazienti attraverso un questionario. L'ESSDAI (EULAR Sjogren Syndrome Disease Activity Index) valuta le complicanze sistemiche della patologia in 12 gruppi ed è utilizzato solo nei trials clinici.

RISCHIO DI LINFOMA

Il rischio di sviluppare un linfoma a cellule B è da 15 a 20 volte più elevato nei pazienti con Sindrome di Sjögren Primitiva rispetto alla popolazione generale (rischio del 5-10%), rischio che è stato attribuito alla cronica attivazione delle cellule B.

Si tratta prevalentemente di Linfomi non-Hodgkin a linfociti B, con una predominanza di linfomi della zona marginale (basso grado). I linfomi spesso si sviluppano in organi dove la patologia è attiva, quindi soprattutto a livello delle ghiandole salivari dove con maggiore frequenza può svilupparsi un linfoma tipo MALT.

Le caratteristiche che si associano ad un maggiore rischio di sviluppare un linfoma sono elencate nella Tabella 2; molte di queste caratteristiche sono valutabili attraverso un attento esame clinico o attraverso analisi laboratoristiche. Le analisi più semplici (conta linfocitaria, elettroforesi sieroproteica, fattore reumatoide, C3, C4 e crioglobuline) sono raccomandate ogni 1-2 anni. Nei pazienti considerati ad alto rischio è opportuna una valutazione ogni 6 mesi, sebbene i dati che mostrano un miglioramento dell'outcome con una stretta sorveglianza sono limitati. Quando vi è il sospetto di linfoma, indagini strumentali quale la TC-PET può risultare utile, sebbene la conferma diagnostica richiede l'esecuzione di una biopsia tissutale.

GESTIONE

Una revisione sistematica di trial clinici randomizzati ha mostrato il beneficio sulla xerostomia e, in minore misura sulla xeroftalmia, con l'uso di agonisti muscarinici (pilocarpina, cevimelina). Un trial placebo-controllato ha valutato due dosaggi di pilocarpina (2,5 mg e 5 mg ogni 6 ore) in 373 pazienti, mostrando un'alta frequenza nel miglioramento della xerostomia nel gruppo di pazienti che assumeva 5 mg di pilocarpina ogni 6 ore rispetto al gruppo placebo (61% vs 31%, $P < 0.001$) e della xeroftalmia (42% vs 26%, $P = 0.009$); mentre non sono stati riscontrati significativi effetti nel gruppo di pazienti che assumeva 2,5 mg di pilocarpina. Il principale effetto collaterale degli agonisti colinergici è la sudorazione, la quale può comunque essere

minimizzata con un graduale incremento della dose. (Per esempio, si può iniziare con il dosaggio da 2 mg una o due volte al dì, con progressivo aumento del dosaggio fino a 5 mg tre o quattro volte al dì). L'uso di gocce oftalmiche a base di ciclosporina (0.05% o 0.1% di concentrazione) ha mostrato una maggiore produzione di lacrime rispetto al placebo e un miglioramento del sintomo nei pazienti con moderata o severa xerofthalmia e infiammazione, sebbene questi dati siano stati mescolati. Glucocorticoidi oftalmici non sono raccomandati, dal momento che non risultano molto efficaci e sono associati a effetti avversi, incluso il danno corneale e l'aumento della pressione oculare. Regolari visite odontostomatologiche e regolare igiene orale sono cruciali per ridurre il rischio di carie e di patologie del parodonto.

Vi è la mancanza di trials randomizzati che valutano l'efficacia degli analgesici nella Sindrome di Sjögren Primitiva. Sulla base dell'esperienza clinica, semplici analgesici (es. paracetamolo) possono essere utilizzati come prima linea di trattamento per il dolore; antinfiammatori non steroidei (FANS) possono risultare utili per il controllo delle artralgie. Il dolore neuropatico è usualmente trattato con gabapentin, pregabalin o duloxetina, i quali provocano minore secchezza oculare e orale rispetto a piccole dosi di amitriptilina. Attualmente non vi sono farmaci che abbiano mostrato un reale beneficio sull'astenia, sintomo molto comune nei pazienti.

