



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea in Igiene Dentale

INTERESSAMENTO ORALE NELLE CONNETTIVITI

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa

Maria Giovanna Danieli

Tesi di Laurea di:

Teresa Maria Tana

Anno Accademico 2020-2021

*Alla mia famiglia,
ed in particolare a mia sorella*

INDICE

CAPITOLO 1

LE CONNETTIVITI	1
1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	2
1.1.1 Epidemiologia	2
1.1.2 Eziopatogenesi	2
1.1.3 Manifestazioni cliniche	3
1.1.4 Diagnosi	8
1.1.5 Prognosi	8
1.1.6 Terapia	9
1.2 SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI	10
1.2.1 Epidemiologia	10
1.2.2 Patogenesi	11
1.2.3 Manifestazioni cliniche	11
1.2.4 Diagnosi	12
1.2.5 Terapia	12
1.3 SCLEROSI SISTEMICA	13
1.3.1 Epidemiologia	13
1.3.2 Eziopatogenesi	13
1.2.3 Manifestazioni cliniche	13
1.3.4 Diagnosi	16
1.3.5 Terapia e prognosi.....	16
1.4 SINDROME DI SJOGREN	17
1.4.1 Epidemiologia	17
1.4.2 Eziopatogenesi	18
1.4.3 Manifestazioni cliniche	20
1.4.4 Diagnosi	21
1.4.5 Terapia e prognosi	22
1.5 POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE	23
1.5.1 Epidemiologia ed eziopatogenesi	23
1.5.2 Manifestazioni cliniche	23
1.5.3 Diagnosi e Terapia	24
1.6 CONNETTIVITE MISTA E CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA	24
CAPITOLO 2	
PRINCIPALI MANIFESTAZIONI ORALI NELLE CONNETTIVITI	
E SEQUELE ORALI ASSOCIATE	26
2.1 Xerostomia	26
2.2 Afte	29

2.3 Candidosi orale	32
2.4 Cheilite angolare	32
2.5 Erosione dentale	33
2.6 Reflusso gastroesofageo	34
CAPITOLO 3	
CONTRIBUTO SPERIMENTALE	36
3.1 Scopo della tesi	36
3.2 Materiali e metodi	36
3.3 Risultati	40
3.4 Discussione	50
CONCLUSIONI	52
BIBLIOGRAFIA	53

CAPITOLO 1

LE CONNETTIVITI

Con il termine di connettiviti, comunemente dette anche malattie autoimmuni sistemiche (Inflammatory Connective Tissue Diseases or Systemic Autoimmune Diseases), si intende una famiglia eterogena di patologie infiammatorie croniche, a interessamento sistemico e patogenesi autoimmune, caratterizzate dalla tendenza alla formazione di autoanticorpi.

Le connettiviti comprendono malattie quali: Lupus Eritematoso Sistemico (LES), Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS), Sclerosi Sistemica (SSc), Sindrome di Sjogren (SSj), Polimiosite e Dermatomiosite (PM-DM), Connettivite Mista (MCTD) e Connettivite Indifferenziata (UCTD).

In generale si tratta di patologie rare che possiedono manifestazioni cliniche ed alterazioni immunitarie proprie che le definiscono ma anche alcune caratteristiche comuni che fanno sì che i confini tra esse siano poco definiti. Ad esempio, per quanto riguarda il fenomeno di Raynaud, esso è un tipico sintomo di esordio della sclerosi sistemica, ma allo stesso tempo un segno che ritroviamo in altre malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico, la sindrome di Sjogren, polimiosite e dermatomiosite. Le caratteristiche che accomunano queste patologie sono l'eziologia multifattoriale, la patogenesi autoimmune, la presenza di autoanticorpi, la netta prevalenza nel sesso femminile ed un decorso clinico caratterizzato dall'alternanza di fasi di remissione e fasi di riacutizzazione.

Si distinguono condizioni definite sindromi overlap in cui si sovrappongono quadri sintomatologici appartenenti a più di una connettivite differenziata e connettiviti indifferenziate (undifferentiated connective tissue diseases, UCTD) caratterizzate da manifestazioni più lievi che possono rappresentare le fasi di esordio di altre connettiviti (circa nel 25% dei casi) o, nella maggior parte dei casi, rimanere tali ed avere una prognosi più favorevole in termini di sopravvivenza e qualità della vita.

1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia cronica, infiammatoria sistemica, ad eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmune.

1.1.1 Epidemiologia

L'incidenza e la prevalenza del Lupus eritematoso sistemico è significativamente influenzato da sesso, razza ed etnia. Il LES è una malattia che colpisce tipicamente le giovani donne, con un picco di incidenza tra la seconda e quarta decade di vita, ed un rapporto femmine/maschi di 10:1. L'incidenza oscilla dai 10 ai 122 casi su 100.000 individui soprattutto in relazione ad eterogeneità di espressione nelle varie etnie. Recenti studi stimano infatti che l'incidenza è maggiore in Ispanici e Asiatici rispetto ai Caucasici, ma inferiore rispetto ad Afro-Caraibici.

Inoltre, studi rivelano sia la presenza di una concordanza tra gemelli eterozigoti e omozigoti, stimata per i primi intorno al 2-5% e per i secondi intorno al 25-60%, che una aggregazione familiare con altre malattie autoimmuni, il rischio di incorrere in LES o altre patologie autoimmunitarie è infatti aumentato nelle famiglie che possiedono membri affetti da LES.

1.1.2 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi del LES, come delle malattie autoimmuni in genere, è attualmente ancora sconosciuta. Ciò che è ormai certa è l'eziologia multifattoriale, secondo cui la malattia è il risultato dell'interazione di numerosi fattori che agiscono sul sistema immunitario influenzandone la regolazione e la funzione linfocitaria. I principali fattori eziologici si ritiene siano genetici, ambientali e ormonali.

L'importanza dei fattori genetici è testimoniata da diversi elementi come la familiarità, la concordanza tra gemelli omozigoti e la differente prevalenza etnica della malattia. Sono stati individuati numerosi geni coinvolti nel determinare la suscettibilità allo sviluppo della malattia, ma l'associazione principale è quella tra il LES e gli antigeni di istocompatibilità HLA DR2 e HLA DR3 che definiscono un rischio di insorgenza della malattia da 2 a 5. Spesso si associa un deficit ereditario del complemento, tali deficit infatti possono determinare la cronicizzazione della stimolazione del sistema immunitario

poiché fanno sì che si verifichi una difettosa eliminazione dei complessi immuni solubili e delle cellule apoptotiche.

Il ruolo degli ormoni sessuali invece è chiaramente testimoniato dalla netta incidenza del LES nel sesso femminile, ed in particolar modo in donne in età fertile. Studi infatti dimostrano che il rapporto femmine/maschi in età fertile è di 9:1, mentre in età prepuberale e post-menopausale è di 3:1. Questo in generale si pensa sia dovuto al fatto che, mentre il testosterone ha un ruolo immunosoppressore, gli estrogeni tendono a stimolare l'attivazione del sistema immunitario.

Inoltre, è riconosciuto il ruolo dei fattori ambientali che andando a slatentizzare la predisposizione genetica e ad alterare l'equilibrio immunologico dell'individuo, possono essere fattori sia dell'esordio della malattia che delle riacutizzazioni successive. I principali fattori esogeni individuati sono raggi ultravioletti, virus, sostanze chimiche e farmaci.

Le alterazioni immunologiche osservabili nel LES sono quindi determinate dall'azione di tali fattori eziologici. Le principali anomalie riguardano una disfunzione dei linfociti T, un'alterata produzione di citochine e l'eccessiva attivazione dei linfociti B che consiste in un aumento della proliferazione delle Ig circolanti, a cui segue la comparsa di autoanticorpi ed infine una possibile deposizione diffusa di immunocomplessi nei tessuti. Una caratteristica del LES è infatti la produzione di anticorpi antinucleo ed altri autoanticorpi diretti verso molteplici bersagli. Specifici anticorpi si correlano con particolari manifestazioni cliniche ed alcuni di essi correlano con una attività di malattia più o meno spiccata. Per questo motivo alcuni autoanticorpi sono importanti nella determinazione di diagnosi, prognosi ed attività della malattia. Le problematiche d'organo nel LES sono dovute agli anticorpi stessi che sotto forma di immunocomplessi, come nel caso del danno renale, o direttamente tramite un meccanismo autoanticorpale, come nell'anemia emolitica, sono alla base del processo patogenetico.

1.1.3 Manifestazioni cliniche

Caratteristica del lupus eritematoso sistemico è quella di presentare un'estrema varietà di manifestazioni cliniche sia per eterogeneità che per severità ed il suo decorso è

caratterizzato da periodi di esacerbazione della malattia alternati a periodi di relativa quiescenza.

Le manifestazioni cliniche costituzionali sono quelle più frequentemente presenti in pazienti affetti da LES e spesso compaiono all'esordio della malattia. Tali sintomi costituzionali sono astenia (molto debilitante, molto comune e presente anche in fase di remissione della malattia), calo ponderale, febbre e malessere generalizzato. In corso di LES invece, si stima che intorno all'80/90% dei pazienti presentino l'impegno mucocutaneo, tanto che, in assenza di manifestazioni sistemiche, il lupus eritematoso cutaneo (cutaneous lupus erythematosus, CLE) è presente con una frequenza dalle 2 alle 3 volte maggiore rispetto al LES stesso.

Una classificazione delle manifestazioni mucocutanee associate al LES, molteplici e potenzialmente in qualunque momento presenti, è stata effettuata da Gillian. Essa presenta una suddivisione tra lesioni malattia-specifiche e lesioni non malattia specifiche. Le prime sono ulteriormente distinte in lupus cutaneo acuto (acute cutaneous lupus erythematosus, ACLE), lupus cutaneo subacuto (subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE) e lupus cutaneo cronico (chronic cutaneous lupus erythematosus, CCLE). La lesione più caratteristica del lupus eritematoso cutaneo acuto, con un'incidenza di circa il 50% in pazienti affetti da LES, è il rash malare o eritema a farfalla (*Fig. 1.1*).



Fig. 1.1 – Rash malare

Questa lesione caratteristica è spesso scatenata dall'esposizione alla luce solare, e si presenta come una lesione eritematosa edematosa localizzata su zigomi, naso e guance, che risparmia i solchi nasolabiali. Un'altra manifestazione del lupus cutaneo acuto è il rash morbilliforme diffuso.

Caratteristiche comuni ad entrambe le forme sono la loro osservazione in associazione con il LES durante le fasi di attività della malattia e la generale risoluzione completa senza lasciare esiti.

Le manifestazioni caratteristiche del lupus eritematoso cutaneo subacuto sono legate alla fotosensibilità e presenti nel 10%-50% dei pazienti. Sono quindi localizzate in aree fotosposte, come collo, spalle, arti, mentre il viso è generalmente risparmiato. Le lesioni sono costituite da placche papulosquamose nel caso del lupus subacuto psoriasiforme o anulari nel caso del lupus subacuto anulare policiclico. Generalmente non hanno evoluzione cicatriziale e non causano atrofia del tessuto, ma a volte possono lasciare iperpigmentazione cutanea.

La forma più comune del lupus cutaneo cronico, con un'incidenza dal 15% al 30% in pazienti affetti da LES, è il lupus discoide che si può presentare in forma localizzata, quindi esclusivamente su testa e collo, o in forma generalizzata estendendosi quindi al di sopra e al di sotto del collo. Le lesioni discoidi si manifestano come placche eritematose, rotondeggianti, con margini ben definiti ed infiltrate, con aree centrali di atrofia cicatriziale irreversibile e, nelle fasi di attività, con un'area eritematosa all'esterno. Differenza quindi sostanziale di una lesione discoide rispetto all'eritema a farfalla è che laddove la prima ha un andamento cronico ad esito cicatriziale con perdita di annessi, la seconda si presenta durante le fasi attive della malattia ed evolve perlopiù senza lasciare esiti.

La fotosensibilità è presente circa nel 70% dei pazienti e determina la manifestazione di lesioni eritematose, talvolta maculopapulose, in seguito ad un'esposizione ai raggi solari che per tempi ed intensità non giustificano l'ustione solare.

Tra le più frequenti manifestazioni non specifiche del LES troviamo l'alopecia, con un'incidenza che va dal 40% al 70% in pazienti affetti da LES, e può presentarsi sia in

forma cicatriziale se correlata a lesioni discoidi presenti sul cuoio capelluto, sia in forma diffusa non cicatriziale soprattutto osservabile in fase di riacutizzazione della malattia.

Nel periodo di riacutizzazione è inoltre possibile rilevare la comparsa di un'altra forma di alopecia definita "lupus hair" che si caratterizza per la comparsa nella zona frontale di capelli sottili ed indeboliti.

Altre manifestazioni cutanee piuttosto frequenti sono la vasculite dermica, caratterizzata da infiammazione e necrosi pareti dei vasi sanguigni, associabile alla comparsa di ulcere cutanee, e talvolta la livedo reticularis, caratterizzata da una mazzatura violacea bluastra della cute che assume la conformazione simile ad una rete, interessando generalmente gli arti e spesso osservabile in relazione ad una positività degli anticorpi anti-fosfolipidi.

Inoltre, tra le lesioni cutanee più caratteristiche non malattia-specifiche vi sono le lesioni delle membrane mucose, principalmente osservate nel cavo orale, ma anche sul naso e nei genitali, tipicamente non dolenti. A livello del cavo orale queste lesioni si manifestano in pazienti affetti da LES, con un'incidenza fino al 40%, come piccole ulcere superficiali soprattutto sul palato, non dolorose, che talvolta possono evolvere in vere e proprie ulcere.

L'impegno articolare, stimato intorno al 90%, è un'altra delle manifestazioni tipiche del LES. Esso si manifesta generalmente all'esordio o durante le fasi di riacutizzazione della malattia tramite artralgie tipicamente simmetriche che colpiscono maggiormente le piccole articolazioni delle mani, dei polsi e delle ginocchia.

Meno frequentemente invece si assiste ad uno sviluppo di una vera e propria artrite, che nella maggior parte dei casi è non deformante e non erosiva (NDNE). Più raramente, con un'incidenza minore del 10%, si può manifestare l'artropatia di Jaccoud, non erosiva ma deformante, ed in casi ancor più rari può svilupparsi un'artrite erosiva e deformante sovrapponibile all'artrite reumatoide, il cosiddetto Rhupus.

In fase di riacutizzazione, circa nel 50% dei pazienti affetti da LES ed in associazione a sintomi costituzionali, si trovano inoltre presenti le mialgie.

In particolare, contribuisce ad un peggioramento della qualità della vita la fibromialgia, presente in circa il 22% dei casi, con un'incidenza maggiore nella popolazione caucasica e in pazienti affetti da disturbi ansiosi. Inoltre, soprattutto in relazione alla terapia

steroidica, è da segnalare la relativamente frequente comparsa di necrosi asettica della testa del femore.

Uno dei principali fattori prognostici per l'evoluzione della malattia, costituendo una delle principali cause di morte nel corso del follow up è l'interessamento renale in corso di LES, presente in più del 40% dei pazienti. Infatti, l'individuazione precoce dell'eventuale coinvolgimento renale è fondamentale poiché glomerulonefriti se non trattate o spente adeguatamente tendono ad evolvere in insufficienza renale cronica. A questo scopo si rendono necessari periodici esami delle urine e fondamentale è l'indagine effettuata tramite biopsia renale che, essendo il danno mediato dalla deposizione di immunocomplessi e dagli autoanticorpi, fornisce indicazioni relative al tipo di glomerulonefrite e alla sua attività.

