

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1	2
La sindrome di Sjogren	2
1.1 GENERALITA'	2
1.2 EZIOPATOGENESI	2
1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	4
1.4 CLINICA	5
1.5 ISTOPATOLOGIA	7
1.6 DIAGNOSI	8
1.7 TERAPIA	11
CAPITOLO 2	14
Le manifestazioni orali nella sindrome di Sjogren	14
2.1 La saliva	14
2.2 Le ghiandole salivari	15
2.3 Xerostomia e iposcialia.....	16
2.4 Candidosi e alitosi.....	18
2.5 Cariorecettività e gengivite.....	19
2.6 Protesi mobili e impianti dentali	21
CAPITOLO 3	22
Neuropatie e virus di Epstein Barr	22
3.1 Neuropatia e sindrome di Sjogren	22
3.2 Sindrome di Sjogren e virus di Epstein Barr	23
CAPITOLO 4	26
Studio clinico	26
4.1 Lo studio	26
4.2 Pazienti e metodi	26
4.3 Risultati	27
4.4 Discussione e conclusioni	37
RINGRAZIAMENTI	38
BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUZIONE

La Sindrome di Sjogren (SS) è una malattia autoimmune cronica sistemica caratterizzata da secchezza orale e oculare derivante dalla disfunzione delle ghiandole salivari e lacrimali.

La (SS) deve il suo nome all'oftalmologo svedese Hendrik Sjogren che nel 1933 fu il primo a suggerire che, dietro la secchezza che presentavano molti dei suoi pazienti, potesse esserci una malattia sistemica correlata ad una risposta immunitaria anormale.

Le caratteristiche principali sono flogosi cronica e deficit funzionale delle ghiandole esocrine; infatti, il tessuto esocrino subisce un'infiltrazione di linfociti B che si riflette nelle alterazioni ematiche con un aumento delle gamma globulina e presenza di anticorpi antinucleo (ANA), di fattore reumatoide e di anticorpi anti-ENA, SSA/Ro e SSB/la, caratteristici della patologia.

I sintomi primari della SS sono bocca secca (xerostomia) e occhio secco con cheratocongiuntivite sicca, le manifestazioni possono interessare anche altre ghiandole come il pancreas, le ghiandole mucipare del tratto gastrointestinale, del tessuto respiratorio, le ghiandole secernenti la bile e le ghiandole sudoripare e quelle responsabili delle secrezioni vaginali con conseguente riduzione della sudorazione e secchezza vaginale, della trachea, dei bronchi con comparsa di tosse secca e stizzosa.

La patologia deve essere confermata dall'esecuzione di alcuni test per ricercare i marcatori sierologici e qualora questi ultimi non si dovessero riscontrare è opportuno

allestire un preparato istologico di porzioni delle ghiandole salivari minori così da poter osservare al microscopio l'eventuale presenza dell'infiltrato linfoide.(1)

Il corrente studio è mirato alla disamina delle manifestazioni orali che si evidenziano nei pazienti con la sindrome di Sjogren ed è stato condotto mediante un questionario apposito, incentrato a misurare la natura e l'intensità dei sintomi orali e la loro incidenza sulla qualità di vita in alcuni pazienti affetti dalla sindrome di Sjogren.

CAPITOLO 1

La sindrome di Sjogren

1.1 GENERALITA'

La patologia viene classificata in due forme: La SS primaria o primitiva che si sviluppa in persone che non hanno altre malattie autoimmuni e quindi decorre isolatamente interessando le ghiandole salivari e lacrimali e una sindrome di Sjogren secondaria che si manifesta in combinazione con un altro disturbo autoimmune come Lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia, l'artrite reumatoide o la cirrosi biliare primitiva.

Spesso la SS si manifesta in comorbidità con alcune patologie autoimmuni organo specifiche come la celiachia, la tiroidite di Hashimoto, l'epatite autoimmune e la pancreatite autoimmune.

1.2 EZIOPATOGENESI

La sindrome di Sjogren è una malattia sistemica autoimmune caratterizzata da un'eziopatogenesi multifattoriale collegata a numerosi fattori genetici, immunologici, ormonali e ambientali in cui le manifestazioni autoimmuni coesistono con diversi gradi di linfoproliferazione, determinando molteplici scenari possibili estremamente eterogenei da paziente a paziente. (2)

I fattori predisponenti per la SS includono determinanti HLA che sono stati collegati a DR3 ed eterozigosi per DQ-1 e DQ-2, inoltre le cellule epiteliali attivate e le loro interazioni con le cellule T svolgono un ruolo centrale nella patogenesi.

Nei tessuti colpiti è stata osservata una certa restrizione dell'uso del gene del recettore delle cellule T e un profilo di produzione di citochine coerenti con le cellule di tipo Th1.(3)

Per quanto riguarda il ruolo degli agenti infettivi, diversi studi hanno dimostrato una relazione tra l'infezione virale e la patogenesi della SS, il citomegalovirus e gli herpes virus, in particolare il virus di Epstein-Barr (EB), tra gli altri, è un potente fattore associato all'insorgenza o allo sviluppo della SS. (4) Quest'ultimo, infatti è stato trovato all'interno delle cellule epiteliali delle ghiandole salivari labiali (LSG), utilizzando l'ibridazione in situ e la reazione a catena della polimerasi. (5)

Un altro virus come l'HCV sembra avere un ruolo nell'induzione della sindrome anche se il suo effetto patogenico non è ancora del tutto chiaro, nel complesso questi virus sono in grado di dare inizio a reazioni autoimmuni riguardanti le ghiandole salivari, attraverso meccanismi di attivazione aspecifica dei linfociti B o con un sistema di mimetismo molecolare.

Nei soggetti predisposti geneticamente a un insulto ghiandolare, più spesso di tipo virale, si determina un'attivazione delle cellule epiteliali, le quali si comportano come cellule presentanti l'antigene (APC) ai linfociti esponendo molecole HLA di classe II associate ad autoantigeni.

Segue quindi l'attivazione linfocitaria, prevalentemente di linfociti T-helper, che tramite la produzione di citochine come TNF e TNF γ stimolano l'attivazione dei linfociti B con produzione di anticorpi rivolti contro costituenti self.

L'attivazione linfocitaria determina l'aggressione dell'epitelio ghiandolare con cellule epiteliali che vanno incontro ad apoptosi, i frammenti apoptotici delle cellule epiteliali

vengono fagocitati e presentati dalle APC con un'ulteriore attivazione della risposta linfocitaria.

Sono state dimostrate correlazioni tra antigeni di istocompatibilità come HLA-B8 e HLA-DR3 e la forma primitiva della sindrome e tra HLA-DR4 e la forma secondaria.(6)

La reazione infiammatoria acquisisce carattere cronico che dalla produzione dei linfociti B di anticorpi anti SSA, porta alla formazione di immunocomplessi alla produzione di interferone di tipo 1 e all'attivazione delle metalloproteasi e infine all'apoptosi delle cellule del tessuto ghiandolare.

Non tutto il tessuto risulta compromesso, le biopsie ghiandolari di pazienti affetti da SS mostrano un 50% delle cellule acinari distrutte, ma si suppone che le cellule rimanenti non funzionino correttamente. (Daniels TE, 1984; Daniels TE, Whitcher JP, 1994).

Il malfunzionamento del tessuto sano residuo è dovuto all'inibizione dei neurotrasmettitori dei gangli parasimpatici dovuta all'iperproduzione di citochine infiammatorie e di conseguenza alla mancata risposta secretoria.

Esiste una correlazione tra SS e il rischio di sviluppare un linfoma alle ghiandole salivari ed extra salivari e non solo; infatti, i pazienti con sindrome di Sjogren hanno un aumentato rischio di linfoma non-Hodgkin (NHL). (7)

1.3 EPIDEMIOLOGIA

La Sindrome di Sjogren ha una prevalenza stimata compresa tra 0.1% e 4.8% in diversi studi e rivela due picchi d'incidenza, uno tra i 20 e i 30 anni e uno tra i 50 e i 60 anni.

L'incidenza reale non è ancora ben chiara ma si ritiene che la SS sia piuttosto comune, sia perché per molti pazienti rimane non diagnosticata a causa della sintomatologia spesso non specifica, sia perché, oltre la forma primitiva, il 30% dei pazienti con artrite reumatoide, Lupus eritematoso sistemico e sclerodermia presenta la forma secondaria della malattia. (8)

La SS colpisce maggiormente le donne che gli uomini con un rapporto 9:1, con il picco massimo di insorgenza durante la menopausa, l'elevata incidenza nel sesso femminile suggerisce un'associazione con gli estrogeni che sono in grado di incrementare l'attivazione policlonale dei linfociti B e la formazione di autoanticorpi.