I farmaci immunomodulatori non hanno mostrato significativa efficacia. Le diverse manifestazioni d'organo sono trattate secondo le linee guida per il LES o per altre patologie del connettivo. Tra gli agenti comunemente utilizzati vi sono l'idrossiclorochina (che possiede attività IFN), prednisone, metotrexate, micofenolato sodico, azatioprina e ciclosporina; tra questi, solo l'idrossiclorochina è stata studiata in un trial randomizzato coinvolgente i pazienti con Sindrome di Sjögren Primitiva. Sebbene studi open-label suggeriscano un miglioramento dei sintomi con l'idrossiclorochina, un trial randomizzato del farmaco, paragonato al placebo, non ha mostrato significative differenze nell'outcome primario di migliorare del 30% o più in almeno due dei tre sintomi principali (secchezza oculare e orale, astenia e dolore), con quote del 17.9% e 17.2%, rispettivamente (odds ratio, 1.01; intervallo di confidenza 95%, 0.37 a 2.78). L'idrossiclorochina era associata a più bassi livelli di IgM rispetto al placebo, ma la differenza non era significativa dopo aggiustamenti per confronti multipli. Tuttavia, i pazienti che erano stati arruolati nel trial presentavano una bassa attività sistemica della malattia al momento dell'arruolamento e il vasto intervallo di confidenza intorno l'odds-ratio per l'outcome primario non consente di escludere possibili benefici. In base a queste osservazioni e in considerazione delle similarità tra Sindrome di Sjögren Primitiva e LES, l'idrossiclorochina continua ad essere somministrata, in particolare nei pazienti con porpora e sintomi articolari. Sono stati studiati pochi agenti biologici nella Sindrome di Sjögren Primitiva, nessuno ha

mostrato significativa efficacia nei multipli studi. Trials randomizzati controllati su infliximab ed etanercept non hanno mostrato significativo miglioramento in un composito outcome primario basato su scala visiva analogica riguardo artralgie, astenia e secchezza. Quattro trials randomizzati controllati hanno valutato l'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab. Il primo trial, includente solo 17 pazienti, ha mostrato un significativo miglioramento dell'astenia rispetto al basale misurato con scala visiva analogica nei pazienti sottoposti ad un singolo ciclo di rituximab (due dosi) ma non nel gruppo trattato con placebo. In un altro piccolo trial includente 30 pazienti, un ciclo di rituximab ha mostrato un significativo miglioramento dell'end-point primario di stimolazione del flusso salivare, in comparazione con placebo, inoltre i pazienti hanno riportato un miglioramento dell'astenia e della xerofthalmia. Tuttavia, un trial più grande con 120 pazienti non ha documentato significativo miglioramento nell'end-point composito che includeva miglioramento clinico significativo in almeno due delle quattro scale visive analogiche (valutazione patologia globale, dolore, astenia e secchezza) a 24 settimane, sebbene un miglioramento era stato notato su prime valutazioni di alcune misure. Analogamente, nel TRACTISS (Trial per terapia con Anti-linfociti B nei pazienti con Sindrome di Sjögren Primitiva), che coinvolgeva 110 pazienti, non è stato osservato alcun beneficio significativo dall'uso del Rituximab su astenia e xerostomia, ma il farmaco era associato ad un minore deterioramento del flusso salivare rispetto al placebo. Uno studio dei dati derivati dal registro French Autoimmune and Rituximab (AIR), che coinvolgeva 78 pazienti affetti da Sindrome di Sjögren Primitiva principalmente con manifestazioni sistemiche, ha mostrato un miglioramento clinico in circa i 2/3 dei pazienti trattati con rituximab, specialmente in quelli con vasculite indotta da crioglobulinemia o con tumefazione delle parotidi persistente o ricorrente. Pertanto, il rituximab potrebbe essere utile per il trattamento di alcune manifestazioni sistemiche. I dati sono limitati per quanto riguarda l'efficacia di questo farmaco nel prevenire lo sviluppo di linfoma in presenza di fattori di rischio.