La classificazione del 2003 proposta dall'International Society of Nephrology, rivisitazione della precedente classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), distingue 6 differenti tipi di glomerulonefrite principalmente in base a caratteristiche istologiche che quindi richiedono l'esecuzione di una biopsia renale. La forma di nefrite lupica più diffusa e caratterizzata da prognosi peggiore è la glomerulonefrite proliferativa diffusa.

Importante, in relazione a mortalità e morbilità, è anche l'impegno in corso di LES del sistema nervoso che interessa principalmente il sistema nervoso centrale determinando manifestazioni più gravi rispetto al più raro coinvolgimento del sistema nervoso periferico. Le principali manifestazioni sono i disturbi cognitivi, stato confusionale acuto e psicosi. Quest'ultima può essere presente insieme a manifestazioni epilettiche all'esordio della malattia o precederlo.

Le manifestazioni cardiache e polmonari più frequenti in corso di LES, con un'incidenza rispettivamente del 30% e del 50%, sono la pericardite e/o la pleurite. A livello cardiaco possono manifestarsi anche endocardite, che in pazienti con anticorpi antifosfolipidi assume la forma caratteristica di endocardite di Libman-Sacks, e un rischio elevato di sviluppo di infarti miocardici legati all'aterosclerosi accelerata caratteristica del LES o alla presenza di vasculite coronarica.

Altre manifestazioni molto frequenti sono quelle ematologiche e possono interessare tutti gli elementi cellulari del sangue: leucopenia, piastrinopenia ed anemia che si presenta nell'80% dei casi non emolitica ed in fase di attività.

Coinvolgimenti invece più rari riguardano sia l'occhio, con lesioni rappresentate da essudati retinici cotonosi e danno retinico, e l'apparato gastrointestinale, che, anche se generalmente poco coinvolto, va considerato in relazione principalmente alla vasculite intestinale per la sua importanza in termini di complicazioni.

1.1.4 Diagnosi

Effettuare una diagnosi di LES, data l'estrema variabilità di manifestazioni cliniche in termini di eterogeneità e severità, è molto complesso.

Attualmente vengono utilizzati come guida per la diagnosi criteri classificativi in associazione, e non in alternativa, a criteri puramente clinici.

I primi, validanti ed universalmente utilizzati, sono definiti da una revisione del 1997 dei criteri proposti dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 1971 e poi rivisti nel 1982. In presenza, anche non simultanea, di 4 su 11 di essi, permettono di effettuare la diagnosi di LES. I secondi invece, definiti criteri di Hughes, essendo basati sull'esperienza, non sono validanti ma quando presenti possono indurre il medico ad effettuare esami ulteriori in caso di sospetto di LES o di malattia autoimmune sistemica.

1.1.5 Prognosi

La prognosi è decisamente migliorata negli ultimi 50 anni grazie in particolar modo all'introduzione di farmaci immunosoppressori e adeguati protocolli terapeutici che hanno permesso di aumentare la sopravvivenza a 10 anni in pazienti affetti da LES da circa il 50% all'80/90%.

Tuttavia, la sopravvivenza, così come la prognosi e la qualità della vita dei pazienti, può essere condizionata principalmente dalla presenza di alcune comorbidità (ipertensione, diabete, osteoporosi ed elevata incidenza di malattie cardiovascolari) legate sia alla malattia che alla terapia.

Infatti, la mortalità nei primi cinque anni di malattia è soprattutto riconducibile all'attività di malattia, alle infezioni secondarie e all'intensa terapia immunosoppressiva, mentre nel

follow up è dovuta principalmente ad eventi cardiovascolari, tumori e danno accumulato (ad esempio l'insufficienza renale cronica).

Il LES inoltre, come già affermato, è una malattia caratterizzata da un'alternanza di fasi di attività e fasi di remissione, quindi, pur considerando essa una patologia cronica incurabile, è possibile individuare pazienti che durante lunghi periodi di remissione non presentano attività di malattia e talvolta neppure positività agli autoanticorpi.

1.1.6 Terapia

Essendo il LES una malattia estremamente eterogenea la terapia è altrettanto complessa ed articolata, ma purtroppo non ancora capace di guarire i pazienti affetti da LES. Essa è di tipo patogenetico e sintomatico, quindi strettamente correlata ad estensione della malattia, gravità dell'interessamento dei diversi organi, fase di attività e risposta individuale.

Come appena detto, il piano di trattamento è adattato alla severità delle manifestazioni, si distinguono quindi una terapia di induzione, di remissione, e di mantenimento della remissione, perciò preventiva delle riacutizzazioni.

In presenza di manifestazioni di moderata attività il controllo della malattia si basa sull'utilizzo di basse dosi di corticosteroidi e antimalarici, rivelandosi quest'ultimi utili anche nell'azione protettiva sulle riacutizzazioni e sull'accumulo del danno di malattia. La terapia invece da effettuare in presenza di forme di media attività con interessamento limitato ad articolazioni, cute e sierose, senza coinvolgimento degli organi vitali, consiste nella somministrazione di dosi medie di corticosteroidi in unione ad immunosoppressori. Nei pazienti invece che presentano manifestazioni gravi e quindi il coinvolgimento di organi o sistemi vitali (impegno neurologico, impegno renale, o forme refrattarie) la terapia d'induzione si basa sulla somministrazione di corticosteroidi a dosaggi elevati in associazione a ciclofosfamide, seguita da una terapia di mantenimento effettuata tramite l'utilizzo di farmaci meno tossici come ad esempio l'azatioprina.

Infine, la terapia di supporto, volta principalmente a diminuire gli effetti collaterali ed eliminare altri fattori di rischio che possono coesistere, è estremamente variabile differendo in relazione alle singole condizioni. Essa è quindi volta alla prevenzione della osteoporosi in relazione all'utilizzo di farmaci corticosteroidi, alla prevenzione di fattori

di rischio cardiovascolare, al trattamento delle sequele della malattia stessa come dialisi o trapianto di rene ed alla terapia del diabete iatrogeno.

1.2 SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI

La Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS) è una malattia sistemica a patogenesi autoimmune autoanticorpo-mediata, con manifestazione eterogenea a carico di diversi organi ed apparati. Si caratterizza per una ricorrenza di eventi tromboembolici (venosi ed arteriosi), poliabortività e presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi (aPL). Si distinguono una sindrome primitiva (Primary Antiphospholipid Syndrome, PAPS) non associata ad altre connettiviti ed una sindrome secondaria quando l'APS è associata ad altre malattie autoimmuni sistemiche, in particolar modo molto frequente è l'associazione al LES. Esiste inoltre la Sindrome da Antifosfolipidi Catastrofica (CAPS), che rappresenta la forma più grave di APS ed anche molto rara, riscontrabile in meno dell'1% dei pazienti affetti da APS.

1.2.1 Epidemiologia

Pur non essendo completamente nota la reale incidenza della APS nella popolazione generale si stima che essa si aggiri intorno all'1%, con una prevalenza in soggetti di età compresa tra i 20 e i 40 anni, e in maggioranza di sesso femminile, con un rapporto femmine/maschi di 5:1.

Particolarmente importante è l'associazione dell'APS al LES, poiché la presenza di quest'ultima rende generalmente più aggressiva la prima ed aumenta inoltre il rischio di recidive andando perciò a condizionare in maniera negativa la prognosi dei pazienti affetti da LES.

Si stima infatti che circa 1 paziente su 3 affetto da LES possieda una positività per gli anticorpi antifosfolipidi, ma trombotosi si sviluppino solo in circa il 30% dei casi. Inoltre, in seguito alla diagnosi di APS primitiva la possibilità di sviluppare entro 10 anni un LES conclamato si aggira intorno al 2-8%.

La positività ad anticorpi antifosfolipidi si ritiene sia riconducibile fino al 25% degli aborti ricorrenti. Il tasso di mortalità in pazienti affetti da APS è stimato intorno al 5%,

principalmente correlato ad eventi tromboembolici severi come ictus ed IMA, ma cresce notevolmente fino al 50% in pazienti affetti da CAPS.

Anticorpi antifosfolipidi sono presenti senza manifestazioni cliniche circa nell'1-5% della popolazione generale, frequenza che cresce con l'aumentare dell'età e soprattutto in relazione all'eventuale coesistenza di malattie croniche. Fattori che favoriscono l'aumento di aPL sono le infezioni, in particolar modo di tipo virale (HCV, HIV, EBV e CMV) ma anche batterico e parassitario, alcuni farmaci, vaccinazioni e neoplasie.

1.2.2 Patogenesi

Indiscusso è il ruolo patogenetico diretto degli anticorpi antifosfolipidi nel favorire eventi trombotici, essendo essi una famiglia eterogenea di immunoglobuline dirette verso proteine plasmatiche che possiedono affinità per fosfolipidi a carica negativa. L'effetto protrombotico determinato dagli aPL deriva quindi dalla capacità degli stessi di alterare il processo della coagulazione a vari livelli e tramite differenti meccanismi. Essi sono infatti in grado di interferire con il sistema della proteina C e con la via fibrinolitica, ma anche attivare le cellule endoteliali ed interagire con le membrane di piastrine attivate.

La patogenesi invece di complicanze in gravidanza causate da aPL riguardano sia fenomeni di trombosi placentare che il legame degli anticorpi antifosfolipidi al trofoblasto, andando così ad alterare i livelli di gonadotropina prodotti con conseguente diminuzione della capacità invasiva del trofoblasto.

1.2.3 Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche più tipiche della sindrome da anticorpi antifosfolipidi, incluse nei criteri clinici classificativi delle APS, sono principalmente trombosi venose ma anche arteriose e complicanze ostetriche.

Gli eventi trombotici venosi possono localizzarsi sia in sedi più comuni, come le vene profonde delle gambe o le vene retiniche, che in siti atipici come le vene sopraepatiche, la vena cava e i seni venosi cerebrali.

L'interessamento arterioso si manifesta principalmente nella sede cerebrale andando a generare ictus o attacchi ischemici transitori. Infatti, il coinvolgimento del SNC rappresenta una delle più importanti complicanze dell'APS, e le manifestazioni

neurologiche derivanti sono varie, e tra le più frequenti, oltre ad ictus cerebrali, si possono annoverare emicrania, epilessia e demenza.

Relativamente frequenti sono anche infarto del miocardio ed ipertensione polmonare. In relazione alle manifestazioni ostetriche è evidenziato come nelle donne con APS sono frequenti aborti ricorrenti, parti prematuri e sofferenza fetale.

Tra le manifestazioni non considerate criteri di classificazione sicuramente frequente è la piastrinopenia, presente sia in pazienti con APS primaria che con APS secondaria legata al LES, con incidenza rispettivamente del 20% ed anche superiore del 40%. L'impegno cutaneo più frequente riguarda la *livedo reticularis* e le ulcere cutanee, mentre a livello del cavo orale non sono state riscontrate particolari problematiche correlate alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi, se non in correlazione delle tipiche manifestazioni orali del LES.

1.2.4 Diagnosi

La diagnosi di APS, facendo riferimento alla revisione del 2006 della precedente classificazione proposta da Sapporo nel 1999, si basa sull'individuazione di criteri clinici che riguardano manifestazioni trombotiche e complicanze ostetriche, e criteri di laboratorio relativi alla presenza di lupus anticoagulante (LA), anticorpi anticardiolipina (ACL) e anticorpi anti- β 2GP1. In particolare, si ritiene sia presente la Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi se è soddisfatto almeno uno dei criteri clinici ed almeno uno dei criteri di laboratorio.

1.2.5 Terapia

La terapia per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi è correlata al tipo di manifestazioni, e attualmente ancora discussa. In pazienti affetti da APS con pregressi eventi di trombosi venosa o arteriosa viene effettuata una profilassi secondaria volta a prevenire una recidiva delle trombosi principalmente tramite l'utilizzo orale a lungo termine di anticoagulanti. Una terapia profilattica con anticoagulanti e antiaggreganti non è invece indicata in soggetti positivi ad aPL ma che non abbiano mai avuto episodi trombotici, ma è consigliata in donne che abbiano avuto aborti.

1.3 SCLEROSI SISTEMICA

La sclerosi sistemica o sclerodermia è una malattia a patogenesi autoimmune ed eziologia sconosciuta, caratterizzata da alterazioni vascolari, fibrosi e atrofia dei parenchimi colpiti.

1.3.1 Epidemiologia

La sclerosi sistemica colpisce prevalentemente donne giovani tra i 20 e 40 anni con un'incidenza che varia tra i 3.7 ed i 19.2 nuovi casi per milione annuo.

1.3.2 Eziopatogenesi

Benché l'eziologia della sclerosi sistemica sia a tutt'oggi sconosciuta si ritiene che, come la gran parte delle patologie autoimmunitarie, essa sia dovuta ad un substrato genetico predisponente associato a fattori ambientali come le infezioni virali che possono rappresentare l'evento scatenante della patologia.

A livello patogenetico sembrerebbero essere implicata una attivazione di linfociti B e T, cellule endoteliali e fibroblasti, che attivati da stimoli ciclichinici, innescano rispettivamente un'espansione oligoclonale, una attivazione in senso procoagulativo e vasocostrittore, e una iperproduzione di collagene, responsabili poi delle conseguenze sul piano clinico.

1.3.3 Manifestazioni cliniche

Lo spettro sintomatologico può essere molto variegato nei pazienti affetti da sclerodermia andando da quadri molto lievi che vedono un esclusivo interessamento cutaneo a quadri più severi con problematiche riguardanti organi vitali. Sulla base della clinica e della positività anticorpale si possono distinguere due sottogruppi di sclerosi sistemica: la sclerosi cutanea diffusa, caratterizzata per la presenza di anticorpi anti-Scl70, anti-fibrillarina ed anti-RNA polimerasi I e III, e la sclerosi cutanea limitata, in cui si riscontrano anticorpi anti-centromero, anti-Scl70, anti-Th/To e anti-Pm-Scl. Il fenomeno di Raynaud (*Fig. 1.2*) è la problematica clinica più frequente nei pazienti affetti da sclerodermia e costituisce spesso anche il sintomo di esordio. Esso è caratterizzato da una variazione del colore delle mani indotta dal freddo, che presentano il tipico aspetto bianco, blu e rosso, e determina nel lungo periodo l'insorgenza di lesioni ulcerative che possono poi residuare in cicatrici solitamente definite pitting scars.

Anche l'interessamento cutaneo è molto frequente nei pazienti sclerodermici. Esso può essere caratterizzato dal tipico quadro del puffy fingers, presente soprattutto negli stadi iniziali e caratterizzato da una tumefazione in toto delle dita delle mani, che può successivamente evolvere in un aumento della consistenza cutanea, che interessa le mani (sclerodattilia) e in generale tutta la cute, che diventa sempre più tesa, determinando la tipica riduzione dell'apertura della bocca (microstomia), quella del profilo delle labbra (microcheilia) (Fig. 1.3), la deformazione delle mani ad artiglio con una contrattura obbligata in flessione. Tutto ciò, in associazione al fenomeno di Raynaud, favorisce l'insorgenza di ulcere.

In una fase più tardiva della patologia la cute tende invece a diventare più lassa e fragile, e aumentano manifestazioni come le calcificazioni, sia cutanee che sottocutanee.