Ad oggi sono stati condotti solamente pochi studi epidemiologici sulla prevalenza della sindrome e i risultati che ne derivano sono spesso molto discordanti, a causa di differenze nei protocolli di studio o per le differenze etniche delle popolazioni esaminate, per le discrepanze tra i criteri classificativi adottati e le metodiche strumentali utilizzate.

Gli studi sull'incidenza sono in misura addirittura inferiori, poiché è difficile stabilire con certezza l'esatto periodo d'insorgenza dei sintomi, ma sappiamo che dall'esordio della malattia alla diagnosi solitamente trascorrono circa 8 o 9 anni.

1.4 CLINICA

Il quadro clinico della sindrome di Sjogren dipende dalla ridotta secrezione delle ghiandole esocrine con tipico interessamento delle ghiandole salivari e lacrimali che configura il quadro della sindrome secca composta da cheratocongiuntivite secca e xerostomia.

La cheratocongiuntivite secca è caratterizzata da una sensazione di un corpo estraneo oculare e occhio secco, affaticamento visivo con difficoltà alla lettura prolungata e/o televisione e/o pc e nel 50% dei casi dolore oculare e fotofobia.

La xerostomia è una condizione in cui si ha difficoltà nella masticazione e nell'ingestione di cibi secchi con ricorso a cibi liquidi, alterazioni del gusto, maggiore incidenza di carie dentali, piorrea alveolare, stomatite angolare, glossiti e infezioni in generale del cavo orale.

Circa la metà dei pazienti presenta anche l'interessamento delle parotidi, mono o bilaterale, con tumefazione, aumento di consistenza e talvolta anche febbre ed eritema locoregionale.

In alcuni casi possono essere coinvolte anche altre ghiandole esocrine come quelle della mucosa nasale con epistassi ed alterazioni olfattive, dell'apparato respiratorio con xerotrachea e bronchiti ricorrenti, dell'apparato digerente con riduzione dell'attività della mucosa gastrica fino alla gastrite, dell'apparato genitale femminile con prurito e secchezza vaginale e ghiandole della cute con xerodermia.

Le manifestazioni extraghiandolari mediate da immunocomplessi e le vascoliti interessano oltre il 30% dei pazienti; esse correlano con patologie reumatologiche come artrite, malattia polmonare interstiziale, diabete mellito I, tiroidite, leucopenie e linfomi.

Il rene può andare incontro a nefrite di tipo interstiziale, il muscolo è interessato da mialgie e miosite, le articolazioni da artralgia e artrite non erosiva, anche l'intestino può subire danni plurilocalizzati, la SS può associarsi ad atrofia gastrica, di ridotta motilità esofagea, di epatite autoimmune o cirrosi biliare e può innescare anche intolleranze alimentari.

Dall'inizio dei primi sintomi alla patologia dichiarata, intercorre un periodo di tempo tra 8 e 10 anni, nel quale si avvertono sintomi aspecifici, come astenia, artrite o il fenomeno di Raynaud; una condizione clinica che precede o accompagna diverse patologie autoimmuni e che colpisce le estremità dell'organismo, solitamente mani e piedi, provocando vasospasmo e riduzione dell'afflusso ematico.

1.5 ISTOPATOLOGIA

La caratteristica istopatologica comune a tutti gli organi colpiti è un'infiltrazione linfocitaria potenzialmente progressiva, le ghiandole salivari sono gli organi più studiati perché sono colpite in quasi tutti i pazienti e sono facilmente accessibili.

L'esame microscopico delle ghiandole salivari rivela una lesione linfoepiteliale benigna, caratterizzata da sostituzione linfocitaria dell'epitelio salivare e dalla presenza di isole epimioepiteliali composte da cellule epiteliali contenenti cheratina.

Le cellule predominanti negli infiltrati delle ghiandole salivari labiali minori sono le cellule T, con una propensione verso le cellule CD4+ piuttosto che verso le cellule soppressori CD8+, le cellule B costituiscono circa il 20% della popolazione totale infiltrante, mentre le cellule natural killer (NK) sono osservate meno spesso (5%). (9)

L'insulto patologico è costituito quindi da infiltrato linfocitario, prevalentemente di tipo T-helper che si localizza intorno ai dotti intralobulari delle ghiandole esocrine, con il progredire della flogosi l'infiltrato si espande, aumentando di dimensioni e mimando la morfologia di aggregati linfoidi come le placche di Player, determinando una degenerazione fibrosa del parenchima ghiandolare.

1.6 DIAGNOSI

La diagnosi della SS dipende dall'evidenza dell'esocrinopatia e dalla sua evidenza prevede la valutazione ghiandolare tramite test diagnostici.

I criteri diagnostici stilati nel 2002 dall'American- European Consensus Group (AECG), prevedono sei criteri classificati con le prime sei lettere dell'alfabeto.

Il criterio A riguarda i sintomi oculari, con la presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: sensazione ricorrente di sabbia negli occhi, secchezza oculare giornaliera da almeno 3 mesi e uso di lacrime artificiali per più di tre volte al giorno.

Il criterio B riguarda invece i sintomi salivari e anche in questo caso con la presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: secchezza orale giornaliera da almeno 3 mesi, ricorrenti e persistenti tumefazioni delle ghiandole salivari e difficoltà nell'ingestione di cibi solidi con necessità di bere molto per riuscire a ingerirli.

Il criterio C riguarda i segni oculari dimostrati da almeno un test tra il test di Shirmer e il test al Rosa Bengala.

Il criterio D concerne la biopsia delle ghiandole salivari minori, il criterio E riguarda l'impegno delle ghiandole salivari evidenziando il coinvolgimento salivare con almeno un test tra la scintigrafia salivare, scialografia parotidea e flusso salivare non stimolato inferiore a 1,5 ml in 15 minuti.

Il criterio F riguarda la presenza di autoanticorpi, la presenza nel siero di almeno un autoanticorpo specifico della sindrome di Sjogren tra anti-Ro (SS-A) ed anti- La (SS-B).

Per la diagnosi della SS primitiva occorrono 4 criteri su 6, che annoverino necessariamente il D o l'F o entrambi, mentre per la diagnosi della sindrome secondaria occorre verificare la presenza dei criteri A e B e almeno due tra C, D e E.(10)

La diagnosi del deficit delle ghiandole lacrimali si avvale di alcune metodiche, tra cui il test di Shirmer che permette di valutare la produzione lacrimale basale: la sua esecuzione prevede il posizionamento di un rettangolo di carta assorbente sul fornice congiuntivale, la lacrimazione è ritenuta nella norma se l'imbibizione supera i 5 mm, tuttavia non è un test molto affidabile per cui è necessario ripeterlo più volte.

Altre metodiche utilizzate sono il Tempo di rottura del film lacrimale e il Test al Rosa Bengala.

Il primo è basato sulla colorazione del film corneale con fluoresceina per poterne osservare la rottura con lampada a fessura. Il tempo di rottura deve superare i 10 secondi per escludere la patologia.

Il test al rosa Bengala permette di valutare l'integrità corneale tramite la colorazione, permettendo di valutare le zone disepitelizzate della congiuntiva.

Le patologie del cavo orale correlate alla sindrome di Sjogren vengono valutate con indagini come la scialometria, il test di saxon, la scialochimica, la scintigrafia, la scialografia e la biopsia delle ghiandole.

La scialometria consiste nell'inserimento di una cannula nel dotto di Stenone per valutare la risposta salivare alla stimolazione con succo di limone, è un test invasivo.

Il test di Saxon misura la salivazione facendo masticare al paziente per due minuti una spugna, la misura della quantità di saliva assorbita dalla spugna indica il livello di salivazione.

La scialochimica, invece, riguarda l'analisi chimica della saliva, nella quale si riscontra un aumento di lattoferrina, β 2 microglobulina, lisozima e anche le IgA.

La scintigrafia è un test di natura non invasiva che ha sensibilità e specificità comprese tra il 60 e l'80%, consente di evidenziare i fenomeni flogistici con l'impiego di un isotopo radiomarcato come il Tecnezio- 99.

La scialografia consente nell'infondere un mezzo di contrasto nel dotto di Stenone, valutando la presenza di alterazioni all'albero ghiandolare salivare e la presenza di segni di flogosi.

La biopsia ghiandolare è un test invasivo ma garantisce una sensibilità superiore all'80% e una specificità pari al 100%, il prelievo bioptico delle ghiandole coinvolte ed il successivo esame istologico consentono di evidenziare le alterazioni anatomopatologiche della SS.

L'ecografia, infine, ha il vantaggio di essere di facile esecuzione, economica e non invasiva, garantendo alta sensibilità e ancor maggiore specificità.