Uno studio open-label ha suggerito l'efficacia del belimumab, un inibitore del BAFF (approvato già per il trattamento del LES), nel 60% dei pazienti, migliorando almeno due di cinque indicatori di malattia, includendo la secchezza, il dolore, l'astenia, l'attività sistemica e biomarkers B-cellulari. Comunque, non vi era significativo miglioramento del flusso salivare o della produzione di lacrime, come documentato dal Test di Schirmer; vi è comunque la necessità di trials controllati su questo agente.

LINEE GUIDA

Le linee guida per la gestione della Sindrome di Sjögren Primitiva sono state pubblicate dal Comitato per le linee guida nella pratica clinica della Fondazione Sindrome di Sjögren. Le raccomandazioni in questo articolo sono generalmente concordanti con queste linee guida.

AREA DI INCERTEZZA

Studi patofisiologici recenti hanno mostrato un numero di similarità tra la Sindrome di Sjögren Primitiva e il LES, ciò suggerisce che la Sindrome di Sjögren Primitiva potrebbe rappresentare una forma di LES che coinvolge la mucosa. L'IFN di tipo I, le cellule B, i plasmablasti e le plasmacellule sono tutti coinvolti nella patogenesi sia della Sindrome di Sjögren Primitiva sia del LES. Il ruolo dei farmaci che hanno come target queste cellule (bortezomib, atacicept, daratumumab e altre altri anticorpi anti-CD38) richiede ulteriori studi. Promettenti sono inoltre gli studi su agenti che hanno come bersaglio altre molecole delle cellule B, ad esempio il CD40 e il ligando inducibile costimolatore delle Cell-T (ICOS), accanto ad agenti che hanno come bersaglio sia CD20 sia BAFF, che potrebbero modulare l'iper-attivazione B-cellulare osservata nella Sindrome di Sjögren Primitiva. In un trial randomizzato preliminare, i pazienti con Sindrome di Sjögren Primitiva che ricevevano alte dosi di anticorpo selettivo anti-CD40 avevano un'attività di malattia significativamente ridotta, misurata con l'ESSDAI a 12 settimane, rispetto ai pazienti trattati con placebo.

L'eterogeneità della malattia, in aggiunta ai diversi risultati dei trials terapeutici, suggerisce che sarà richiesto un approccio terapeutico sempre più individualizzato per raggiungere un miglioramento degli outcomes nel lungo termine in questi pazienti. Studi futuri potranno inoltre beneficiare della crescente disponibilità di misurazioni validate dell'attività di malattia e degli outcomes, come l'ESSDAI e l'ESSPRI.

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

La donna descritta nella vignetta rappresenta un classico caso di Sindrome di Sjögren Primitiva sulla base dei riscontri clinici di xeroftalmia e xerostomia, di astenia e dolore insieme alla positività degli anticorpi anti-SSA; una biopsia delle ghiandole salivari minori non risulta necessaria per la diagnosi, in questo caso. Il trattamento per questa paziente prevederà la somministrazione di pilocarpina, con graduale incremento della posologia fino al dosaggio di 5 mg tre o quattro volte al dì, in relazione agli effetti collaterali, e l'utilizzo di gel lubrificanti per la xeroftalmia.

La paziente presenta alcune caratteristiche che la pongono ad elevato rischio di linfoma (elevata attività di malattia, fattore reumatoide positivo, ridotti livelli di C4, tumefazione delle ghiandole parotidi ricorrente e porpora).