Tra gli organi maggiormente colpiti dalla sclerodermia abbiamo sicuramente l'esofago, che si caratterizza per una ipomobilità e riduzione del tono sfinterico, che determina reflusso gastroesofageo e disfagia. Possono essere inoltre colpiti anche gli altri tratti dell'apparato digerente, come lo stomaco e l'intestino, potendo anch'essi andare incontro



Fig. 1.2 – Fenomeno di Raynaud



Fig. 1.3 – Microcheilia

ad una ipomobilità in grado di determinarne problematiche come sazietà precoce, distensione addominale, e alterazione dell'alvo.

Inoltre, buona parte dei pazienti affetti da sclerodermia soffre di un certo grado di secchezza, sia degli occhi (xerofthalmia) che della bocca (xerostomia), quest'ultima determinata da una fibrosi che colpisce le ghiandole salivari maggiori e minori.

Le manifestazioni orofacciali della sclerodermia, benché ancora oggi poco conosciute, includono quindi una riduzione di apertura della bocca, l'allargamento dello spazio del legamento parodontale, teleangectasia e lesioni ossee, e, poiché spesso questa patologia è abbinata alla sindrome di Sjogren, possono manifestarsi parotiti ricorrenti, cheilite angolare, xerostomia e una suscettibilità maggiore a carie.

Una delle problematiche più temibili in corso di sclerodermia riguarda l'interessamento polmonare, che può manifestarsi sotto forma di interstiziopatia, caratterizzata a livello clinico da una dispnea da sforzo, e diagnosticabile attraverso il riscontro di crepitii bilaterali prevalentemente basali e tramite il riscontro alle immagini TAC di lesioni a vitro smerigliato, fibrosi reticolare e a nido d'ape.

In passato l'esame diagnostico standard era considerato la biopsia, ma la sopraggiunta delle TAC ad alta risoluzione hanno reso possibile una diagnosi meno invasiva tramite il semplice riscontro all'esame radiologico dei reperti suddetti.

L'altra problematica polmonare è quella dell'ipertensione arteriosa polmonare che si manifesta con un'importante dispnea progressiva che evolve fino a determinare uno scompenso cardiaco destro a rapida evoluzione, che in assenza trattamento può determinare la morte del paziente nel giro di pochi anni.

La diagnosi si basa sul cateterismo cardiaco, con riscontro di una pressione polmonare media maggiore di 25 mmHg ed una pressione di incuneamento capillare inferiore a 15 mmHg, ma può essere sospettata tramite ecocardiogramma che permette di stimare indirettamente tali pressioni.

Anche il muscolo cardiaco può essere interessato sia indirettamente, come conseguenza delle problematiche polmonari elencate sopra, sia primariamente, sotto la forma di pericarditi acute o croniche e miocardiopatie dovute alla fibrosi indotta dalla deposizione di collagene e dalla vasculopatia.

È dunque importante un controllo ecocardiografico periodico in questi pazienti al fine di rilevare precocemente la presenza di un danno cardiaco. A livello renale si possono osservare quadri acuti come la cosiddetta crisi renale sclerodermica, che si caratterizza per un'insufficienza renale ad insorgenza acuta associata a ipertensione, retinopatia ipertensiva ed in alcuni casi anemia emolitica e piastrinopenia.

Una problematica molto frequente è quella della comparsa di poliartralgie che spesso si manifestano all'esordio e possono associarsi anche a quadri di sinovite. Caratteristica, a livello articolare, è l'osteolisi delle falangi distali delle dita delle mani di origine ischemica.

Si possono associare inoltre quadri di miopatia che possono essere legati a una problematica da disuso o al sovrapporsi di una polimiosite in un quadro di overlap, e a problematiche sopracitate, come la xerostomia e xeroftalmia.

1.3.4 Diagnosi

La diagnosi di Sclerodermia è piuttosto semplice nelle forme classiche evolute che presentano il tipico quadro cutaneo e storia di fenomeno di Raynaud. I criteri classificativi utilizzati sono quelli proposti nel 2013 dall'American College of Rheumatology e l'European League Against Rheumatism, che permettono una diagnosi di Sclerosi Sistemica nel caso in cui venga raggiunto un punteggio clinico associato ad essi di almeno 9 punti. Esso può essere raggiunto tramite anche la sola presenza di sclerosi cutanea prossimale a MCP. Più difficoltosa è invece la diagnosi della sclerodermia all'esordio che si basa sulla positività anticorpale associata a pattern specifici alla capillaroscopia.

1.3.5 Terapia e prognosi

Per la maggioranza dei pazienti con forme non aggressive il problema principale è legato al fenomeno di Raynaud che è prevenibile attraverso una serie di misure comportamentali come quelle volte ad evitare il freddo e le variazioni di temperatura, indossando guanti soprattutto nei mesi autunnali e invernali, a ridurre i traumi locali, e a ridurre la sensazione di discomfort attraverso terapie con farmaci, quali calcio antagonisti, in grado di favorire una vasodilatazione. Per quanto riguarda invece la problematica della xerostomia e xeroftalmia che talvolta si può associare può essere utile l'utilizzo di sostituti lacrimali e

salivari, importanti anche per prevenire eventuali complicanze legate all'eccessiva secchezza.

Problematiche più importanti come un interessamento polmonare necessitano solitamente di un trattamento tramite farmaci immunosoppressori quali ciclofosfamide, rituximab e micofenolato.

La prognosi è molto variabile e dipende sia dalla severità della malattia che dall'eventuale interessamento degli organi vitali. Fattori prognostici favorevoli sono sicuramente la presenza di proteinuria, anemia, aumento della VES, diminuzione della DLCO e la presenza di una sclerosi cutanea diffusa.

1.4 SINDROME DI SJOGREN

La sindrome di Sjogren è una malattia infiammatoria cronica, che colpisce prevalentemente il sesso femminile.

Essa è caratterizzata da una generalizzata e progressiva distruzione delle ghiandole esocrine che porta ad un deficit funzionale delle stesse. In particolare, le ghiandole maggiormente coinvolte sono quelle salivari e lacrimali che definiscono le manifestazioni cliniche peculiari della malattia quali xerostomia e xeroftalmia ed in cui è possibile riscontrare il caratteristico infiltrato prevalentemente linfocitario.

1.4.1 Epidemiologia

La sindrome di Sjogren rappresenta una delle più frequenti malattie autoimmuni, se non la più frequente dopo l'artrite reumatoide.

In linea con le altre patologie autoimmuni, essa colpisce maggiormente il sesso femminile, con un rapporto femmine/maschi di circa 9:1, e tra la quarta e la quinta decade.

Pur non conoscendo l'esatta incidenza della malattia, a causa della variabilità determinata sia da differenze razziali che dall'utilizzo di criteri classificativi non omogenei nei diversi studi, si ritiene che, nella sua forma primaria, la sindrome di Sjogren abbia una prevalenza del 0.5%- 5%.

1.4.2 Eziopatogenesi

Ad oggi la malattia di Sjogren non possiede un'eziopatogenesi definita in maniera chiara, ma condivisa è l'ipotesi autoimmune. Secondo tale modello un'abnorme risposta immunitaria sarebbe indotta da antigeni self alterati espressi dall'epitelio delle ghiandole esocrine.

L'innesco di questo processo si ritiene sia una combinazione di fattori intrinseci ed estrinseci, attribuendo così alla sindrome di Sjogren un'eziologia multifattoriale. Nella determinazione della malattia concorrono quindi sia fattori genetici che fattori ambientali. In relazione alla predisposizione individuale sono stati individuati alcuni antigeni di istocompatibilità quali HLA-DR3 e HLA-B8 che sembrerebbero essere correlati alla forma primaria ed HLA-DR4 che correla con la forma secondaria. Mentre per quanto riguarda la componente ambientale essa è rappresentata principalmente da virus. Pur non essendo stati individuati virus specifici, si è visto che i principali implicati nella patogenesi della malattia sono il virus di Epstein-Barr ed il virus dell'epatite C.

Inoltre, il coinvolgimento di alcuni ormoni sessuali nella patogenesi della SS, sebbene attualmente non ancora esplicitamente dimostrato, è suggerito dalla netta prevalenza che questa malattia ha nel sesso femminile.

Pertanto, in soggetti geneticamente predisposti l'interazione con agenti esogeni determinerebbe l'esposizione di autoantigeni sulla superficie delle cellule epiteliali, favorendo quindi la migrazione e l'attivazione di linfociti T e l'iperreattività di linfociti B, eventi istologicamente testimoniati dalla presenza di un infiltrato ghiandolare linfocitario perlopiù in zona periepiteliale.

La persistenza dell'infiltrato flogistico è favorita da uno squilibrio nei meccanismi apoptotici e contribuisce alla distruzione epiteliale, quindi alla generazione e presentazione di nuovi autoantigeni, andando perciò a sostenere la cronicizzazione della risposta infiammatoria.

Le ghiandole esocrine maggiormente colpite dalla lesione della sindrome di Sjogren sono le ghiandole salivari e lacrimali ma possono risultare coinvolte anche quelle presenti nel tubo digerente, nel tratto genito-urinario e nelle vie respiratorie.

In particolare, le ghiandole salivari interessate sono sia le maggiori (parotide, sottolinguale, sottomandibolare) che le minori (palatine, gengivali), compromesse tramite un'iniziale infiltrazione nei dotti interlobari che poi si estende progressivamente con distruzione degli acini.

La riduzione del flusso salivare si ritiene una conseguenza sia della distruzione delle strutture acinari (che coinvolge fino a circa il 50% dell'architettura lobulare) che del non funzionamento del restante tessuto ghiandolare. Si suppone che quest'ultimo processo sia dovuto ad un'inibizione del rilascio di acetilcolina promosso dalla produzione locale di citochine.

Le tipiche sensazioni quindi di bocca e occhi secchi di cui soffrono i soggetti affetti dalla sindrome di Sjogren sono dovute al fatto che le terminazioni nervose afferenti pur percependo la ridotta lubrificazione delle superfici mucose e inoltre trasportare lo stimolo fino ai nuclei centrali della salivazione e della lacrimazione, non sono in grado di determinare una risposta delle ghiandole adeguata allo stimolo a causa del danneggiamento di queste.

In alcuni casi l'infiltrato linfocitario assume aspetti di malignità, infatti diversi studi rivelano che il rischio di sviluppare un linfoma alle ghiandole salivari o extrasalivari è circa 33,3 volte maggiore nei pazienti con diagnosi di sindrome di Sjogren rispetto alla popolazione non affetta da tale malattia.

Nella maggior parte dei casi i linfomi si sviluppano in sedi extra-nodali (con un interessamento delle ghiandole salivari in circa il 50% dei casi ed un coinvolgimento meno probabile del tratto gastrointestinale, della tiroide, dei polmoni e del rene). Generalmente si tratta di linfomi non-Hodgkin a cellule B, con una localizzazione a tipo MALT (Mucosa-Associated Lymphoid tissue).

Pazienti particolarmente a rischio di sviluppare complicanze proliferative e che quindi richiedono una sorveglianza accurata possono manifestare tumefazione persistente parotidea, livelli bassi di C3 e C4, splenomegalia, linfadenopatia, neuropatia periferica e vasculite cutanea.

1.4.3 Manifestazioni cliniche

In generale le forme cliniche della sindrome di Sjogren sono suddivisibili, in base al loro interessamento, in ghiandolari ed extraghiandolari.

Le prime sono locali, risultato diretto della distruzione di ghiandole salivari e lacrimali ad opera dell'infiltrazione linfocitaria, mentre le seconde, presenti in circa il 75% dei pazienti ed in particolar modo in soggetti positivi agli anticorpi anti-Ro/La, sono sistemiche, coinvolgendo gli apparati muscolo-scheletrico, ematologico, polmonare, renale, vascolare e il sistema nervoso.

L'esordio è generalmente insidioso facendo sì che dalla comparsa dei primi sintomi, generalmente aspecifici come artrite, fenomeno di Raynaud e astenia, possano passare anche 8/10 anni prima di una diagnosi definitiva, eseguita in relazione ad un quadro clinico conclamato.

Le tre manifestazioni cliniche principali della sindrome di Sjogren sono xeroftalmia, xerostomia e tumefazione delle ghiandole salivari.

La xeroftalmia si manifesta solitamente come sensazione di corpo estraneo oculare, secchezza, fotofobia, arrossamento e bruciore. La ridotta secrezione lacrimale che si verifica è sia quantitativa che qualitativa, in relazione alla riduzione della presenza del lisozima. Per valutare la presenza di cheratocongiuntivite secca vengono utilizzati il test di Schirmer o la colorazione Rosa Bengala o Verde di Lissamina.

L'interessamento delle ghiandole salivari comporta la secchezza delle fauci o xerostomia. La riduzione del flusso salivare innanzitutto fa sì che le mucose orali si presentino atrofiche ed asciutte, la lingua secca, fessurata e arrossata. Come conseguenza di ciò i pazienti riportano una sensazione di bruciore alla bocca e difficoltà nel muovere la lingua, quindi nella fonazione e nella deglutizione in particolare di cibi solidi. Inoltre, la mancata presenza delle proprietà antimicrobiche della saliva favorisce lo sviluppo di carie ed infezioni del cavo orale come la candidosi orale, ma anche cheilite angolare, ulcerazioni croniche e stomatite. I soggetti affetti da SS sono inoltre predisposti a reflusso gastroesofageo in relazione al ruolo che la saliva svolge, dato il suo PH elevato, nella neutralizzazione del reflusso acido dello stomaco.

La tumefazione delle parotidi, associata alla flogosi ghiandolare, si manifesta in circa 1/3 dei casi, e si presenta come simmetrica, recidivante, associata a dolore locale e a febbre. La secchezza può interessare anche altri apparati ghiandolari, manifestandosi nella cute con prurito e nella donna a livello vaginale può facilitare oltre che il prurito anche la dispareunia ed infezioni locali.

L'interessamento extraghiandolare riguarda molto spesso la cute e il microcircolo andando frequentemente a determinare lesioni su base vasculitica come la porpora palpabile ma anche il fenomeno di Raynaud, importante dal punto di vista diagnostico poiché tipicamente presente all'esordio della malattia.

Il coinvolgimento delle vie respiratorie può manifestarsi con secchezza della mucosa nasale, epistassi, diminuzione dell'olfatto, raucedine, aumentata suscettibilità ad infezioni polmonari e bronchiali, ma anche insufficienza ventilatoria restrittiva o ostruttiva. Sintomi costituzionali aspecifici, come astenia generalizzata, malessere, facile affaticamento, febbricola e artromialgie sono manifestazioni sistemiche frequenti che denotano un interessamento extraghiandolare. La riduzione della secrezione esocrina può determinare anche una disfunzione pancreatica e gastrite data la riduzione del muco gastrico e l'interessamento renale il più delle volte può manifestarsi con una acidosi tubulare distale.

Il possibile interessamento del sistema nervoso centrale e periferico si mostra il più delle volte con neuropatia periferica, neuropatia del trigemino, deficit uditivo, vasculiti e mielopatie.

Molto frequenti sono anche considerate leucopenia e anemia normocitica.

1.4.4 Diagnosi

La diagnosi della sindrome di Sjogren si basa solamente su criteri classificativi, negli anni ne sono stati proposti diversi, ma i maggiormente utilizzati sono quelli europei-americani. I criteri considerati sono 6: sintomi oculari, sintomi orali, segni oculari, istopatologia, coinvolgimento delle ghiandole salivari e autoanticorpi.