Le analisi chimico- cliniche consigliate per la diagnosi della SS sono emocromo, VES, PCR, C3 e C4, elettroforesi delle sieroproteine ed esame delle urine.

La copresenza di linfopenia e leucopenia, anemia emolitica, la dissociazione VES-PCR, l'ipergammaglobulinemia, il consumo di C3 o C4 e reperti urinari positivi suggeriscono la Sindrome di Sjogren.

1.7 TERAPIA

La sindrome di Sjogren è una patologia relativamente benigna per cui non è necessario un trattamento aggressivo, ma piuttosto una terapia di tipo conservativo e sintomatico.(11)

Data la grande variabilità della sintomatologia di questa patologia, in questo studio saranno elencati i trattamenti strettamente correlati alle manifestazioni orali.

Dal punto di vista terapeutico, la xerostomia può giovare della frequente ingestione di liquidi, masticare gomme e l'utilizzo di spray e gel idratanti per il cavo orale, a questi si aggiunge il trattamento delle manifestazioni extraghiandolari, quando presenti.

I farmaci mucolitici a base di N-acetilcisteina hanno mostrato un'azione fluidificante della saliva, mentre quelli anti-tussigeni possono ridurre lo stimolo della tosse secca, spesso presente nei pazienti con la sindrome di Sjogren.

Le sostanze che incrementano la produzione di saliva rappresentano una valida alternativa per trattare la xerostomia, ma deve essere presente tessuto ghiandolare sano in cui la

fibrosi non sia prevalente, tra di esse la più efficace è la pilocarpina, un alcaloide derivato dalle foglie di *Pilocarpus jaborandi*.

La pilocarpina si assume per via orale alla dose da 5mg ogni 6 ore per 20mg/die complessivi, l'alcaloide ha attività parasimpaticomimetica, ossia si lega ai recettori muscarinici M3, agendo da stimolante.

La pilocarpina ha degli effetti collaterali che sono correlati alla stimolazione colinergica e sono dose-dipendenti, i più frequenti sono la nausea, le vampate al volto, la cefalea, i brividi e i capogiri, i crampi addominali, la sudorazione profusa. Non può essere somministrata a pazienti affetti da glaucoma ad angolo chiuso, da asma grave e da patologie cardiache renali. (12)

La regressione delle tumefazioni ghiandolari acute è determinata dalla terapia antibiotica sistemica somministrata in concomitanza con la terapia a base di corticosteroidi.

Negli ultimi anni, diversi studi hanno evidenziato il ruolo del microbioma nella patogenesi delle malattie autoimmuni, il microbiota intestinale della SS è caratterizzato da un aumento di agenti microbici pro-infiammatori, in particolare *Escherichia-Shigella* e da una diminuzione di microbi antinfiammatori. (13)

La disbiosi sembra essere coinvolta nelle principali reazioni infiammatorie a causa dell'aumentata permeabilità della barriera intestinale, per questo motivo i trattamenti mirati al ripristino dell'eubiosi, ovvero il corretto equilibrio dei microrganismi del nostro intestino, oggi sono una strategia terapeutica molto significativa.

Alcuni trattamenti fitoterapici per il ripristino del sistema immunitario possono coadiuvare le terapie farmacologiche che possono attenuare la sintomatologia e determinare un miglioramento della qualità di vita.

I fitocomplessi usati nella prevenzione e nel trattamento della xerostomia sono fenoli, lecitina e alcaloidi, terpeni che mostrano un forte carattere antisettico, antinfiammatorio, antiossidante e rigenerativo.

La malva silvestris, la Melissa officinalis, la Menta pulegium e il Thymus ssp. Sono tra le erbe più comunemente utilizzate, il Timo evidenzia un forte potere antimicotico soprattutto nelle infezioni fungine da Candida sp.

Queste erbe sono state oggetto di ricerca per la varietà di composti chimici e assenza di citotossicità che le rende efficaci contro una grande quantità di microrganismi, dimostrandosi attive in modo peculiare nei confronti di *S. mutans* e *Lactobacillus acidophilus*, *Porfiromonas gingivalis* e *fusobacterium nucleatum*, Gram- negativi d'elezione nella malattia parodontale.

CAPITOLO 2

Le manifestazioni orali nella sindrome di Sjogren

2.1 La saliva

La saliva è un liquido biologico incolore, viscoso, lievemente opalescente, a pH neutro prodotta dalle ghiandole salivari maggiori e minori, costituita da acqua, enzimi, elettroliti, proteine, muco e altre sostanze.

La sua composizione varia a seconda del tipo di ghiandola da cui viene secreta, dalla velocità di secrezione e dall'intensità dello stimolo.

Le funzioni della saliva sono molteplici come la lubrificazione della bocca e delle mucose, rende più facile la fonazione, scioglie i sali e neutralizza gli acidi, contiene agenti antimicrobici naturali come il lisozima e le immunoglobuline e avvia la digestione dei carboidrati grazie alla presenza della Pتيالina.

La pتيالina è un α -amilasi, la sua funzione è quella di idrolizzare l'amido mentre non è in grado di idrolizzare i legami β - glicosidici e i legami α - 1,6- glicosidici e per questo motivo l'essere umano non è in grado di digerire la cellulosa.

La saliva, inoltre, svolge un'azione protettiva sui denti ed è implicata nel meccanismo della sete: in caso di disidratazione le fauci risultano secche e stimolano l'assunzione dei liquidi.

Il flusso salivare varia dai 0,1 ml/minuto a riposo fino ai 4ml/minuto di uno stimolo massimale; in un giorno viene prodotta circa un litro di saliva, inoltre, la riduzione del flusso salivare aumenta l'insorgenza della carie dentale.

La composizione della saliva è variabile in merito della concentrazione degli ioni, la pressione osmotica ed il pH, perché il secreto acinare viene costantemente modificato all'interno dei dotti.

Il secreto primario prodotto dagli acini ha un'osmolarità simile a quella del plasma ed è ricco di ioni sodio, cloruri, potassio e bicarbonato, con il procedere del secreto all'interno dei dotti, abbiamo dei trasportatori che riassorbono il cloruro di sodio e secernono bicarbonato di potassio.

In base alla velocità del secreto avremmo un'osmolarità maggiore o minore rispetto al plasma e se questo meccanismo avviene nelle ghiandole a secrezione sierosa avremmo una componente ricca di enzimi, se invece avvenisse in una ghiandola a secrezione mucosa avremmo una maggiore secrezione di muco.

2.2 Le ghiandole salivari

Le ghiandole salivari si dividono in maggiori e minori, le ghiandole salivari maggiori sono la parotide, la sottomandibolare e la sottolinguale mentre le ghiandole salivari minori sono collocate in modo sparso nelle le regioni del cavo orale come il palato duro, la lingua, nelle labbra e nella mucosa del cavo orale.

Le ghiandole salivari maggiori sono responsabili di oltre il 95% della produzione della saliva, la più voluminosa è la parotide, che occupa uno spazio di forma piramidale, la loggia parotidea, che si trova nel processo zigomatico del temporale.

La parotide secerne un secreto molto liquido e ricco di enzimi, ha un condotto escretore chiamato dotto di Stenone che sfocia nel vestibolo orale in prossimità del secondo molare superiore e all'interno di questa ghiandola decorre il nervo facciale.

La ghiandola sottomandibolare è situata tra la mandibola e il muscolo digastrico ed è dotata di un prolungamento anteriore che sfocia nel dotto di Wharton, il quale secerne nel pavimento orale subito dietro agli incisivi inferiori, lateralmente al frenulo della lingua.

La sottomandibolare è più piccola della parotide ed è una ghiandola a secrezione mista, secerne sia un liquido ricco di enzimi sia un secreto viscoso e ricco di mucine.

La ghiandola sottolinguale è costituita da numerose ghiandole site nella sottomucosa del pavimento orale e il suo secreto è viscoso e ricco di mucine, solitamente l'escrezione avviene tramite piccoli condotti escretori detti dotti di Rivino; sporadicamente i dotti confluiscono in un unico condotto, il dotto di Bartolini.

2.3 Xerostomia e iposcialia

XEROSTOMIA

La xerostomia è il sintomo dell'iposcialia, si manifesta con la secchezza delle fauci dovuta alla riduzione del flusso salivare che comporta anche una anomala motilità della lingua che inficia la deglutizione e nella fonazione.

La riduzione del flusso salivare causa un depotenziamento delle difese immunitarie della cavità orale e un'alterazione dell'equilibrio di tutto l'ecosistema orale.

La mucosa dei soggetti affetti da xerostomia si assottiglia e diventa pallida, perdendo l'aspetto lucido che normalmente presenta e la saliva è più densa formando spesso filamenti biancastri.