Noi generalmente raccomanderebbero uno stretto follow-up in pazienti con queste caratteristiche, e nel presente caso sarà sicuramente necessario, data la presenza di porpora e di insufficienza renale, complicanze sistemiche della Sindrome di Sjögren Primitiva. Saremmo preoccupati in particolare per una possibile nefrite interstiziale; in tal caso necessitano ulteriori accertamenti, inclusa una biopsia renale. Se dovesse confermarsi una nefrite interstiziale inizieremo il trattamento con glucocorticoidi. Può inoltre essere utile associare un agente immunosoppressore qualora la patologia non dovesse risultare ben controllata o allo scopo di facilitare la riduzione della dose di prednisone. Se viene presa in considerazione l'utilizzo di una immunoterapia, noi saremmo a favore del rituximab, sulla base dell'attivazione B-cellulare e della predominanza di cellule B nell'infiltrato linfoide. In aggiunta, studi open-label sul rituximab hanno mostrato beneficio per il trattamento della nefrite interstiziale nei pazienti con LES e con Sindrome di Sjögren Primitiva, sebbene i dati riguardanti la sua efficacia siano contraddittori.

Table 1. 2017 ACR–EULAR Classification Criteria for Primary Sjögren’s Syndrome.*

Item	Description	Score
Focus score of ≥ 1	A score determined by the number of mononuclear-cell infiltrates containing ≥ 50 inflammatory cells per 4 mm^2 of minor labial salivary gland obtained on biopsy	3
Presence of anti-SSA antibodies†	Measured in serum; only anti-Ro60 antibodies have to be considered; isolated anti-Ro52 antibodies are not specific for Sjögren’s syndrome	3
SICCA ocular staining score of ≥ 5	A score determined by an ophthalmologist on the basis of examination with fluorescein and lissamine green staining; scores range from 0 to 12, with higher scores indicating greater severity	1
Schirmer test of ≤ 5 mm per 5 min	An assay for measuring tear production by inserting filter paper on conjunctiva in the lower eyelid and assessing the amount of moisture on the paper	1
Unstimulated whole salivary flow of ≤ 0.1 ml per min	An assay for measuring the rate of salivary flow by collecting saliva in a tube for at least 5 min after the patient has swallowed	1
Total score		9

* On the basis of the listed classification criteria, a diagnosis of primary Sjögren’s syndrome is defined as a score of 4 or more. These criteria apply to patients who have at least one symptom of ocular or oral dryness or the presence of systemic manifestations suggestive of primary Sjögren’s syndrome. Exclusion criteria include active hepatitis C virus infection on polymerase-chain-reaction assay, radiotherapy of the cervical spine, sarcoidosis, graft-versus-host disease, receipt of anticholinergic drugs, and IgG4-related disease. ACR denotes American College of Rheumatology, EULAR European League against Rheumatism, SICCA Sjögren’s International Collaborative Clinical Alliance, and SSA anti–Sjögren’s syndrome–related antigen A.

† Positive serologic results for anti-SSB/La antibodies in the absence of anti-SSA/Ro antibodies is not specific and is no longer considered to be a criterion for the diagnosis.