La sindrome di Sjogren può presentarsi in due forme: una forma definita primaria, quando è presente il solo interessamento delle ghiandole salivari e lacrimali senza l'associazione con altre connettiviti, ed una forma secondaria, quando la sindrome è presente in

associazione con altre malattie autoimmuni sistemiche come la sclerosi sistemica, il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide e la cirrosi biliare primitiva; spesso la SSj secondaria si può trovare anche in presenza di patologie autoimmuni organo specifiche come la celiachia, la tiroidite di Hashimoto, la pancreatite autoimmune e l'epatite autoimmune.

Una diagnosi di SS primaria viene effettuata in presenza di almeno 4 criteri classificativi, tra i quali è compresa la positività della biopsia o degli autoanticorpi anti-Ro/La, oppure la presenza di almeno 3 dei quattro criteri obbiettivi. Per la definizione di SS secondaria è invece necessaria la coesistenza simultanea di una connettivite definita e un sintomo e due segni obbiettivi della sindrome secca. Vengono considerati criteri di esclusione storia di radioterapia testa/collo, pregresso linfoma, malattia "graft versus host", sarcoidosi, assunzione di farmaci che possono favorire secchezza, ed infezione da HCV, HIV o HTLV-1.

1.4.5 Terapia e Prognosi

La sindrome di Sjogren essendo una patologia cronica con uno spettro di malattia molto ampio necessita di un monitoraggio per valutare i deterioramenti della funzionalità ghiandolare, la diffusione extra-ghiandolare e l'eventuale comparsa di complicanze. Il decorso è generalmente benigno, sebbene la presenza di patologie vasculitiche e soprattutto di malattia linfo-proliferativa maligna possano influenzare negativamente la prognosi. Si è inoltre visto che nella forma secondaria la presenza di SS non influenza negativamente la prognosi della connettivite associata.

La secchezza oculare viene generalmente trattata tramite preparati di lacrime artificiali, e, nei casi più gravi, tramite applicazione topica di ciclosporina. Il trattamento invece della xerostomia risulta più difficoltoso in quanto sostituti o stimolanti salivari non si sono rilevati sufficientemente efficaci. Nei casi più gravi possono essere impiegati pilocarpina o cevimelina, ma fondamentale è un'igiene orale costante, utile a ridurre l'evoluzione della carie e le complicanze infettive.

1.5 POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE

Polimiosite e dermatomiosite sono malattie inserite all'interno delle patologie che affliggono il connettivo e appartengono al gruppo eterogeneo delle miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) che oltre a PM e DM comprendono la miosite a corpi inclusi (IBM) e la dermatomiosite clinicamente amiotopica (CADM).

Le caratteristiche principali di queste infiammazioni croniche a carico della muscolatura scheletrica sono dolore, astenia muscolare e coinvolgimento cutaneo.

1.5.1 Epidemiologia ed eziopatogenesi

L'esordio tipico della polimiosite è tra i 50 e i 60 anni, mentre la dermatomiosite presenta due picchi di incidenza: tra 5-15 anni e tra 45-65 anni.

La popolazione più colpita da PM-DM risulta essere quella femminile con un rapporto 2:1, mentre per quanto riguarda l'IBM il rapporto è invertito. Numerosi studi dimostrano una correlazione tra la presenza di PM-DM e una concomitante patologia del connettivo con un'incidenza dal 10% fino al 40% dei casi, ed inoltre è particolarmente rilevante l'associazione di tutte le forme di miositi, soprattutto la dermatomiosite, con neoplasie.

Sembra giocare un ruolo nel determinare la malattia un'associazione di fattori genetici (geni coinvolti nella risposta infiammatoria e familiarità per patologie autoimmuni in parenti dei pazienti affetti da IIM) e fattori ambientali come agenti infettivi, farmaci ed in pazienti con DM raggi ultravioletti.

Ruolo determinante nella patogenesi di PM e DM è svolto dall'autoimmunità. Questo è suggerito sia dalla presenza di autoanticorpi (MSA e MAA) nel siero rilevabile in oltre il 50% dei pazienti affetti e sia dalle caratteristiche istopatologiche individuabili nel tessuto muscolare, attraverso due principali pattern di infiltrato infiammatorio: il primo a livello perivascolare, tipico della DM e il secondo con distribuzione endomisiale nella PM.

1.5.2 Manifestazioni cliniche

La manifestazione clinica principale della polimiosite è una grave astenia dolorosa, che tende progressivamente a peggiorare, e generalmente interessa in maniera simmetrica i muscoli del cingolo scapolo-omerale e pelvico. Nella dermatomiosite è caratteristico il

coinvolgimento cutaneo polimorfo, che può precedere, accompagnare o seguire la miopatia; degno di nota è il fatto che in un 35% dei casi è stata riscontrata la presenza del fenomeno di Raynaud.

Fattori di rischio per mortalità sono rappresentati dall'interessamento polmonare, presente in circa il 50% dei casi, e la malattia cardiovascolare. Altre manifestazioni riguardano l'apparato gastrointestinale, che si manifesta con ad esempio il reflusso gastroesofageo, e artralgie e/o artrite.

In letteratura non sono descritti coinvolgimenti del cavo orale in corso di tale patologia.

1.5.3 Diagnosi e terapia

La diagnosi viene effettuata tramite l'utilizzo dei criteri proposti da Bohan e Peter che riguardano astenia, aumento degli enzimi muscolari, anomalie all'esame elettromiografico, miosite individuata in seguito a biopsia ed alterazioni cutanee tipiche. Attualmente gli steroidi ad alto dosaggio sono i farmaci più utilizzati, e nei casi più gravi vengono impiegati immunosoppressori citotossici.

1.6 CONNETTIVITE MISTA E CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA

Oltre alle patologie con uno spettro sintomatologico ben definito come quelle viste sino ad ora esistono altri quadri sintomatologici non riferibili ad una sola connettivite o che non possiedono tutti i criteri per poter essere identificati con una singola patologia del connettivo, stiamo quindi parlando delle connettiviti miste ed indifferenziate. In particolare, le connettiviti miste (Mixed Connective Tissue Disease, MCTD) sono condizioni caratterizzate dalla sovrapposizione di caratteristiche del Lupus Eritematoso Sistemico (LES), della Sclerosi Sistemica (SSc), della Polidermatomiosite (PM/DM) e dell'artrite reumatoide. In relazione a questo i pazienti presentano sintomi che nella maggioranza dei casi sono il fenomeno di Raynaud e artriti che si possono poi associare a miosite, interessamento polmonare, cutaneo e di altri organi. Tuttora è in discussione il fatto che la MCTD rappresenti un'entità clinica a sé stante piuttosto che una sovrapposizione fra le altre connettiviti sistemiche.

Per quanto concerne invece le connettiviti indifferenziate (UCTD), esse comprendono casi in cui i pazienti non raggiungono criteri classificativi sufficienti per la diagnosi di una specifica patologia del connettivo. Tali connettiviti possono rimanere stabili nel tempo o evolvere negli anni verso una connettivite differenziata.

CAPITOLO 2

PRINCIPALI MANIFESTAZIONI ORALI NELLE CONNETTIVITI E SEQUELE ORALI ASSOCIATE

Come abbiamo potuto osservare nel capitolo precedente, tra le manifestazioni caratteristiche della maggioranza delle connettiviti rientrano quelle relative al cavo orale. In particolar modo possiamo affermare che è piuttosto frequente riscontrare un coinvolgimento orale in pazienti affetti da LES, SSc, SSj, e di conseguenza eventualmente in MCTD e UCTD, piuttosto che in PM/DM e APS.

Le principali manifestazioni sono legate all'alterazione delle difese immunitarie che caratterizzano in generale queste patologie, in correlazione agli specifici danni diretti ed indiretti che queste malattie causano su ghiandole, mucose e tessuti duri. Tutti questi processi possono concorrere all'insorgenza di quelle che sono le malattie parodontali, infiammazioni ad eziologia multifattoriale che colpiscono i tessuti di sostegno del dente.

2.1 XEROSTOMIA

La xerostomia o sindrome della bocca secca è un disturbo collegato ad una scarsa presenza di saliva nel cavo orale.

La piena comprensione delle caratteristiche e delle conseguenze di una iposcialia è realmente apprezzabile solo in seguito ad una conoscenza della saliva e delle sue funzioni. La saliva è infatti un liquido iposmotico secreto dalle ghiandole salivari maggiori e minori, costituita per un 99% da acqua ed il restante 1% da ioni ed enzimi. Le sue funzioni sono varie e volte principalmente a garantire protezione al cavo orale, quindi a mucose, tessuti molli e denti.

Innanzitutto, la saliva, grazie alla grande composizione acquosa e alla presenza di glicoproteine come la mucina, ha la capacità di mantenere umettata la bocca e quindi fungere da lubrificante orale, facilitando la deglutizione e la fonazione. La protezione che la saliva riesce ad offrire al cavo orale è relazionata sia al flusso salivare che alla concentrazione presente al suo interno di immunoglobuline e proteine salivari come il lisozima e la lattoferrina. Infatti, grazie a questi elementi, tramite quindi un'azione

antimicrobica, la saliva influisce sulla microflora orale, andando quindi a svolgere un ruolo fondamentale nella detersione del cavo orale.

Inoltre, essa possiede una capacità tampone che permette di mantenere il PH orale entro i limiti fisiologici di 6 e 7.5, contribuendo così a limitare l'azione erosiva che acidi estrinseci ed intrinseci possono avere nei confronti dei tessuti orali e a garantire un controllo sul microbiota orale.

Infine, la sua presenza rende possibile l'iniziale digestione del cibo a livello della bocca, in quanto, coadiuvata dall'azione meccanica della masticazione, trasforma gli alimenti in bolo ed esercita le sue proprietà digestive tramite enzimi in essa contenuti come l'amilasi salivare e la lipasi.

In relazione a quanto detto finora, dato il ruolo fondamentale che la saliva svolge nel cavo orale, eventuali squilibri che possano portare ad una sua variazione quantitativa e/o qualitativa, genereranno conseguenze sostanziali soprattutto a livello locale ma che possono anche però inficiare il quadro clinico generale.

Fattori che possono influenzare la secrezione salivare ed in particolare causarne una diminuzione sono vari, si ritiene infatti che circa tra il 5.5 e il 46% della popolazione adulta soffra di questo disturbo.

Interessante è inoltre vedere come, probabilmente a causa di una generale ignoranza sull'importanza della presenza di questo liquido biologicamente attivo, solo una piccola parte di coloro che soffrono di secchezza delle fauci ritengano questo un evento degno di particolare importanza clinica, considerandolo invece il più delle volte rilevante solo in relazione al fastidio che esso determina.

Cause della xerostomia sono varie, ma in generale si può affermare che se questa condizione è presente in un periodo limitato di tempo la determinante principale è lo stile di vita: stato di ansia e stress, consumo di molti cibi salati, disidratazione, consumo di alcool, uso di droghe e fumo.

Più spesso però essa permane in maniera cronica, ed è quindi derivante da condizioni patologiche come, ad esempio, la sindrome di Sjogren, diabete, fibrosi cistica, disfunzioni nervose ed in generale lesioni delle ghiandole salivari. Inoltre, molto frequentemente sono spesso associate a questa condizione, una terapia radiante alla testa e al collo e l'utilizzo

di determinati farmaci tra cui antidepressivi, antistaminici, ansiolitici, decongestionanti, antipertensivi e diuretici.

I sintomi più comuni riferiti da soggetti che ne soffrono sono una sensazione di bruciore e dolore alla bocca, (riferito soprattutto a livello della lingua e delle labbra che appaiono spesso come screpolate (*Fig. 1.4*)), difficoltà a parlare e deglutire, alterazione dei sapori, ed una maggiore necessità di assumere liquidi per provare sollievo. Segni di questa condizione rilevabili durante un esame obiettivo possono essere vari e di diversa gravità. A causa dell'atrofia epiteliale e della mancanza del film salivare emolliente, le mucose appaiono generalmente lisce, secche, pallide, pergamenacee, e sono presenti segni di traumi abrasivi (di cuspidi e margini dentali), afte, cheilite angolare e chiazze eritematose. La lingua presenta una superficie disepitelizzata, liscia, fessurata ai margini e con atrofia delle papille filiformi (*Fig. 1.5*). Altre complicanze dentarie ed orali correlate a questa condizione sono la maggiore insorgenza di carie, parodontopatie, candidosi e problemi legati a protesi.



Fig. 1.4 – Labbra secche e screpolate in paziente con xerostomia



Fig. 1.5 – Lingua fessurata in paziente con xerostomia

Ad oggi il trattamento principale nella xerostomia è palliativo. Si tratta quindi di una terapia di sostegno graduata alla severità della sindrome.

Innanzitutto, se la xerostomia è farmaco correlata e non è possibile una modificazione del farmaco, allora si può agire modificando i tempi di somministrazione dei farmaci, in modo da ottenere l'effetto massimo degli stessi durante il giorno piuttosto che durante la notte, ed evitare la somministrazione sublinguale.

In relazione al trattamento sintomatico, le misure che si possono intraprendere hanno lo scopo di aumentare la produzione di saliva e controllare la carie. Strategie utili non farmacologiche sono quelle di mantenere elevata l'idratazione consumando liquidi privi di zuccheri e stimolare la salivazione tramite l'utilizzo di chewing gum o caramelle, senza zucchero o contenenti xilitolo. Inoltre, possono rivelarsi utili l'impiego di sostituti salivari da banco contenenti idrossimetilcellulosa, carbossimetilcellulosa o glicerina. L'applicazione di vaselina a labbra e sotto le dentiere può alleviare la sintomatologia dolorosa derivante dall'essiccamento e dalle screpolature. Farmaci maggiormente impiegati per favorire l'aumento della produzione di saliva sono la pilocarpina e la cevimelina, entrambi anticolinergici.

Il primo agisce su tutti i recettori muscarinici e viene solitamente somministrato per via orale in posologia di 5mg per 3 volte al giorno, ma sono stati riscontrati, seppur in frequenza relativamente bassa, alcuni effetti collaterali (sudorazione, rossore, poliuria) ed è controindicato in pazienti con ipertensione arteriosa, asma, ulcera gastrica e glaucoma. Studi rivelano però buoni risultati tramite l'utilizzo di 5mg di pilocarpina in formulazioni come idrogel e sciacqui orali, tramite i quali il rilascio del farmaco all'interno della cavità orale è più lento e si prolunga per 3 ore.

Il secondo, la cevimelina, è un altro stimolatore salivare che analogamente all'acetilcolina agisce sul recettore muscarinico M3; la dose consigliata è di 30mg assunti 3 volte al giorno per via orale, e possiede meno effetti collaterali cardiaci rispetto alla pilocarpina.

2.2 AFTE

L'ulcera aftosa è una lesione della mucosa, tipicamente presente nel cavo orale e meno spesso nell'area genitale; nel soggetto in cui si verifica provoca generalmente un fastidio intenso che può trasformarsi in un vero e proprio dolore.

Può precedere la comparsa di un'afte una sensazione di bruciore o pizzicore nel sito in cui poi si sviluppa un'area rossa o una bolla, a cui segue una piccola ulcera aperta. La lesione appare quindi come un'apertura di forma ovale e di colore bianco-giallastro, circondata da un anello rosso e infiammato, con talvolta presente un alone biancastro. Vengono clinicamente distinte tre forme di afte orali: afte minori (*Fig. 1.6*), afte maggiori e afte erpetiformi.

Le afte minori sono le più frequenti, caratterizzate dal fatto di avere un'insorgenza improvvisa ed essere di breve durata; hanno un diametro inferiore al centimetro e si manifestano soprattutto sulla mucosa vestibolare del labbro.