La superficie dorsale della lingua appare secca, lobulata e piena di spaccature e le papille filiformi si atrofizzano, si sviluppano carie soprattutto a livello della cervice gengivale, sulle cuspidi e le infezioni batteriche diventano frequenti.

Le ulcerazioni croniche, la candidosi orale, la cheilite angolare, le stomatiti e le parodontopatie sono altre manifestazioni conseguenziali alla xerostomia.

La xerostomia si verifica dal 5,5% al 46% della popolazione, più comunemente negli anziani e nelle donne, probabilmente per il cambiamento del quadro ormonale proprio della menopausa.

I fattori locali che possono causare la xerostomia includono farmaci, radioterapia della testa e del collo e fattori riguardanti lo stile di vita, infatti, uno dei sintomi molto comune in molti pazienti anziani è associato a periodi di particolare stress psicologico.(14)

Altre cause della xerostomia sono insufficienza renale grave, AIDS, ipotiroidismo, diabete insipido e alcune forme di cancro.

IPOSCIALIA

L'iposcialia o iposalivazione è la riduzione dello stimolo del flusso salivare caratterizzata dall'ipofunzionamento delle ghiandole salivari, si rileva, infatti, un flusso salivare uguale o inferiore a 0.7 ml a minuto.

Stimare la prevalenza dell'iposcialia è difficile poiché ancora viene confusa con il suo sintomo principale; la xerostomia, inoltre, non ci sono parametri standardizzati nei test di

misurazione salivare che definiscono un cut-off certo che getti luce sulla variabilità dei dati.

Le conseguenze dell'iposcialia sono la xerostomia, il bruciore orale, difficoltà nella deglutizione e nell'alimentazione, l'alitosi e l'aumento di molte patologie infettive a carico dei tessuti duri e molli.

L'alitosi è il risultato dei composti solforati volatili presenti nell'aria espirata, prodotti da batteri degradanti i residui alimentari.

La disgeustia è un altro sintomo dell'assenza di saliva che riduce la capacità dei chemiocettori linguali di percepire il gusto degli alimenti, infatti, la presenza della saliva mucosa si frappone tra il cibo e i recettori del gusto.

2.4 Candidosi e alitosi

Quando le ghiandole salivari diventano ipoattive, il contenuto di sostanze antibatteriche diminuisce e il pH della saliva tende all'acidità; perciò, si manifesta una riduzione della protezione dei tessuti orali e viene favorita la crescita di una flora microbica acidofila costituita da *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* e lieviti.

Questo meccanismo aumenta il rischio di comparsa di candidosi dovuta a *Candida albicans*, è una delle cause di rossore, mentre chiazze biancastre a placche sono sintomatiche di una candidosi pseudomembranosa.

I pazienti affetti da SS mostrano una mucosa di tipo eritematoso con zone atrofiche linguali, in alcuni pazienti la candidosi innesca un'inflammatione localizzata nelle

commissure labiali, la cheilite angolare, patologia cutanea accompagnata da fissurazione che risulta essere molto fastidiosa e dolente.

L'alitosi è uno dei disturbi più frequenti dopo la carie e la malattia parodontale, è dovuta principalmente ai batteri in putrefazione che vivono sul dorso della lingua e ai composti volatili dello zolfo prodotti dai resti di cibo e i principali composti che si ritiene siano la causa principale dell'alitosi sono l'idrogeno solforato, il metilmercaptano e il dimetilsolfuro.

Alcuni studi hanno dimostrato che il disagio personale e l'imbarazzo sociale erano le principali preoccupazioni per le persone affette da alitosi e anche il motivo principale per cui i pazienti cercavano assistenza professionale.

La classificazione dell'alitosi include l'alitosi vera e propria detta anche alitosi fisiologica e patologica, la pseudo-alitosi e l'alitofobia.

L'alitosi fisiologica è descritta come un odore che si manifesta attraverso processi putrefattivi all'interno della cavità orale, senza alcuna malattia specifica o condizione patologica che possa causare alitosi.

I fattori di rischio per l'alitosi sono la xerostomia, il fumo, cattive abitudini alimentari e consumo di alcol.

2.5 Cariorecettività e gengivite

La carie è una malattia dei tessuti del dente, ha origine multifattoriale alla cui insorgenza concorrono la presenza dei batteri cariogeni a discapito di altre specie e la presenza di

carboidrati fermentabili con cui i cariogeni producono acidi deboli che inducono alla demineralizzazione.

Nei pazienti con xerostomia si registra un aumento della suscettibilità alla carie poiché viene a mancare il potere tampone della saliva, anche il microbiota orale subisce un impoverimento a cui segue lo sviluppo della placca batterica che provoca carie o recidive di carie nei margini protesici o nelle otturazioni.

I pazienti affetti da SS mostrano un'incidenza maggiore di carie localizzata sul colletto dentale, sui bordi incisali, sulle superfici vestibolari e presentano un numero maggiore di denti cariati, otturati o ricostruiti rispetto agli individui non affetti.

L'accumulo di placca si traduce molto spesso in un'inflammatione a carico delle gengive che può peggiorare portando alla parodontite.

La gengivite è un'inflammatione della gengiva aspecifica causata dall'accumulo di placca reiterato nel tempo in corrispondenza apicale e del margine gengivale.

La normale rete capillare nella gengiva sana è sostituita da una struttura a ragnatela nei soggetti con SS, inoltre, la vascolarizzazione dilatata suggerisce una gengiva più infiammata nei soggetti con SS rispetto agli individui sani. (15)

Un altro studio, che ha come obiettivo quello di descrivere il pattern capillaroscopico della papilla interdentale in pazienti con SS, ha dimostrato che sono presenti evidenti alterazioni dei capillari e una tipica conformazione nel microcircolo della papilla interdentale nei pazienti con SS.

Si è potuto osservare un calibro ridotto dei capillari nonché un maggior numero e tortuosità delle anse capillari. (16)

2.6 Protesi mobili e impianti dentali

Si teme che la secchezza orale di lunga durata secondaria alla sindrome di Sjogren possa aumentare il rischio di fallimento degli impianti dentali.

A causa della diminuzione del flusso salivare, le protesi rimovibili convenzionali potrebbero irritare la mucosa e portare ad ulcerazioni dolorose ai bordi della protesi, le protesi sostenute da impianti offrono una soluzione unica alle difficoltà incontrate dai pazienti edentuli con sindrome di Sjogren.

Questo studio non ha dimostrato segni di perimplantite o mucosità perimplantare nei 7 anni successivi all'inserimento degli impianti, si evidenzia perciò che il mantenimento a lungo termine degli impianti dentali può essere raggiunto con successo anche nei pazienti con SS. (17)

Un altro studio ha dimostrato come la riabilitazione orale con impianti dentali in pazienti con SS sembra avere un tasso di successo; tuttavia, la bassa qualità dei rapporti pertinenti evidenzia la necessità di altri studi al fine di ridurre le distorsioni e fornire rassicurazioni per questa opzione terapeutica. (18)

CAPITOLO 3

Neuropatie e virus di Epstein Barr

3.1 Neuropatia e sindrome di Sjogren

Il coinvolgimento neurologico sia del sistema nervoso centrale (SNC) che del sistema nervoso periferico (SNP) è frequentemente osservato nei pazienti con SS.

Il termine neuropatia periferica (NP) si riferisce a disturbi del SNP, che inizialmente si manifestano, nella maggior parte dei casi, con sintomi sensoriali come formicolio, intorpidimento, senso di oppressione, bruciore e dolore.

Sulla base delle valutazioni elettrofisiologiche e dei reperti patologici, la neuropatia periferica può essere classificata in neuropatia pure delle piccole fibre (SFN), in cui sono colpite le fibre C non mielinizzate, le fibre sottilmente mielinizzate e neuropatia delle grandi fibre. (19)

I pazienti con SS possono presentare una varietà di neuropatie periferiche, le neuropatie sensoriali e sensomotorie distali sono le manifestazioni più comuni della malattia dei nervi periferici.

Occasionalmente, i pazienti con sindrome di Sjogren primaria presentano debolezza e, in questo scenario clinico, una miopatia infiammatoria deve essere considerata come una sindrome da sovrapposizione con un'altra malattia reumatica o come una miopatia infiammatoria nella sindrome di Sjogren primaria. (20)

L'ecografia di un nervo periferico ha dimostrato di essere uno strumento utile ed efficiente per rilevare danni di origine autoimmune, è stato condotto uno studio mirato a valutare questo metodo per la neuropatia associata alla sindrome di Sjogren.