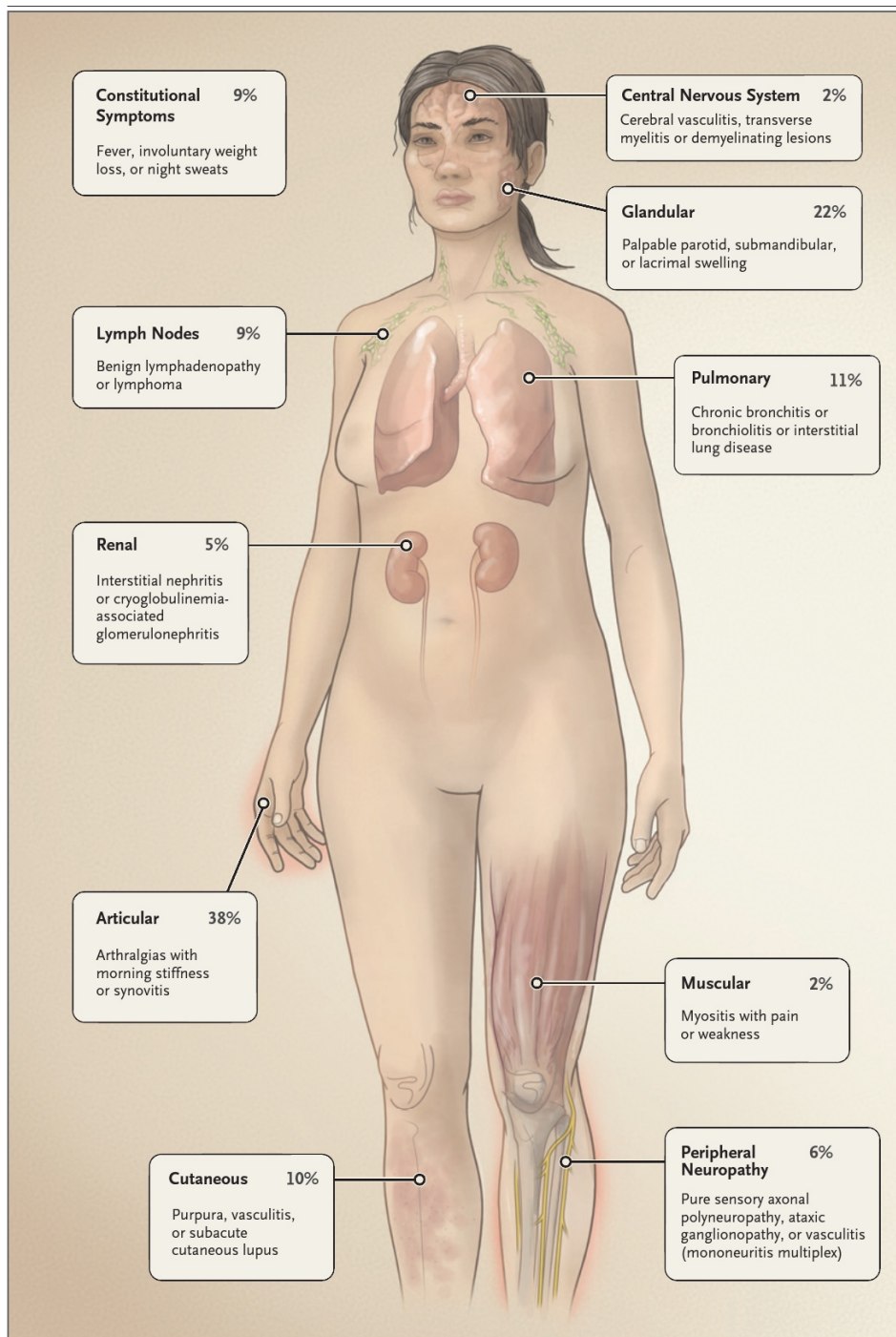


Figure 1 (facing page). Systemic Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome.

The percentages of patients with the various manifestations of primary Sjögren's syndrome were derived from reports in the Sjögren Big Data project,⁴ which includes information on more than 10,000 patients with primary Sjögren's syndrome from 22 countries. The patients were classified according to the domains on the Sjögren's Syndrome Disease Activity Index of the European League against Rheumatism.

Table 2. Risk Factors for the Development of Lymphoma in Patients with Primary Sjögren's Syndrome.*

Risk Factor
Recurrent swelling of parotid glands
Splenomegaly, lymphadenopathy, or both
Purpura
Score of >5 on the ESSDAI†
Rheumatoid factor
Cryoglobulinemia
Low C4 level
CD4 T-cell lymphocytopenia
Presence of ectopic germinal centers
Focus score of >3‡
Germinal mutations in <i>TNFAIP3</i>

PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

- A diagnosis of primary Sjögren's syndrome, characterized by dryness of the mouth and eyes, is present in 40% of patients, may provide a classic triad of symptoms: dry eyes, dry mouth, and dry nose, which are present in 30 to 50% of patients with primary Sjögren's syndrome (among patients with primary Sjögren's syndrome).
- Treatment relies on muscarinic agonists (e.g., pilocarpine hydrochloride). The main adverse effect of treatment is sweating, which is minimized by gradual escalation of the dose.
- Hydroxychloroquine is often used for cutaneous manifestations (e.g., skin rashes and purpura, although benefits have not been shown in a randomized trial).
- In the absence of trials involving immunosuppressants, patients are treated with immunosuppressants such as prednisone, azathioprine, and cyclophosphamide for severe organ manifestations (e.g., interstitial lung disease, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases).

* *TNFAIP3* denotes tumor necrosis factor alpha-induced protein 3.
 † Scores on the EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) range from 0 to 123, with a score of 5 indicating moderate activity and a score of 13 indicating high activity.
 ‡ The focus score is the number of mononuclear-cell infiltrates containing at least 50 inflammatory cells per 4 mm² of labial salivary gland obtained on biopsy. A score of 1 or more is indicative of primary Sjögren's syndrome.

a classic triad of symptoms: dry eyes, dry mouth, and dry nose, which are present in 30 to 50% of patients with primary Sjögren's syndrome (among patients with primary Sjögren's syndrome). Treatment relies on muscarinic agonists (e.g., pilocarpine hydrochloride). The main adverse effect of treatment is sweating, which is minimized by gradual escalation of the dose. Hydroxychloroquine is often used for cutaneous manifestations (e.g., skin rashes and purpura, although benefits have not been shown in a randomized trial). In the absence of trials involving immunosuppressants, patients are treated with immunosuppressants such as prednisone, azathioprine, and cyclophosphamide for severe organ manifestations (e.g., interstitial lung disease, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases).

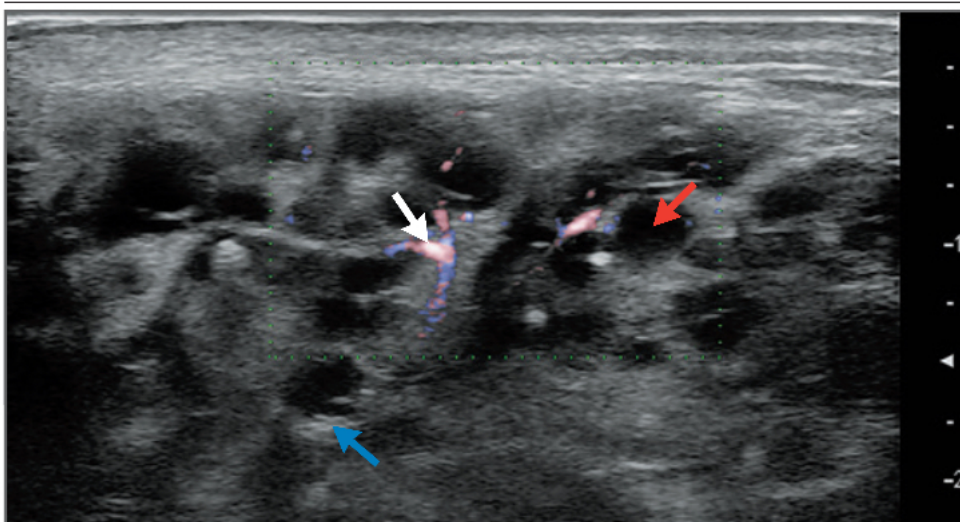


Figure 2. Ultrasonography of a Parotid Gland in a Patient with Primary Sjögren's Syndrome.

The main ultrasonographic characteristics of the disease are the multiple hypoechoic or anechoic areas (>10 in this scan) (red arrow), hyperechoic reflections at the border of these anechoic areas (blue arrow), and sometimes hypervascularization (white arrow). All these abnormalities are usually present in the four main salivary (parotid and submandibular) glands. Courtesy of Dr. Gilles Gailly, Hôpitaux Universitaires Paris Sud.