Fig. 1.6 – Ulcera aftosa minore

Le afte maggiori sono ulcere che possiedono un diametro superiore ad 1 cm, si presentano essenzialmente durante l'infanzia o l'adolescenza, più persistenti rispetto alle minori e lasciano spesso una cicatrice.

Le afte erpetiformi sono meno comuni e appaiono come un raggruppamento di piccole ulcerazioni ed hanno solitamente dimensioni inferiori a 1-2 mm.

Generalmente, poiché le afte che interessano le mucose orali ricompaiono periodicamente, si può parlare di stomatite aftosa ricorrente (Recurrent Aphthous stomatitis, RAS). Questa è caratterizzata dalla comparsa di ulcere orali che si presentano almeno 4 volte all'anno, con un aumento della frequenza all'avanzare dell'età, e può riguardare fino a circa il 50% della popolazione, interessando persone di tutte le età.

In relazione alla patogenesi della RAS l'ipotesi più comunemente valida è basata su fattori immunitari. Secondo essa, per cause ancora non identificate, il nostro organismo riconosce come lesive alcune cellule della mucosa orale, e con lo scopo quindi di

eliminarle, attiva contro esse una risposta del sistema immunitario che determina infine la creazione delle classiche lesioni.

A tutt'oggi infatti non è ancora chiara l'eziopatogenesi delle lesioni aftose, ma si ritiene che diversi fattori predispongano un soggetto a tale manifestazione. I principali fattori ad essa associati sono: traumi locali (dovuti per esempio a morsicature, bevande molto calde, apparecchi ortodontici), fattori genetici, fattori emotivi (ansia e stress), depressione, dieta non equilibrata (ad esempio uno scarso apporto di vitamine, zinco e ferro), allergie (a farmaci o alimenti), malattie autoimmuni, squilibri ormonali, infezioni (batteri, funghi, virus), malattie gastrointestinali, malattie sistemiche, uso di droghe o tumori. Essendo non ancora del tutto chiarite le cause che portano all'origine delle afte orali, attualmente il trattamento è palliativo e sintomatico.

In generale, se non sono individuabili patologie di base che spiegherebbero tali manifestazioni, si può ricorrere ad un trattamento generico basato sull'assunzione di alimenti, integratori e medicinali (vitaminici, probiotici, minerali) capaci di aumentare l'efficienza soprattutto immunitaria e pratiche di rilassamento psicofisico per diminuire lo stress.

Attualmente i principali rimedi utilizzati per le afte, che hanno l'obiettivo di accelerarne il processo curativo e riparatorio, sono l'utilizzo topico di corticosteroidi (collutori o paste per massaggi), di anestetici locali come la lidocaina e di sucralfato. Un approccio farmacologico può essere rappresentato dall'utilizzo di gel o collutori a base di antinfiammatori o sostanze antisettiche come la clorexidina.

Invece l'utilizzo topico di antibiotici o un tentativo di trattamento con immunosoppressori e immunomodulatori è riservato esclusivamente al trattamento di ulcere aftose particolarmente grandi e gravi.

I principali consigli, utili a favorire sia la guarigione delle lesioni che l'ottenimento di un sollievo dalla sintomatologia dolorosa da esse derivante, sono: evitare l'assunzione di cibi acidi, speziati, piccanti, molto salati, duri e secchi, ed il consumo di bevande irritanti. È inoltre molto utile il mantenimento di una corretta igiene del cavo orale tramite un trattamento sia domiciliare che professionale, con sedute di igiene consigliate ogni tre mesi.

2.3 CANDIDOSI ORALE

L'infezione fungina più comune del cavo orale è quella che scaturisce da miceti del genere *Candida*. Nel 90% dei casi il principale responsabile è la *Candida Albicans*, fungo normalmente presente nella flora saprofita della mucosa orale e gastrointestinale. I quadri clinici legati a questa infezione derivano dal fatto che questo fungo, in condizioni particolari che generano una riduzione delle capacità di difesa dell'organismo e/o un'alterazione della normale flora microbica orale, si comporta da patogeno opportunisto. Principali fattori predisponenti sono: diabete, xerostomia, terapie antibiotiche e cortisoniche, stati di immunodepressione e immunodeficienza, scarsa igiene orale, disturbi endocrini e alimentari.

Caratteristica manifestazione della candidosi orale è la comparsa di placche biancastre che generalmente ricoprono lingua, gengive e parte esterna delle labbra (*Fig. 1.7*). Tipico quadro sintomatologico ad essa correlata è rappresentato da dolore, in particolar modo alla deglutizione, sensazione di un corpo estraneo nel cavo orale e perdita del gusto.



Fig. 1.7 – Lingua infetta da Candida Albicans

2.4 CHEILITE ANGOLARE

La cheilite angolare, o stomatite angolare, è un'inflammazione che colpisce gli angoli della bocca spesso bilateralmente; essa è nella maggior parte dei casi associata ad un'infezione da parte di microrganismi come ad esempio *S. Aureus*, *Candida* o *Streptococco* (*Fig. 1.8*). Tale condizione si manifesta tramite crepe o talvolta spaccature profonde che possono anche sanguinare in seguito all'apertura della bocca, generando nel

paziente sintomi quali dolore, bruciore ed eritema che possono rendere nel complesso difficili pratiche semplici come sbadigliare, parlare, mangiare e sorridere.



Fig. 1.8 – Cheilite angolare

2.5 EROSIONE DENTALE

La demineralizzazione è un processo caratterizzato dalla perdita dei minerali che compongono lo smalto del dente, strato più esterno dell'elemento dentale, che può nei casi più gravi portare al coinvolgimento anche della dentina. Questo fenomeno può essere dovuto sia a cause meccaniche che a cause chimiche.

Tra le cause meccaniche rientrano l'abrasione, principalmente derivante dall'impiego di una tecnica di spazzolamento non corretta e/o dall'utilizzo di uno spazzolino avente setole troppo dure, e l'attrito, che può derivare da una mal occlusione dentale e/o da bruxismo. Molto spesso la principale causa è però l'erosione (*Fig. 1.9*), cioè una demineralizzazione conseguente alla presenza nel cavo orale di un PH acido uguale o inferiore a 5.5. L'erosione è quindi una patologia che può riguardare tutte le età e consiste in una irreversibile perdita di smalto, che poi può svilupparsi fino a riguardare anche dentina e polpa, causata da un agente chimico.

Essa può essere dovuta all'azione di acidi sia di origine estrinseca (bibite acide, succhi di frutta) che di origine intrinseca (reflusso gastroesofageo).

Le conseguenze principali derivanti da questo evento sono una maggiore suscettibilità a carie e fratture, una ipersensibilità ed un peggioramento delle condizioni estetiche dovuto ad un tipico ingiallimento dell'elemento dentale coinvolto.

Di conseguenza situazioni che favoriscono un ambiente acido, quali ad esempio la xerostomia, unite ad una scarsa igiene orale possono contribuire in maniera importante al verificarsi di questo processo.

Inoltre, può contribuire all'erosione, rendendola visibile in particolar modo nelle superfici palatali degli elementi dentali, il reflusso gastroesofageo.

Il trattamento principale per la prevenzione da carie, a cui in seguito a questa condizione si risulta essere più soggetti, è sicuramente un'accurata igiene orale attuata tramite il regolare utilizzo giornaliero dello spazzolino con dentifrici che possiedono un'aggiunta di calcio e fosfati ed il quotidiano uso del filo interdentale e di sciacqui o gel fluorurati. Molto utile, nel diminuire la probabilità di insorgenza del fenomeno carioso, è l'utilizzo di paradenti notturni personalizzati che fungono da carrier di gel al fluoro (fluoruro di sodio all'1,1% o fluoruro stannoso allo 0,4%) o l'applicazione in studio dentistico di una vernice al fluoruro di sodio al 5% dalle 2 alle 4 volte l'anno.

È inoltre consigliato, oltre ad un aumento della frequenza delle visite odontoiatriche con effettuazione di igiene orale professionale, il consumo di alimenti e bevande che non siano acidi o zuccherini.



Fig. 1.9 – Erosione dentale

2.6 REFLUSSO GASTROESOFAGEO

Il reflusso gastroesofageo è un disturbo che si verifica in seguito alla risalita di succhi gastrici nell'esofago, e si stima che circa un 20% della popolazione adulta ne sia affetto. Esso può considerarsi fisiologico entro certi limiti, in particolare in seguito ai pasti, altrimenti è da ritenersi patologico principali sintomi di questa malattia sono bruciore di stomaco, acidità e rigurgito.

A livello orale questa condizione causa l'erosione dentale da reflusso gastroesofageo, che si caratterizza da un ingiallimento degli elementi dentali coinvolti, particolarmente visibile nelle superfici palatali, ed una maggiore suscettibilità ad ipersensibilità e carie, talvolta associati anche ad afte data l'irritazione causata alla mucosa orale.

CAPITOLO 3

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

3.1 SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questo lavoro è quello di indagare quali siano le principali manifestazioni orali nei pazienti affetti da connettivite ed analizzare se ci siano delle problematiche del cavo orale che si associno più frequentemente ad alcune specifiche patologie autoimmuni al fine di poterle ricercare precocemente e attuare delle strategie di prevenzione.

È noto infatti, dalla letteratura, che ci sia un'associazione, ad esempio, tra sindrome di Sjogren e le problematiche connesse con la xerostomia o tra la SSc ed il reflusso gastroesofageo, ma ci si è domandato quale fosse l'incidenza di tali problematiche anche nelle altre patologie autoimmunitarie per andarle a ricercarle precocemente in tali pazienti.

I disturbi del cavo orale costituiscono un serio problema che incide di gran lunga sulla qualità di vita del paziente, intaccando sia l'aspetto più sociale costituito dalla capacità di eloquio sia quello della salute fisica andando a rendere più complicata l'alimentazione, che in questi pazienti è di rilevante importanza.

Attuare quindi precocemente delle strategie di prevenzione è essenziale in questo contesto, e proprio per questo, in questo lavoro, abbiamo cercato di comprendere se le tecniche di prevenzione di base, come una corretta igiene orale, correlino con una minore incidenza di problematiche quali afte, cheiliti, candidosi ed erosione dentale per consigliare ai pazienti, nel corso della visita, i corretti comportamenti da attuare.

3.2 MATERIALI E METODI

Questo studio ha coinvolto 42 pazienti affetti da connettivite afferenti presso gli ambulatori interdivisionali della S.O.D. di Clinica Medica dell'Università Politecnica delle Marche nel periodo tra agosto e settembre 2021.

I pazienti sono stati reclutati su base volontaria, previo consenso informato. Ad essi è stato somministrato un questionario volto ad indagare le problematiche del cavo orale dalle quali erano affetti o erano stati affetti in passato (*Fig. 2.1*).

Sono state ricercate le manifestazioni tipiche delle connettiviti e quelle che ad esse si associano frequentemente. È stata posta particolare attenzione anche all'igiene orale e alle misure di prevenzione messe in atto dai pazienti.

Il questionario è composto da una prima parte che permette un inquadramento generale richiedendo al paziente il tipo di connettivite diagnosticata, il sesso, l'età attuale e l'età della diagnosi.

La parte successiva permette l'acquisizione di informazioni quantitative e qualitative riguardanti i sintomi manifestati dal paziente tra quelli più frequentemente presenti, secondo la letteratura, in pazienti affetti da patologie del connettivo. Infine, nell'ultima parte è stata indagata l'igiene orale del paziente richiedendo informazioni riguardanti la frequenza di spazzolamento giornaliera e l'eventuale utilizzo di ulteriori presidi oltre allo spazzolino, come ad esempio filo, scovolino e/o collutorio.

I sintomi di cui è stata effettuata la valutazione sono stati: xerostomia (bocca secca) e le difficoltà correlate, afte, cheilite angolare, candidosi orale, erosione dentale e reflusso gastroesofageo.

Essi sono stati valutati sia in base alla presenza e assenza che in relazione alla gravità e/o alla frequenza con cui si presentavano. I pazienti erano infatti tenuti, in relazione ad ogni manifestazione indagata, ad esprimere nel questionario un giudizio in base alla loro percezione relativa al sintomo, tramite l'apposizione di un segno nelle caselle a scelta tra "no, poco, abbastanza, molto".

I pazienti sono stati guidati nella compilazione del questionario, in primo luogo per assicurare una completa comprensione delle domande alle quali erano tenuti a rispondere ed in secondo luogo per poter successivamente consigliare in maniera più personalizzata il trattamento delle eventuali sintomatologie presenti.

Sesso				
Età				
Patologia				
Età di esordio della patologia				
	NO	POCO	ABBASTANZA	MOLTO
Ha secchezza orale?				
Deve sorseggiare liquidi e/o utilizzare caramelle/chewing-gum per avere sollievo quando non sta mangiando?				
Ha difficoltà a parlare a causa della secchezza orale?				
Ha difficoltà a dormire a causa della secchezza orale?				
Deve sorseggiare liquidi per aiutarsi a deglutire il cibo?				
Ha difficoltà a masticare a causa della secchezza orale?				
Ha mai avuto o ha afte?				
Ha mai avuto o ha cheilite angolare?				
Ha mai avuto o ha candidosi orale?				
Ha notato un ingiallimento dei denti e/o una maggiore sensibilità a caldo e freddo e/o una tendenza a rotture e/o un maggiore sviluppo di carie?				
Ha sintomi da reflusso gastroesofageo?				
Quante volte al giorno lava i denti?				
Oltre allo spazzolino utilizza altri presidi (come ad esempio filo, scovolino, collutorio), se sì quali?				

Fig. 2.1 – Questionario somministrato ai pazienti

Soprattutto nei pazienti che mostravano scarso interesse verso l'igiene orale domiciliare, è stato ampiamente evidenziato il ruolo fondamentale che esso esercita, e di conseguenza anche la necessità di effettuare periodici controlli odontoiatrici e sedute di igiene orale professionale.

Quindi oltre a render noti i motivi per cui l'igiene del cavo orale è di estrema importanza, sono state fornite indicazioni sull'utilizzo dei presidi di igiene orale domiciliare, con particolare attenzione ai pazienti che per problematiche legate alla loro patologia di base riscontravano maggiori difficoltà nello svolgerle.

Inoltre, ai pazienti che presentavano xerostomia sono stati consigliati stili di vita volti ad alleviare e rendere, per quanto possibile, meno gravosa questa condizione e di conseguenza le possibili sequele. I principali consigli sono stati: mantenere elevata l'idratazione, preferire alimenti e bevande prive di zucchero, utilizzare come dolcificante lo xilitolo, preferire il consumo di cibi morbidi e umidi ed evitare cibi duri e secchi, salati, acidi, speziati e piccanti, evitare sostanze irritanti quali caffè, alcolici e nicotina. Per la stimolazione della salivazione oltre all'utilizzo di chewing-gum e/o caramelline è stato inoltre proposto l'impiego di spray o gel idratanti.

In relazione al trattamento della candidosi orale è stato spiegato come riconoscere tale complicanza ed è stato consigliato di rivolgersi al medico in caso di riscontro di tale sintomatologia per la precoce prescrizione di un antimicotico, mentre per le afte sono state consigliate sostanze a base di corticosteroidi, lidocaina e sucralfato. L'utilizzo, inoltre, di dentifrici o collutori remineralizzanti sono stati consigliati in relazione alla maggiore suscettibilità a carie.