L'edema del nervo o del fascicolo ecograficamente evidente si osserva tipicamente nelle neuropatie infiammatorie, come la neuropatia motoria multifocale (MMN).

L'ecografia del nervo periferico rappresenta un metodo diagnostico economico e non invasivo, ma il suo ruolo nella diagnosi e nella classificazione della neuropatia associata alla SS non è stato ancora definito.

In conclusione, di questo studio ha dimostrato una patogenesi demineralizzante infiammatoria immunomediata della neuropatia associata alla Sindrome di Sjogren.(21)

3.2 Sindrome di Sjogren e virus di Epstein Barr

Il virus di Epstein-Barr (EBV) è un virus linfotropico membro della famiglia degli Herpes virus umani e l'agente eziologico della mononucleosi infettiva.

Il ciclo di vita dell'EBV è caratteristico di un virus a DNA con grande involucro, essendo composto da fasi primarie di infezione, latenza e riattivazione litica.

L'EBV infetta selettivamente i linfociti B legandosi al recettore CD21 sulla superficie delle cellule B attraverso la glicoproteina gp350 dell'involucro virale principale, mentre la seconda glicoproteina gp42 si lega all'antigene leucocitario umano come corecettore.

Alcuni studi hanno utilizzato la reazione a catena della polimerasi (PCR) per rilevare il DNA dell'EBV nelle cellule mononucleate del sangue periferico e nelle biopsie tissutali

di pazienti con SS, i loro risultati mostrano che l'EBV DNA è aumentato nella ghiandola salivare di questi pazienti.

Tateishi et al. Hanno dimostrato che le linee cellulari B dei pazienti con SS producono EBV con una frequenza più elevata e in quantità significativamente maggiori, rispetto alle linee cellulari B di pazienti con lupus eritematoso sistemico.

L'infezione da EBV può evocare diverse malattie autoreattive, tra cui la SS in individui geneticamente predisposti, con caratteristiche cliniche diverse a seconda del corredo genetico e del sito di riattivazione.

Sono stati proposti tre possibili ruoli per l'EBV nella patogenesi della SS, Il primo sostiene che EBV esiste nelle cellule epiteliali delle ghiandole salivari normali e l'esagerata risposta immunitaria all'EBV può svolgere un ruolo nella distruzione delle ghiandole salivari nei pazienti con SS.

La seconda ipotesi sostiene che rispetto alle ghiandole salivari normali, la biopsia delle ghiandole salivari SS contiene più DNA di EBV, suggerendo che l'attivazione del virus e l'infiltrazione linfatica dei pazienti con SS possono conseguire a replicazione di EBV.

Il terzo ruolo riguarda le cellule epiteliali delle ghiandole salivari dei pazienti con SS, le quali esprimono alti livelli di antigene HLA-DR e possono fornire antigeni correlati all'EBV alle cellule T immunitarie dei pazienti con SS.

Il processo infiammatorio delle ghiandole esocrine alla fine porta alla SS, a causa degli effetti combinati dell'infezione cronica da EBV e dell'autoimmunità.

Yamaoka et al. hanno scoperto che la trasformazione spontanea delle linee di cellule B può produrre un gran numero di EBV trasformati, che è preferenzialmente stabilito e

come si documenta nei pazienti con SS, e che i meccanismi di regolazione specifici dell'EBV sono compromessi in questi pazienti. (22)

Recentemente altre ricerche hanno fornito prove sierologiche cruciali che collegano l'infezione da EBV e la Sindrome di Sjogren, è stato condotto uno studio che mira ad elaborare il coinvolgimento dell'infezione da EBV nello sviluppo della SS.

L'infezione da EBV è rilevante per la generazione di autoantigeni specifici e non specifici nella SS, come molecola del citoscheletro, si è ipotizzato che la α -fodrina sia un potenziale autoanticorpo nella SS.

Inoue et al. ha riscontrato che la scissione specifica di α -fodrina è stata indotta da EBV nel tessuto delle ghiandole salivari nei pazienti con SS, la α -fodrina scissa agisce come autoantigene nella SS, l'aumento della proteolisi di questa proteina può essere dovuto all'infezione da EBV che attiva l'attività della proteasi apoptotica.

Un ulteriore studio ha rilevato la potenziale omologia tra la proteina EBV e autoantigene, per cui nei pazienti con SS esiste una relazione sostanziale tra la riattivazione dell'EBV e l'espressione della α -fodrina.(23)

CAPITOLO 4

Studio clinico

4.1 Lo studio

Si tratta di uno studio osservazionale randomizzato basato sulla somministrazione, tramite intervista telefonica, di 20 questionari relativi alle manifestazioni orali correlate alla Sindrome di Sjogren.

Sono stati somministrati questionari ai 20 pazienti per la registrazione dei sintomi orali, ghiandolari e dell'alimentazione.

Lo scopo della ricerca è stato valutare le manifestazioni orali in pazienti in terapia atta a mantenere la mucosa orale adeguatamente umidificata per renderla meno suscettibile alle alterazioni.

4.2 Pazienti e metodi

Nello studio sono stati inclusi pazienti selezionati in base alla presenza di xerostomia e/o altre manifestazioni orali e seguiti presso la SOS Immunologica delle Malattie rare dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, che ha sede a Ancona.

I criteri di inclusione comprendevano pazienti in terapia con documentata sindrome da bocca secca.

Per la somministrazione dei questionari è stata preparata una lista randomizzata di 20 pazienti con una terapia in corso atta a ridurre i sintomi orali legati alla malattia autoimmune.

I partecipanti dello studio sono per la maggior parte di genere femminile e di età superiore ai 45 anni.

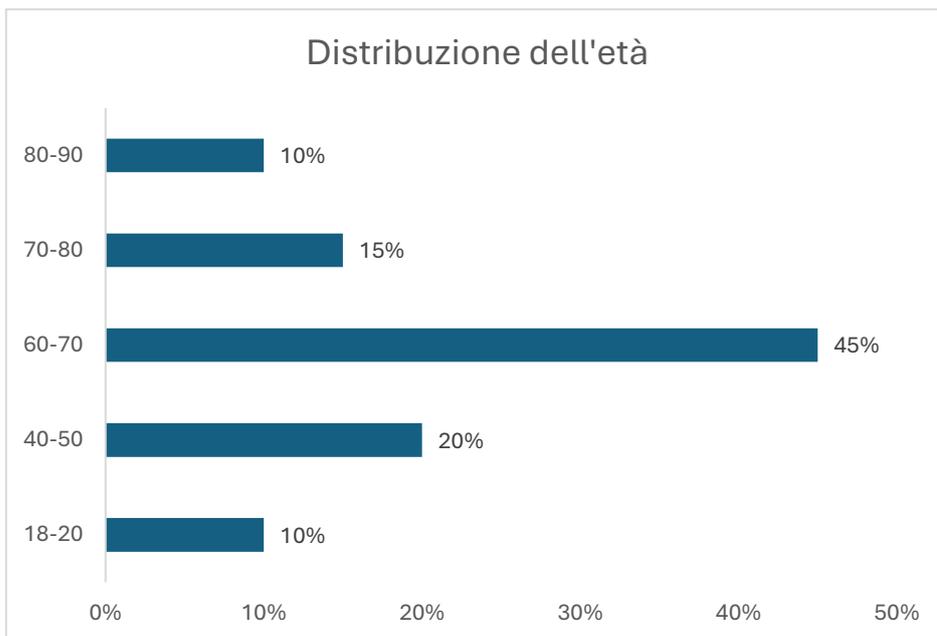
Il questionario aveva lo scopo di determinare quanto la sensazione di secchezza al cavo orale e alla gola potesse influenzare e compromettere la vita di tutti i giorni.

Le domande del questionario sono incentrate sulle difficoltà di fonazione attribuibili alla bocca secca, sul grado di secchezza della bocca durante i pasti e tra gli stessi, sulla necessità di sorseggiare liquidi per coadiuvare la deglutizione o per avere un sollievo lontano dai pasti.

L'intervista ha sondato la percezione della bocca secca durante alcune fasi della giornata, l'uso di chewing-gum e per ultima la correlazione tra l'iposalivazione e la qualità di vita.

4.3 Risultati

Nel campione osservato sono stati studiati pazienti di varie età dai 18 ai 90 anni, soprattutto donne, i soggetti di anni compresi tra 60-70 anni rappresenta il 45% del campione, nelle altre fasce d'età il campione si distribuisce intorno al 10-20%.