3.3 RISULTATI

Il questionario è stato somministrato ad un totale di 42 pazienti, di cui 14 affetti da lupus eritematoso sistemico, 18 da sclerosi sistemica, 5 da sindrome di Sjogren e 5 da connettivite indifferenziata.

In seguito all'elaborazione dei dati raccolti tramite i vari questionari è stato possibile vedere come le sintomatologie analizzate siano presenti in tutti i pazienti affetti dalle sindromi indagate ma con incidenze e gravità/frequenze differenti.

Nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico risulta evidente come la manifestazione principale sia la presenza di afte (11/14 pazienti), seguita dalla xerostomia (7/14 pazienti) e reflusso gastroesofageo (7/14 pazienti), mentre la presenza di erosione dentale non è particolarmente spiccata (*Fig. 3.1a*).

Nei pazienti affetti da sclerodermia la manifestazione principale è invece la xerostomia (15/18 pazienti), unita ad una evidente erosione dentale (14/18 pazienti) e sintomatologia da reflusso gastroesofageo (12/18 pazienti) (*Fig.3.1b*).

Soprattutto nei pazienti affetti da sindrome di Sjogren risultano molto evidenti la xerostomia (5/5 pazienti) e l'erosione dentale (5/5 pazienti) e, a differenza delle altre patologie, anche la cheilite angolare (4/5 pazienti) (*Fig. 3.1c*).

Nella connettivite indifferenziata risultano presenti quasi con le stesse frequenze xerostomia (3/5 pazienti), erosione dentale (2/5 pazienti) e reflusso gastroesofageo (2/5 pazienti) (*Fig. 3.1d*).

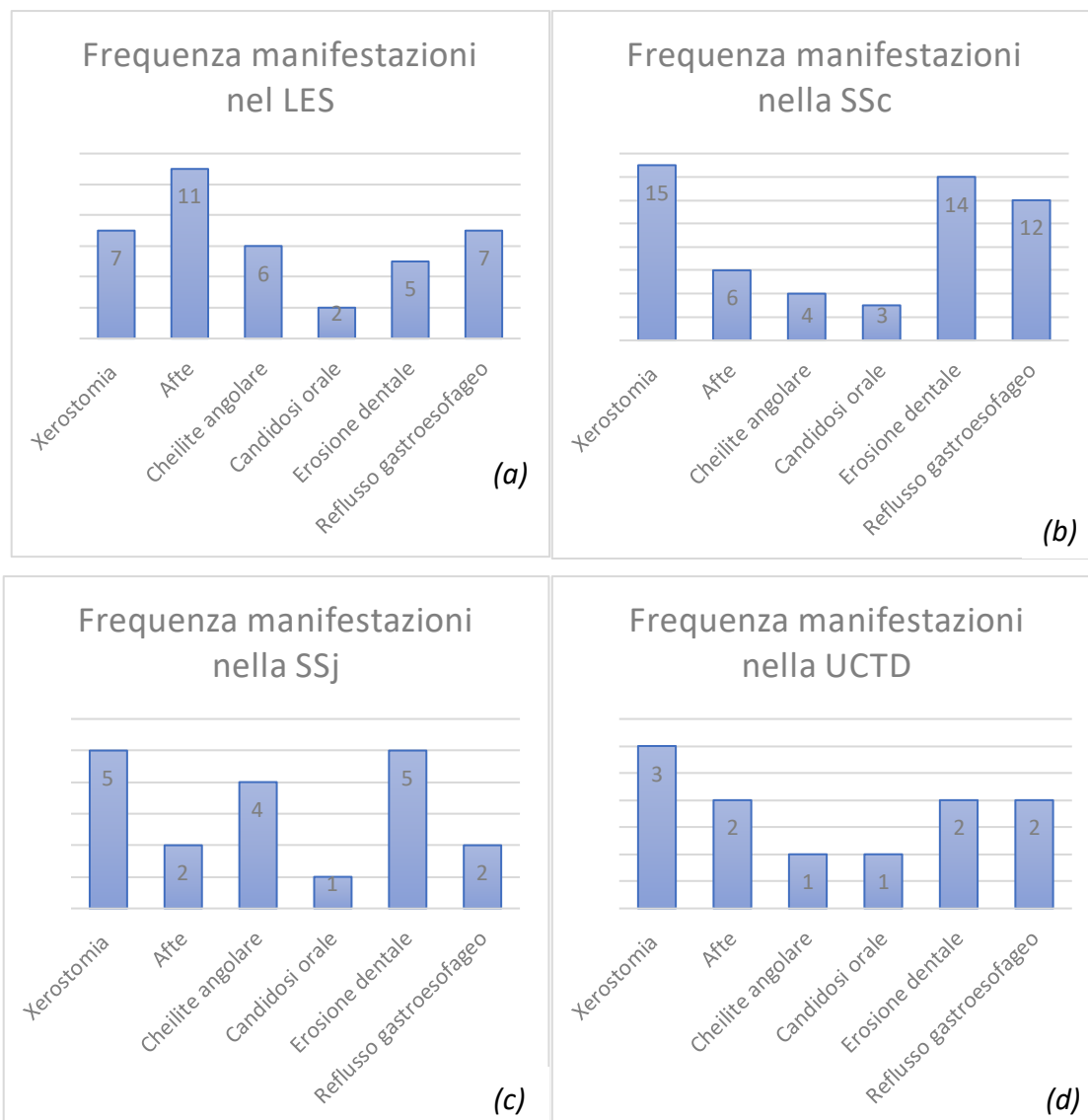


Fig. 3.1 – Frequenza manifestazioni a) nel lupus eritematoso sistemico, b) nella sclerosi sistemica, c) nella sindrome di Sjogren, d) nella connettivite indifferenziata.

Attraverso un questionario che permetteva al paziente di esprimere un giudizio qualitativo del grado di disagio percepito, in relazione a tali problematiche del cavo orale e alla frequenza di recidive, abbiamo riscontrato che la presenza di afte è particolarmente frequente nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico, e tra questi la maggioranza di pazienti riferisce questo sintomo abbastanza o molto frequentemente (50%) (Fig. 3.2a).

Nelle altre connettiviti indagate in questo studio la suddetta manifestazione risulta assente in circa il 60% dei casi e quelli in cui si verificano le recidive non sono molto frequenti

per quanto riguarda SSj e UCTD, mentre lo sono leggermente di più nei pazienti affetti da SSc (Fig. 3.2 b, c, d).

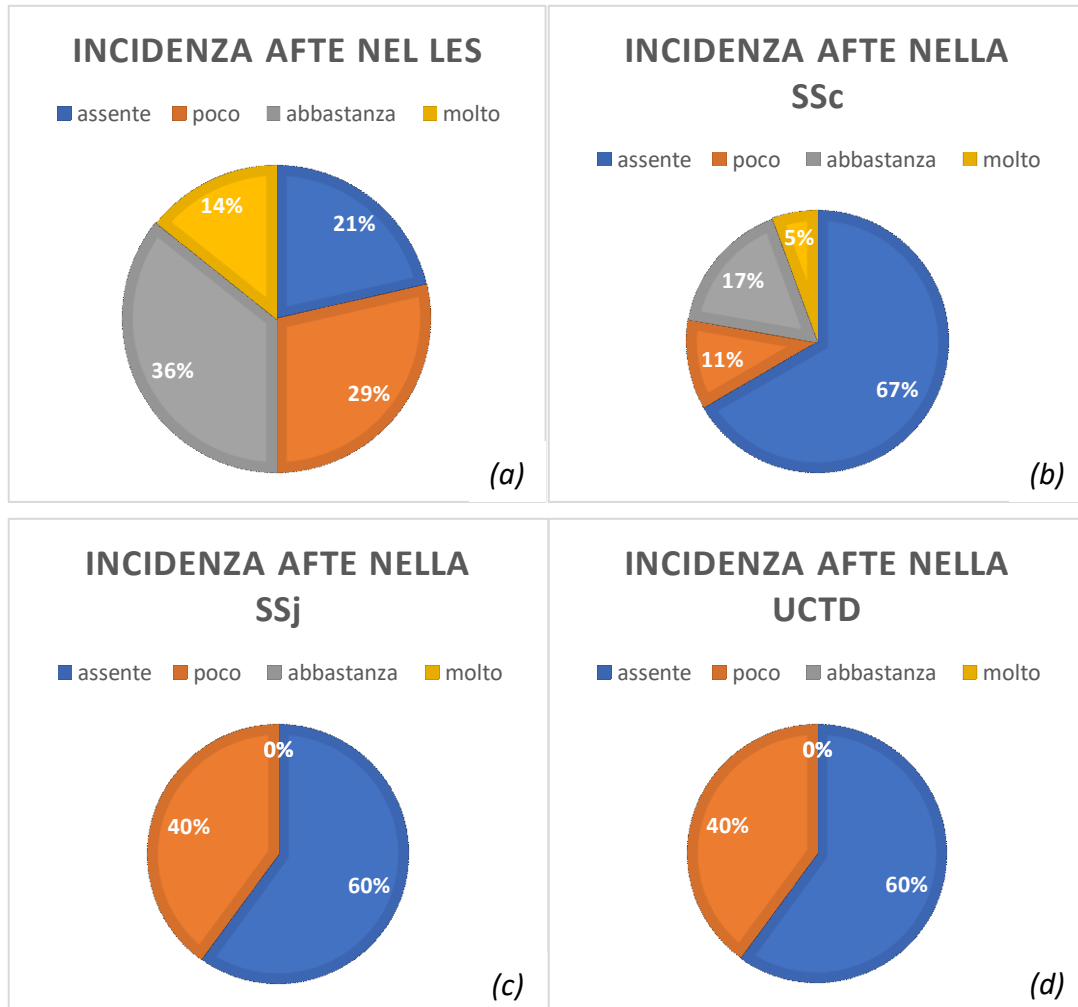


Fig. 3.2 – Incidenza delle afte a) nel lupus eritematoso sistemico, b) nella sclerosi sistemica, c) nella sindrome di Sjogren, d) nella connettivite indifferenziata.

Per quanto riguarda la cheilite angolare si è osservata una prevalenza nei pazienti affetti da sindrome di Sjogren, l'80% afferma infatti di aver avuto almeno un episodio di cheilite angolare ed il 40% di questi sostiene di aver avuto numerosi episodi (Fig.3.3c). Nei pazienti affetti da LES si riscontra questa complicanza in circa il 40% dei casi, mentre tale problematica risulta essere di minor rilievo nei pazienti sclerodermici, dove solo il 22% ricorda di aver avuto questo disturbo, e di questi la maggior parte riferisce di aver avuto pochi episodi (Fig.3.3b). La cheilite angolare sembra essere, inoltre, una problematica di minor conto anche nella connettivite indifferenziata dove solo il 20%

afferma di aver avuto qualche sporadico episodio (Fig. 3.3d). È inoltre evidenziabile come nessuno di questi pazienti ha risposto "molto" al quesito "ha mai avuto cheilite angolare?".

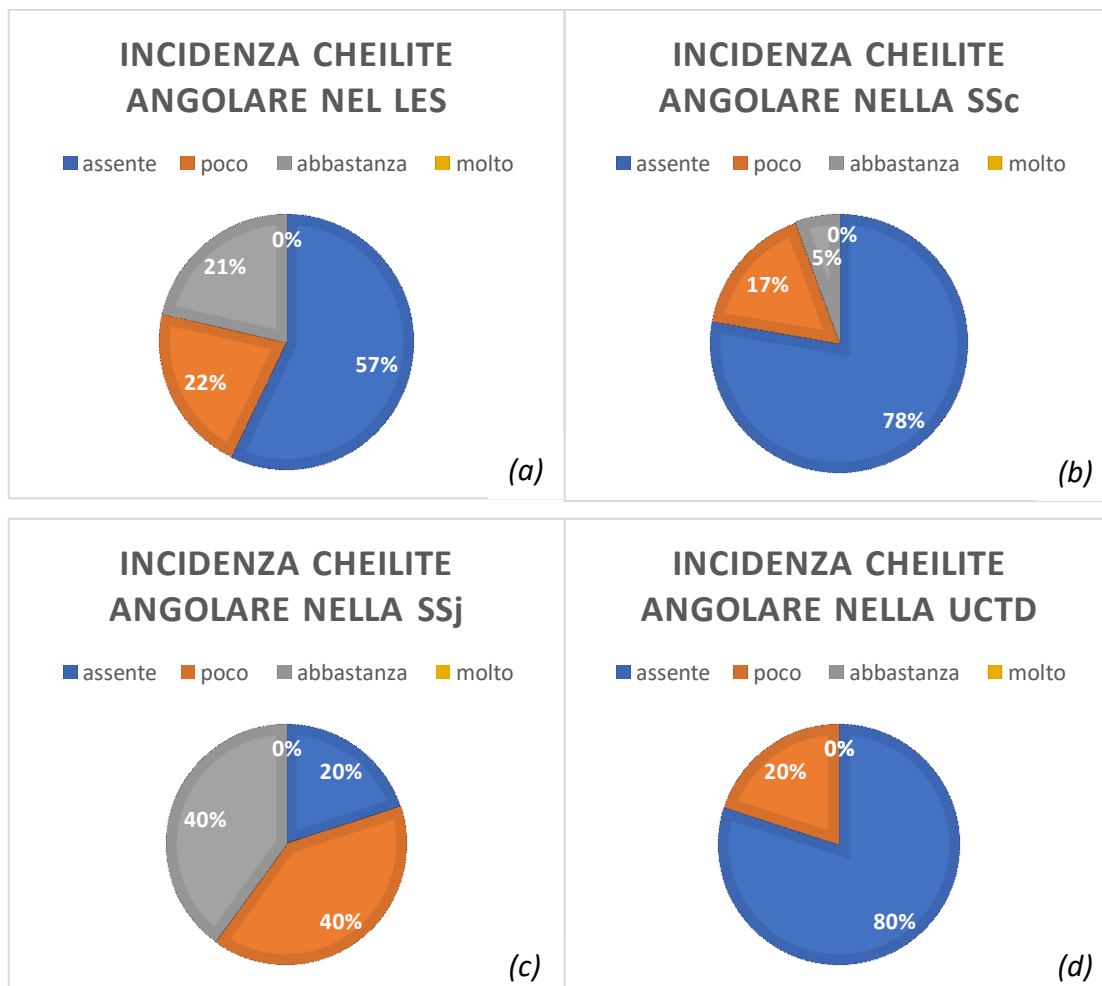


Fig. 3.3 – Incidenza della cheilite angolare a) nel lupus eritematoso sistemico, b) nella sclerosi sistemica, c) nella sindrome di Sjogren, d) nella connettivite indifferenziata.

La candidosi orale è risultata in generale un problema poco frequente nel nostro campione, infatti circa l'80% dei pazienti affetti indistintamente da LES, SSc, SSj, UCTD riferiscono di non avere avuto mai episodi di candidosi orale e all'incirca il 20% di pazienti che ha manifestato questa complicanza afferma di aver avuto pochi episodi (Fig. 3.4a, b, c, d).