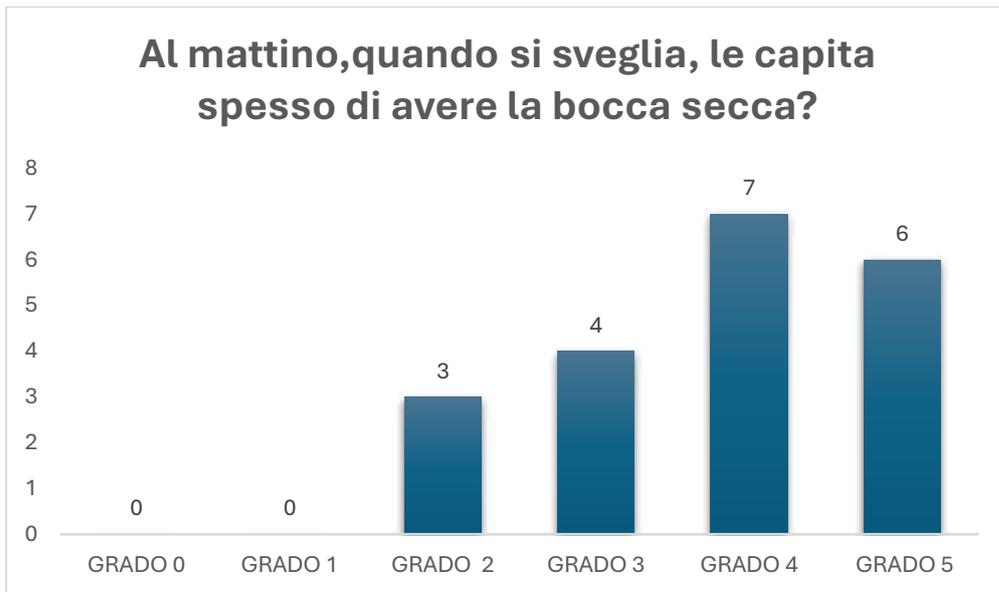


Tramite il grafico a torta possiamo notare come nel campione sia predominante la presenza del genere femminile (90%) rispetto a quello maschile (10%).



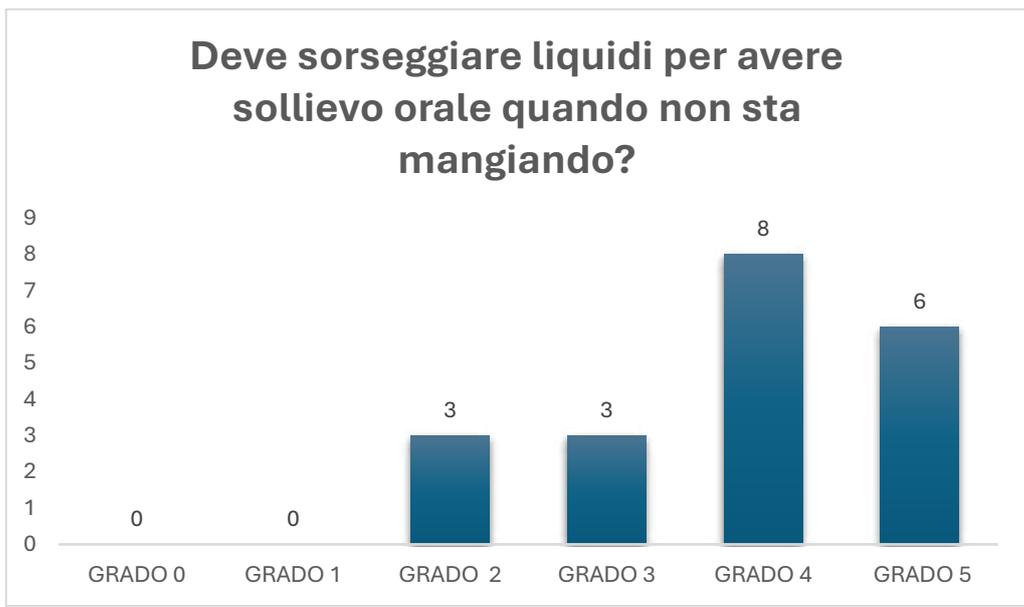
I pazienti intervistati hanno risposto attribuendo ad ogni domanda un punteggio da 0 a 5 dove 0 indica la completa assenza di disturbo e 5 la condizione più grave.

DOMANDA 1.



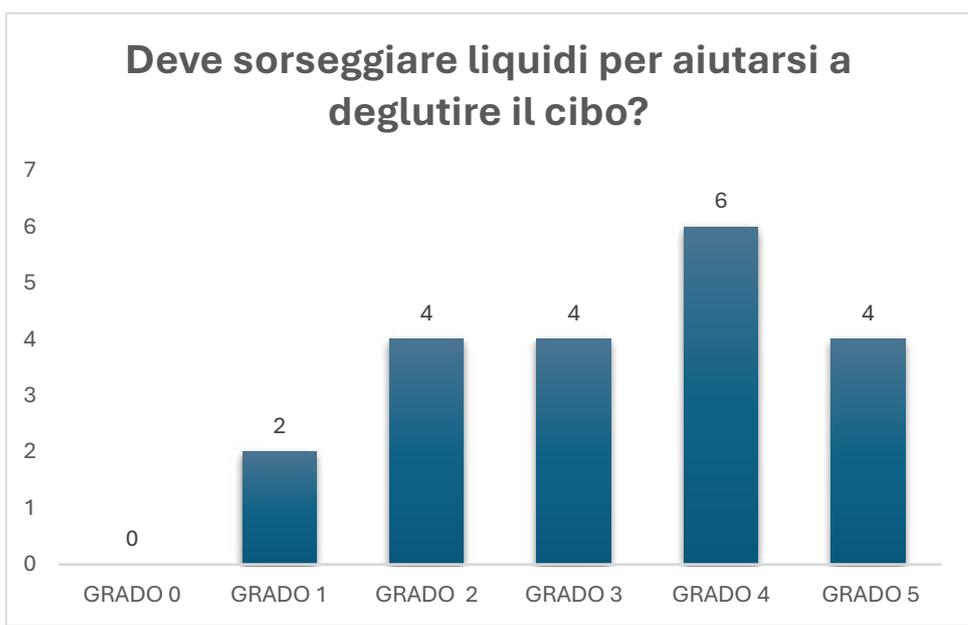
Dal grafico è evidente come più della metà dei pazienti presenta secchezza orale al mattino di grado 4 e 5, per quanto riguarda i gradi 2 e 3 è stata riscontrata secchezza orale al mattino ma con molti meno fastidi da parte del paziente.

DOMANDA 2.



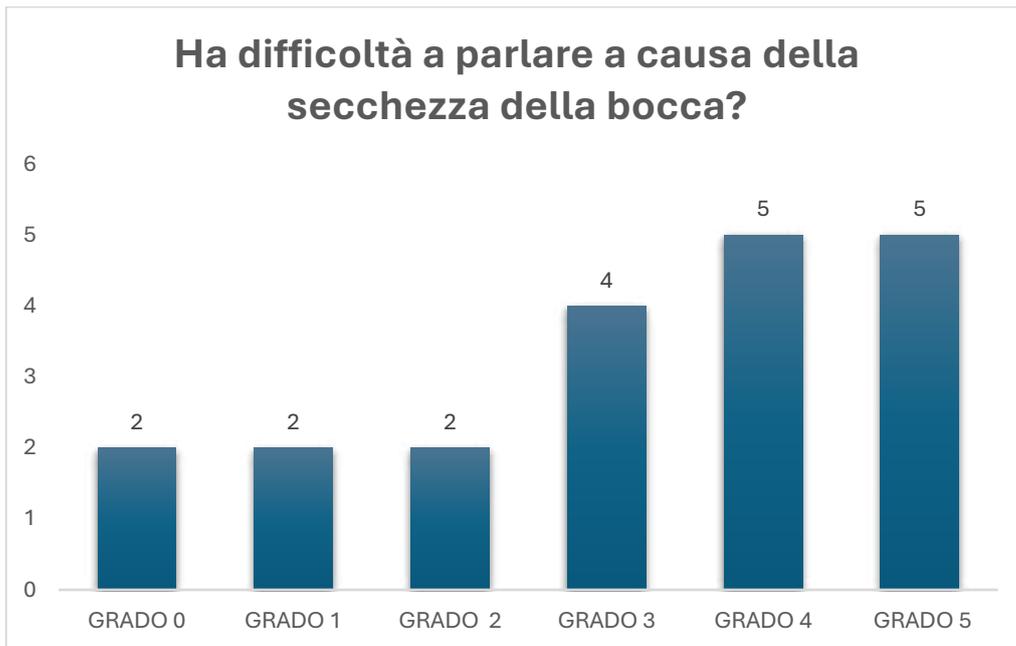
Gli intervistati che hanno risposto al grado 4 e 5 affermano che devono sempre portarsi una bottiglia di acqua per sorseggiare liquidi lontano dai pasti per avere sollievo orale, mentre per quanto riguarda i gradi 2 e 3, gli intervistati devono sorseggiare liquidi per avere sollievo orale, ma con ridotta frequenza.

DOMANDA 3.



L'assunzione di liquidi è molto importante per riuscire a deglutire il cibo per tutti gli intervistati, molti di loro lo correlano al tipo di cibo che assumono.

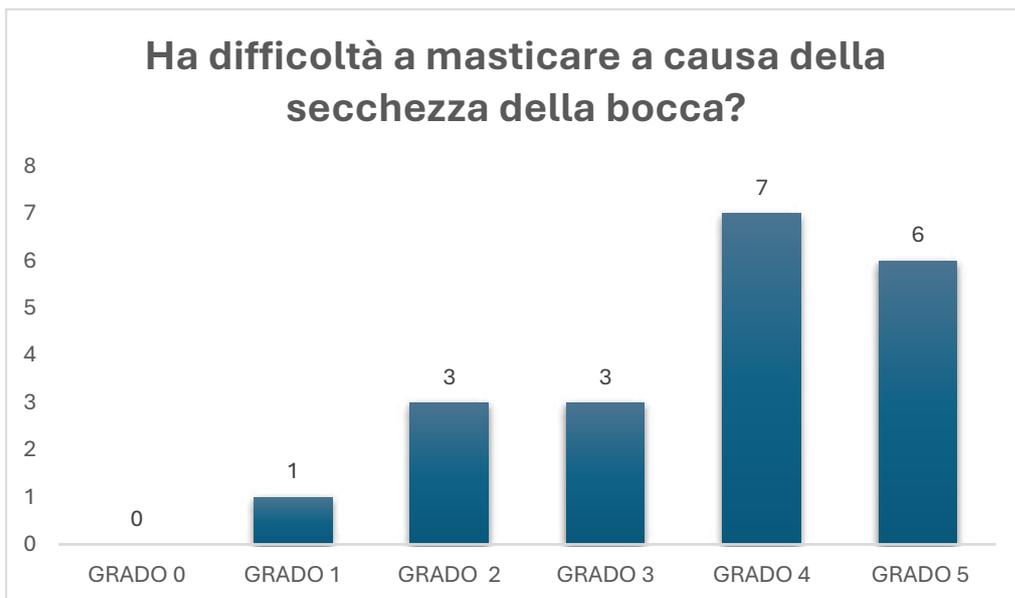
DOMANDA 4.



Più della metà degli intervistati ha difficoltà a parlare a causa della secchezza della bocca con gradi di severità piuttosto alti: grado 4 e 5, presentando anche molti problemi della fonazione.

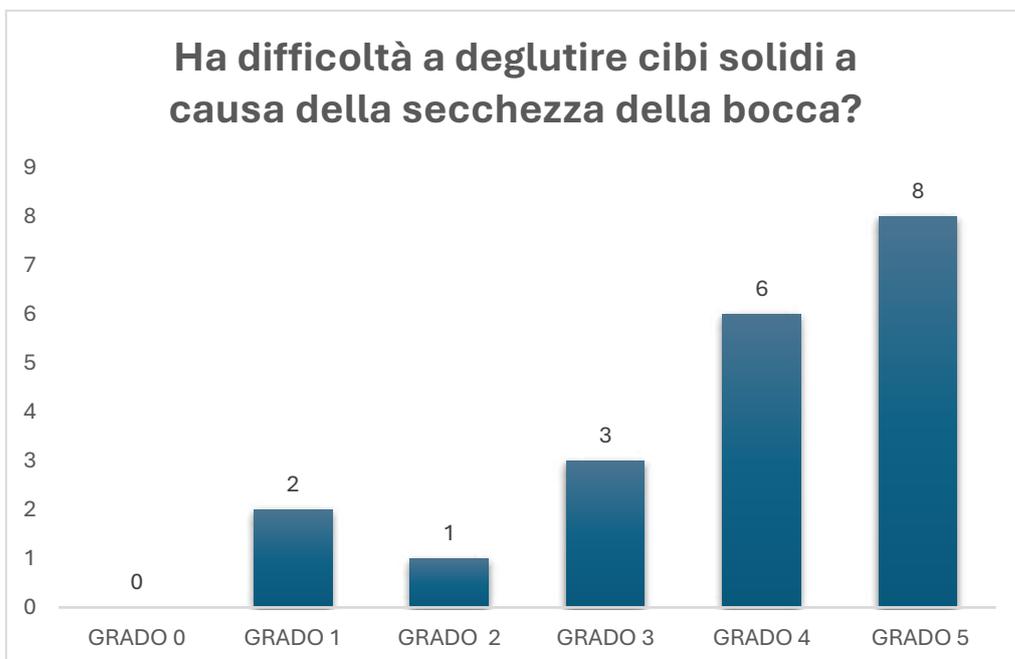
Solo due intervistati hanno riferito di non aver problemi a parlare a causa della secchezza della bocca.

DOMANDA 5.



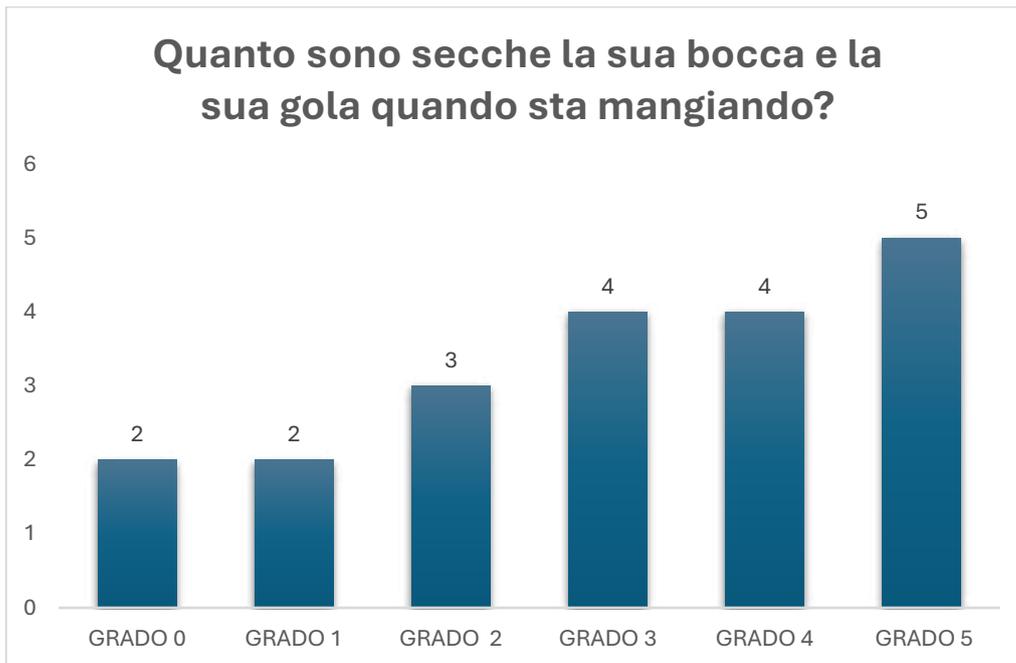
Dalla quinta domanda risulta che la maggior parte degli intervistati ha difficoltà a masticare a causa della secchezza della bocca con gradi piuttosto alti: 4 e 5.

DOMANDA 6.



La maggior parte degli intervistati presenta problemi a deglutire cibi solidi a causa della secchezza orale.

DOMANDA 7.