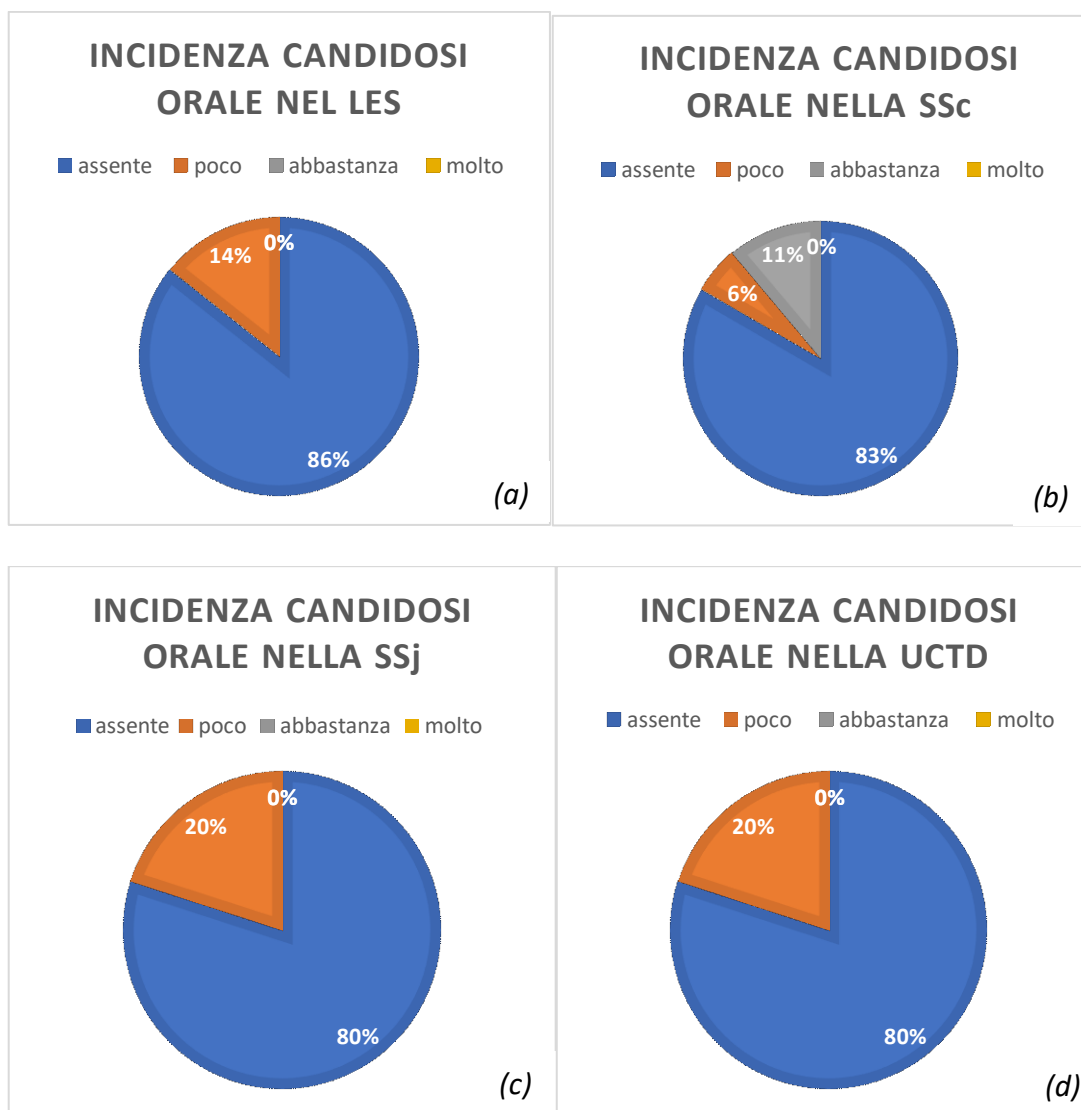


Fig. 3.4 – Incidenza della candidosi orale a) nel lupus eritematoso sistemico, b) nella sclerosi sistemica, c) nella sindrome di Sjogren, d) nella connettivite indifferenziata.

È stata indagata anche la presenza di segni e sintomi di erosione dentale chiedendo ai pazienti se avessero notato un ingiallimento dei denti e/o una maggiore sensibilità a caldo e freddo e/o una tendenza a rotture e/o un maggiore sviluppo di carie. Questa complicanza è stata riscontrata in un campione esiguo di pazienti affetti da LES e connettivite indifferenziata, mentre si è rivelata molto frequentemente in quelli affetti da SSc e ancor più in quelli affetti dalla sindrome di Sjogren dove tale sintomatologia è stata riferita dalla totalità dei pazienti e in oltre il 50% dei casi veniva definita come una problematica “abbastanza” importante (Fig. 3.5a, b, c, d).

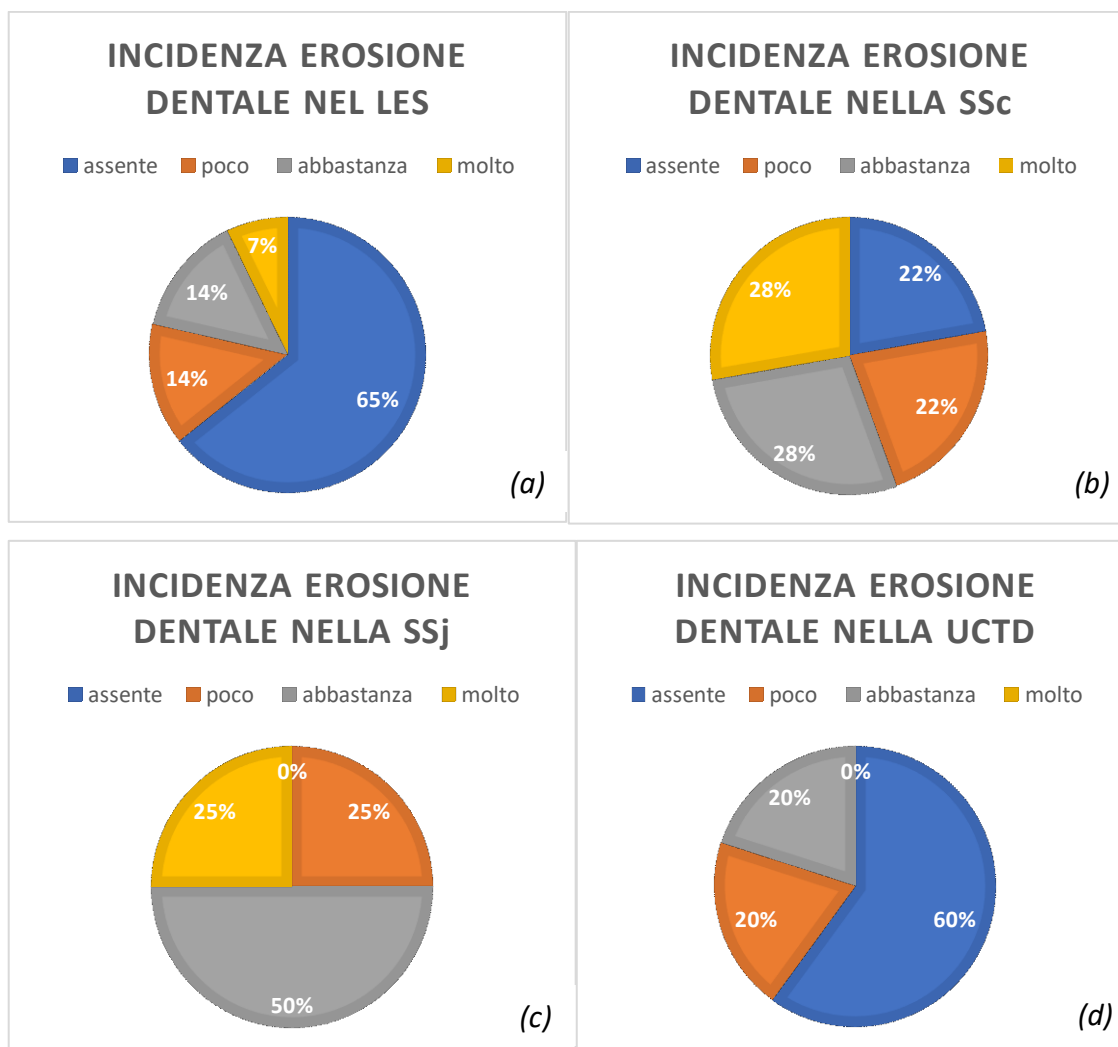


Fig. 3.5 – Incidenza della erosione dentale a) nel lupus eritematoso sistemico, b) nella sclerosi sistemica, c) nella sindrome di Sjogren, d) nella connettivite indifferenziata.

È stata valutata anche la presenza del reflusso gastroesofageo, chiedendo ai pazienti se avessero sintomi riconducibili a questo disturbo. I dati emersi sembrano confermare quelli presenti in letteratura, evidenziando come questo sia un fenomeno di frequente riscontro nei pazienti affetti da sclerodermia, presente nel 67% dei pazienti esaminati, dove nel 17% dei casi costituisce una problematica di rilievo visto che 3 pazienti su 12 hanno risposto "molto" alla domanda "hai sintomi da reflusso gastroesofageo?" (Fig. 3.6b). Risulta invece leggermente meno frequente nei pazienti affetti da LES, interessando circa il 50% del campione reclutato e causando disturbi non importanti, come è emerso dalle risposte dei pazienti al questionario (Fig. 3.6a). Una frequenza meno rilevante è emersa

invece nei pazienti affetti dalla sindrome di Sjogren o connettivite indifferenziata (Fig. 3.6c, d)

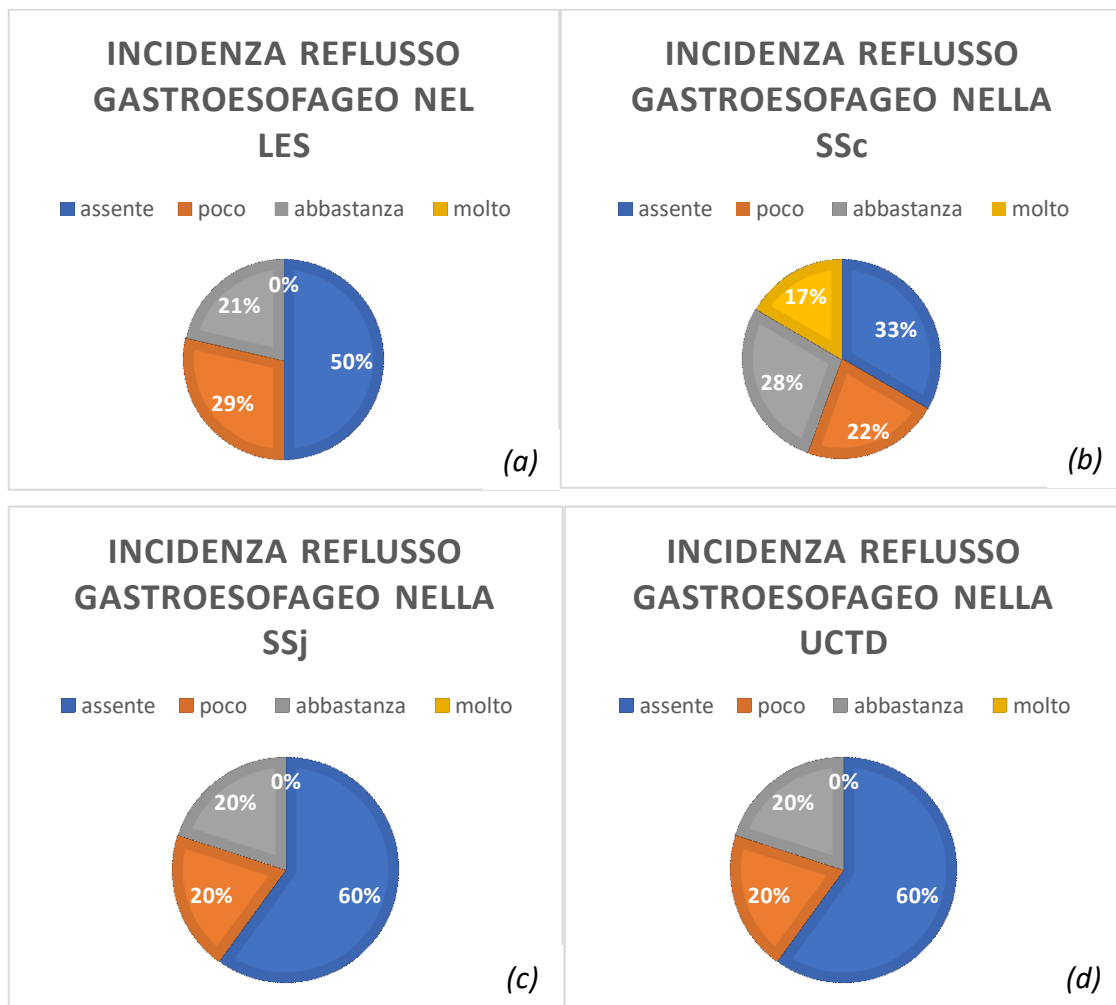


Fig. 3.6 – Incidenza del reflusso gastroesofageo a) nel lupus eritematoso sistemico, b) nella sclerosi sistemica, c) nella sindrome di Sjogren, d) nella connettivite indifferenziata.

Infine è stata esaminata la problematica della xerostomia che oltre ad essere un fenomeno preponderante nella sclerodermia, a tal punto che è stata riscontrata in circa l'83% dei pazienti e nel 66% di essi costituisce anche un disagio di rilevante importanza, essa è ancora più evidente nei pazienti affetti da sindrome di Sjogren, in cui la sindrome della bocca secca è presente nella totalità dei pazienti con risvolti molto importanti sulla qualità della vita (Fig. 3.7b, c). Nei pazienti invece affetti da lupus eritematoso sistemico si è evidenziata la presenza di xerostomia solo nel 50% dei soggetti ed è stata riferita di lieve entità (Fig. 3.7a)

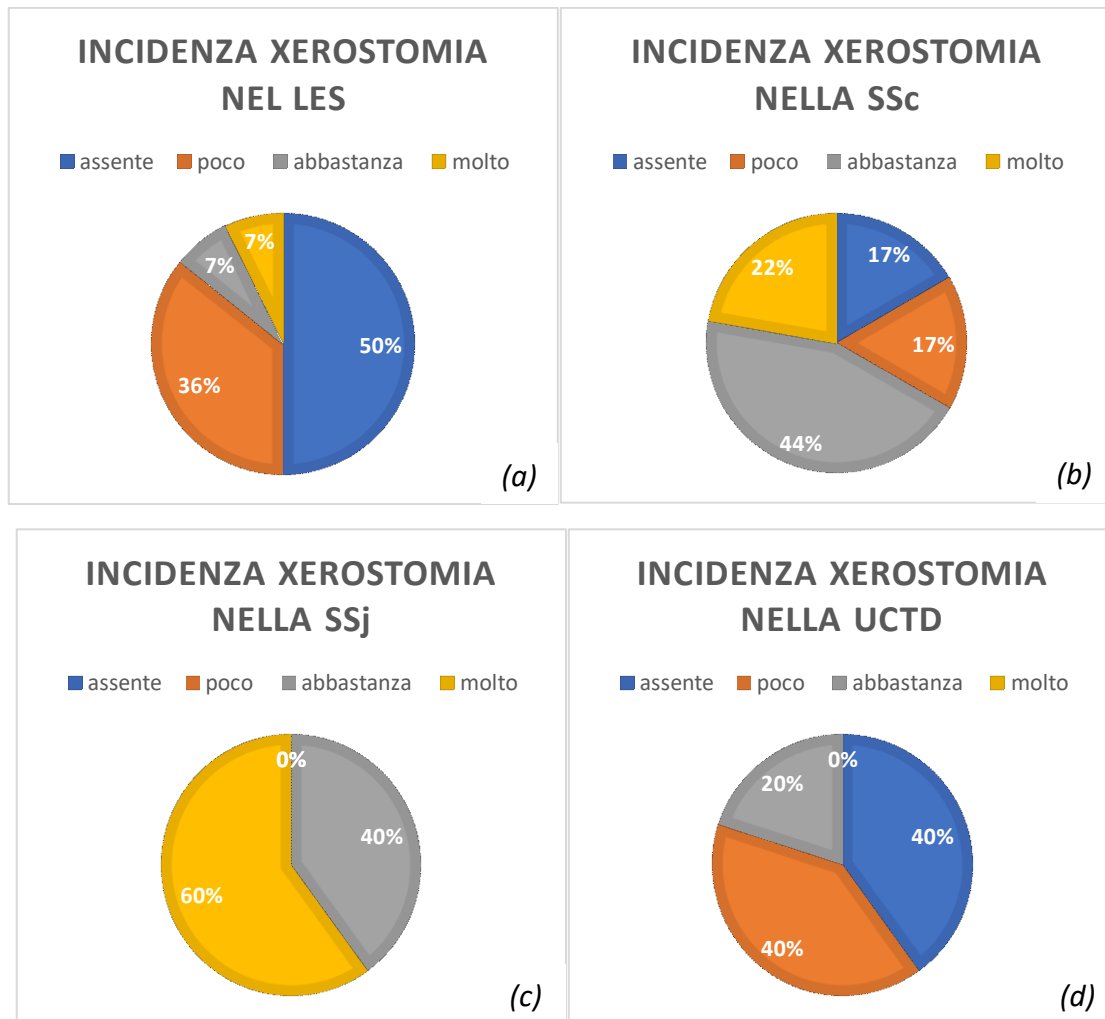


Fig. 3.7 – Incidenza della xerostomia a) nel lupus eritematoso sistemico, b) nella sclerosi sistemica, c) nella sindrome di Sjogren, d) nella connettivite indifferenziata.

Inoltre, in relazione alla presenza della xerostomia, sono state anche valutate le principali sintomatologie legate ad essa ed è emerso che la problematica principale è legata alla costante necessità di idratazione e alla difficoltà nell'eloquio, mentre sembrerebbe impattare meno nella masticazione e nella deglutizione (Fig. 3.8). Inoltre, pochi pazienti hanno descritto anche un disturbo del sonno associato alla xerostomia.

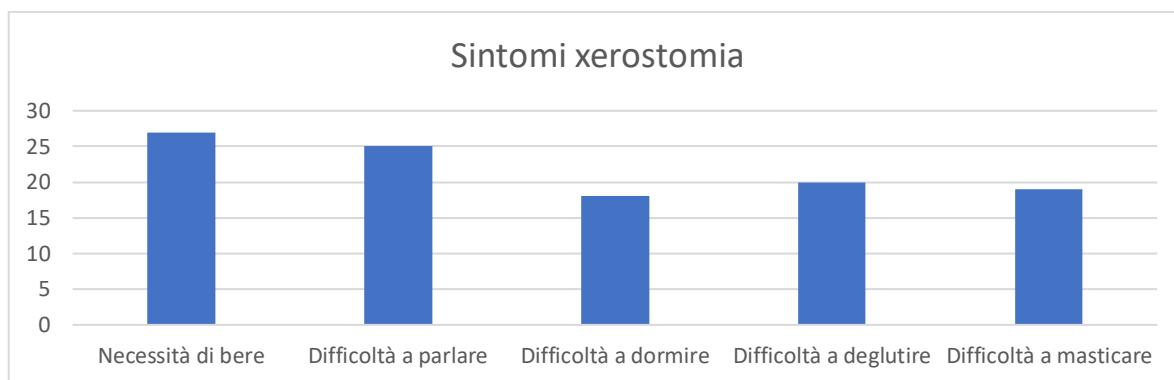


Fig. 3.8 – Sintomi correlati alla presenza di xerostomia.

Nel tentativo di comprendere se una corretta igiene orale potesse avere qualche effetto benefico nel prevenire soprattutto le complicanze infettive ricorrenti quali afte, cheilite angolare e candidosi, si è richiesto ai pazienti di indicare quale fosse la loro frequenza giornaliera di utilizzo dello spazzolino (*Fig. 3.9*). Dai dati raccolti tramite i questionari è emerso che solo una netta minoranza di persone ha segnalato di non lavarsi i denti mentre la maggioranza ha indicato di lavarseli dalle 2 alle 3 volte al giorno.



Fig. 3.9 – Frequenza dell'utilizzo dello spazzolino nei pazienti oggetto di studio affetti da LES, SSc, SSj e UCTD.

Sono stati indagati anche eventuali presidi aggiuntivi utilizzati dai soggetti per effettuare l'igiene orale quotidiana e solo una minoranza ha indicato di utilizzare filo interdentale (6/42), scovolino (4/42) (*Fig. 3.10*). Leggermente più frequente è risultato l'uso del collutorio.

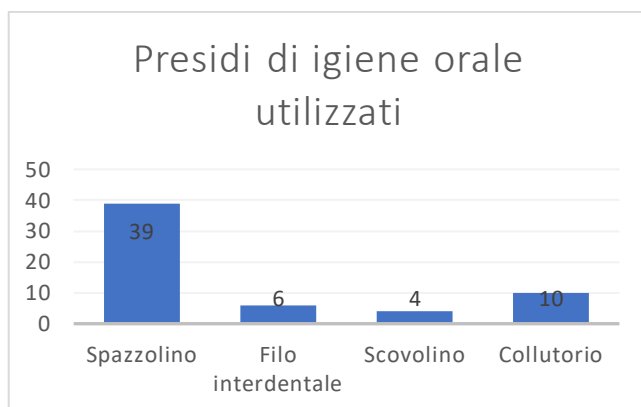


Fig. 3.10 - Presidi di igiene orale utilizzati nell'igiene domiciliare dai pazienti oggetto di studio affetti da LES, SSc, SSj e UCTD.

Si sono successivamente messi in relazione i dati relativi alle procedure di igiene orale dei soggetti con l'incidenza di alcune manifestazioni del cavo orale viste sopra (Fig. 3.11).

Risulta evidente come tali manifestazioni siano più frequenti nei soggetti che non eseguono una frequente igiene orale, lavando i denti solo 1 o nessuna volta al giorno. Questa differenza risulta particolarmente significativa per quanto riguarda la candidosi orale che non è stata riscontrata in nessuno dei pazienti con una più accurata pulizia dei denti.

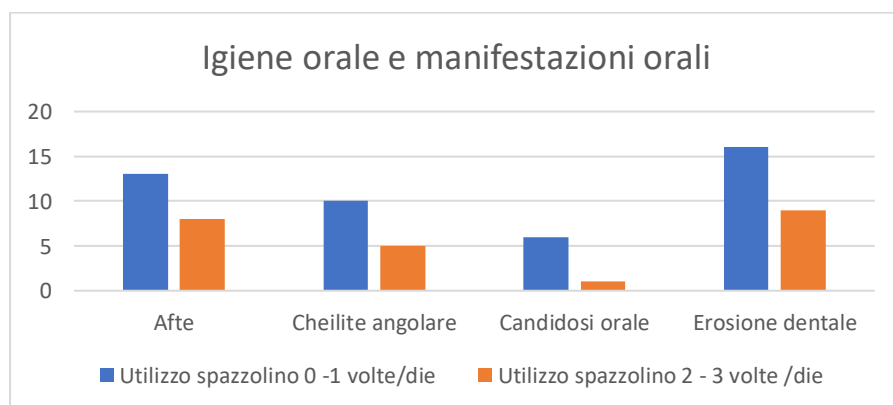


Fig. 3.11 Correlazione tra igiene orale e manifestazioni orali nei pazienti oggetto di studio affetti da LES, SSc, SSj e UCTD.

3.4 DISCUSSIONE

Questo studio ha permesso di identificare quali siano le complicanze riguardanti il cavo orale che si presentano con maggior frequenza nelle diverse connettiviti. Tutto ciò potrà sensibilizzare l'igienista dentale nel ricercare precocemente segni e sintomi di tali manifestazioni nei pazienti affetti da malattie autoimmuni al fine di consigliare le corrette manovre di prevenzione delle stesse.

In particolare, in accordo con i dati della letteratura, è emerso che nei pazienti affetti da LES la complicanza principale è quella di tipo aftoide, questo sia in termini di numero di pazienti affetti da LES che presentavano afte buccali rispetto a quelli affetti da altre connettiviti, che in termini di ricorrenza dei tali manifestazioni. Sarà quindi fondamentale in questi ultimi adottare una buona igiene orale, associata anche all'uso di collutori al fine di prevenire tali complicanze.

Nei pazienti invece affetti da sindrome di Sjogren e sclerodermia, la problematica principale è risultata essere quella della xerostomia. Anche in questo caso, tra i soggetti che hanno partecipato allo studio, più della metà di quelli con sindrome di Sjogren e Sclerodermia ha lamentato una secchezza orale e ha dichiarato di provare un disagio di entità maggiore rispetto a quello riferito dai soggetti affetti da altre connettiviti. Sarà dunque importante ricercare tale problematica in questi pazienti e trattarla attraverso una corretta idratazione, alimentazione e igiene orale, per ridurre anche le erosioni dentali che risultano prevalenti in questa tipologia di pazienti.

Alla base del frequente riscontro di erosione dentale nella sclerodermia potrebbero concorrere sia la xerostomia che la problematica del reflusso gastroesofageo, anche essa prevalente in tali soggetti, e prevenibile attraverso una alimentazione adeguata, delle strategie comportamentali da adottare nel periodo postprandiale ed attraverso farmaci specifici che potranno esser consigliati dal medico.

Dallo studio si evince inoltre che la cheilite angolare sembrerebbe essere una problematica di minor rilievo nei pazienti con connettiviti, infatti essa è poco presente in tutte le sindromi, con una incidenza minimamente superiore rispetto alle altre nei pazienti affetti da sindrome di Sjogren.

La candidosi orale non è emersa come problematica frequente nei pazienti presi in esame.

Infine, si è tentato di correlare le problematiche del cavo orale viste sinora con l'igiene orale dei pazienti per comprendere se essa potesse avere effettivamente un ruolo nella prevenzione di tali manifestazioni e si è visto che le complicanze infettive quali afte, cheiliti e candidosi orale erano ridotte di numero e frequenza in pazienti che adottavano una buona igiene attraverso l'uso dello spazzolino 2 o 3 volte al giorno e in alcuni casi di collutorio, filo interdentale e scovolino.

La ridotta numerosità campionaria rende difficile stabilire una connessione di tipo causa-effetto tra i due eventi ma potrebbe aprire la strada a nuovi studi che approfondiscano tali tematiche al fine di individuare la migliore strategia di prevenzione delle complicanze a livello del cavo orale in questi pazienti.

CONCLUSIONI

Questo lavoro ha evidenziato come nelle patologie autoimmuni vi sia un coinvolgimento non trascurabile del cavo orale che, se non riconosciuto e trattato, può avere un importante peso sulla qualità di vita dei pazienti.

È dunque fondamentale il ruolo dell'igienista dentale nel riconoscerlo e consigliare al paziente le giuste strategie di prevenzione; questo può essere attuato solo tramite la conoscenza delle problematiche che più frequentemente riguardano i soggetti con connettivite.

È chiaro come una corretta igiene orale sia alla base della prevenzione in questo ambito ma sarebbero necessari ulteriori studi per approfondire quali siano migliori accorgimenti da avere in pazienti affetti da queste patologie autoimmuni.

BIBLIOGRAFIA

1. Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC, The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Arztebl Int* 2014
2. Carpenter GH. The secretion, the components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol* 2013
3. Cartee DL, Marker S, Dalonges D, Manski MC. Sjogren's Syndrome: Oral manifestations and Treatment, a Dental Perspective. *J Dent Hyg* 2015
4. Castenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW, Reproductive and menopause factors and risk of SLE in women, *Arthritis Rheum* 2007
5. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS, Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: a comparison of worldwide disease burden, *Lupus* 2006
6. Ehrlich H, Koutsoukos PG, Demadis KD, Pokrovsky OS, Principles of demineralization: modern strategies for the isolation of organic frameworks. Part I. Common definitions and history. *Micron*. 2008
7. Fox PC, Xerostomia: recognition and management, *Dent Assist* 2008
8. Gibson J, Hallday JA, Ewert K, Robertson AS, A controlled release pilocarpine buccal insert in the treatment of Sjogren's syndrome. *Br Dent J*. 2007
9. Guggenheimer J, Moore PA, Xerostomia: etiology, recognition and treatment, *J Am Dent Assoc* 2003
10. Hendrickson RG, Morocco AP, Greenberg MI, Pilocarpine toxicity and the treatment of xerostomia. *J Emerg Med*. 2004
11. Hochkberg MC, Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 1997
12. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C, Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018
13. Kanzow P, Wegehaupt FJ, Attin T, Wiegand A, Etiology and pathogenesis of dental erosion. *Quintessence Int*. 2016

14. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, Zhang W, Doherty M, Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families, *JAMA Intern Med.* 2015
15. Mandl T, Bornmyr SV, Castenfors J, Jacobsson LT, Manthorpe R, Wollmer P, Sympathetic dysfunction in patients with primary Sjogren's syndrome, *J Rheumatol* 2001
16. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J, Gastroesophageal Reflux Disease: A Review, *JAMA* 2020
17. Maslinska M, The role of Epstein-Barr virus infection in primary Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 2019
18. Millsop JW, Wang EA, Fazel N, Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol* 2017
19. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al., International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), *J Thromb Haemost* 2006
20. Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D, Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet* 2013 Aug 31
21. Oza N, Doshi JJ, Angular cheilitis: A clinical and microbial study. *Indian J Dent Res* 2017
22. Parke AL, Sjogren's syndrome: A women's health problem, *J Rheumatol Suppl* 2000
23. Patel R, Shahane A, The epidemiology of Sjogren's syndrome, *Clin Epidemiol.* 2014
24. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L, Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol.* 2018
25. R AN, Rafiq NB, Candidiasis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021
26. Reichlin M, Harley JB, Lockstrin MD, Serologic studies of monozygotic twins with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 1992
27. Rovere-Querini P, Manfredi A, Rugarli C, Sabbadini MG, Malattie Autoimmuni sistemiche in *Medicina Interna Sistematica Rugarli*, VII edizione 2015

28. Sammaritano LR, Antiphospholipid syndrome, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020
29. Selifanova EI, Makeeva MK, Turkina AY, Esayan MS, *Stomatologicheskii status patsientov s sistemnoi sklerodermiei [Oral health in patients with systemic sclerosis], Stomatologiya (Mosk)* 2019
30. Sestak AL, Nath SK, Sawalha AH, Harley JB, *Current status of Lupus Genetics, Arthritis Research and Therapy* 2007
31. Theander E, Jacobsson LT, *Relationship of Sjogren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders, Rheum Dis Clin North Am* 2008
32. Vaillant L, Samimi M, *Aphtes et ulcerations buccales [Aphtous ulcers and oral ulcerations], Press Med* 2016
33. Valentini, Bombardieri, Cutolo, Ferraccioli et al. in *Reumatologia per studenti e medici di medicina generale di Unireuma II edizione* 2014
34. Valesani G, Priori R, Bavoillot D, Osborn J, Danieli G, Del Papa N, et al., *Different risk of non-Hodkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjogren's syndrome, The Journal of Rheumatology* 1997
35. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP et al. *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum* 2013 Nov
36. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM, *Lymphoproliferation in autoimmunity and Sjogren's syndrome, Curr Rheumatol Rep* 2003