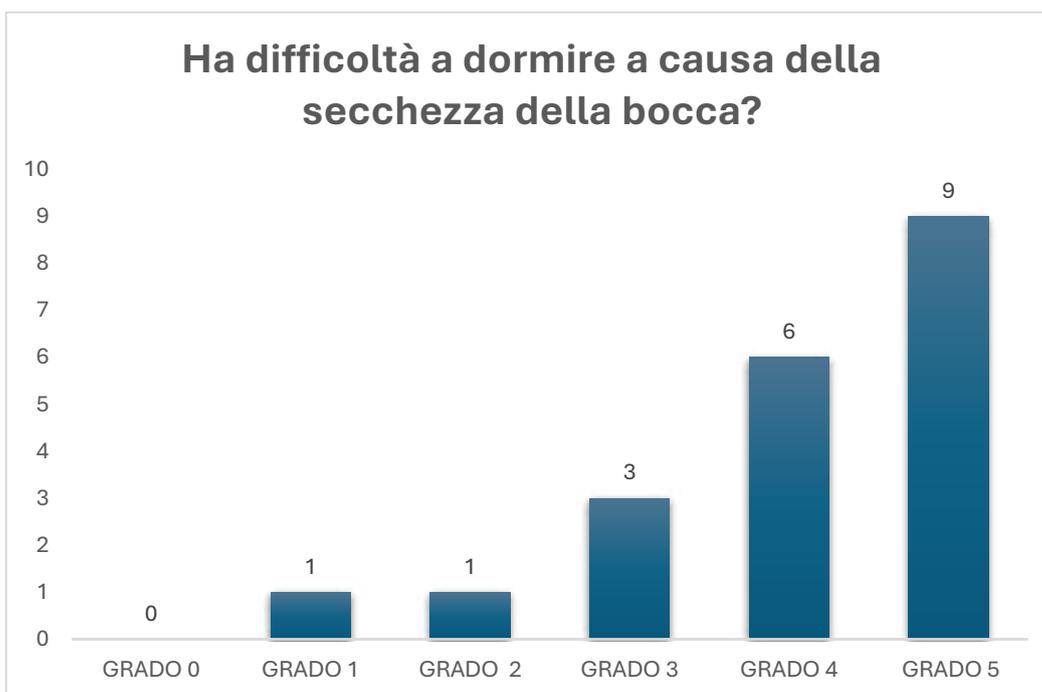
I risultati della settima domanda sono molto vaghi, non c'è un grado di difficoltà dominante ma comunque poco più della metà degli intervistati ha riferito secchezza della bocca e della gola anche quando sta mangiando.

DOMANDA 8.



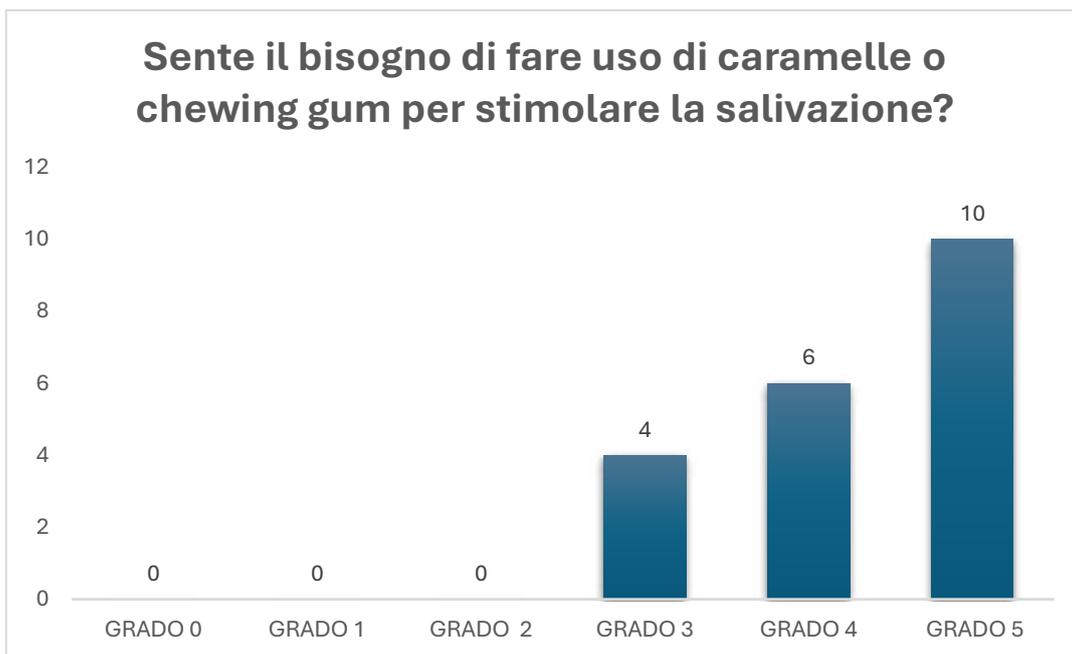
Dal grafico si evidenzia un grado di disturbo e secchezza molto elevato per la maggior parte degli intervistati con grado elevato.

DOMANDA 9.



Il grafico evidenzia che quasi tutti gli intervistati abbiano difficoltà a dormire la notte a causa della secchezza della bocca, soprattutto coloro che accusano gradi elevati (4 e 5) affermando che per questo problema molto spesso si svegliano per bere.

DOMANDA 10.



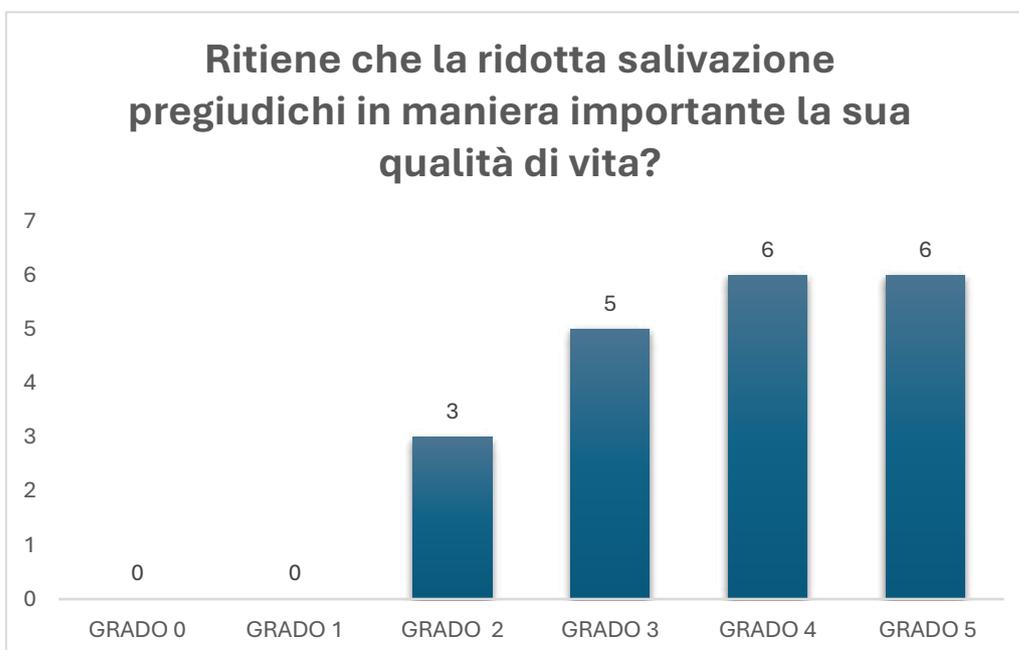
L'utilizzo di chewing gum e caramelle per stimolare la salivazione è molto determinante per tutti i pazienti.

DOMANDA 11.



Dal grafico è evidente che più della metà degli intervistati ha problemi di alterazione del gusto. La disgeustia, infatti, è relativamente frequente in corso di Sindrome di Sjogren.

DOMANDA 12.



La secchezza orale sembra influenzare negativamente la qualità di vita degli intervistati, più della metà dichiara una grave compromissione della stessa, che compromette in maniera determinante il benessere quotidiano.

4.4 Discussione e conclusioni

Dai grafici ottenuti dalle risposte dei questionari è evidente come il livello di secchezza orale pregiudichi in maniera significativa la vita dei pazienti con sindrome di Sjogren.

L'ausilio fornito dall'ingestione di liquidi è un fattore determinante per donare sollievo ma non solo, anche il ricorso a chewing-gum e caramelle (senza zucchero) riesce a donare un minimo di sollievo alla cavità orale, grazie all'aumento di salivazione.

Anche l'assunzione dei cibi, in particolare quelli solidi, può causare dolore dovuto dalla presenza di erosioni e ulcere a livello del palato e della lingua.

Anche la qualità del riposo notturno è influenzata dalla secchezza orale, contribuendo alla ridotta qualità di vita di questi pazienti.

L'esame delle risposte fornite durante la somministrazione del questionario ha confermato la correlazione tra le manifestazioni orali correlate alla sindrome di Sjogren e la percepita inferiore di qualità di vita.

Il campione rappresenta pazienti in trattamento per la sindrome di Sjogren, quindi lo studio non ha potuto valutare se vi fossero differenze significative rispetto alle manifestazioni orali nei pazienti con o senza trattamento.

Una terapia corretta e continuativa può fornire un sollievo sia fisiologico sia psicologico.

Per prevenire alitosi, carie e altre problematiche correlate alla xerostomia è opportuno seguire alcune indicazioni guida.

La corretta idratazione e la riduzione di zuccheri nella dieta e nelle bevande sono fondamentali ed è opportuno evitare sostanze irritanti come alcol, nicotina e caffeina.

L'igiene domiciliare è molto importante e deve comprendere l'utilizzo di spazzolini con setole morbide, dentifrici specifici contenenti fluoruri con 1400 ppm e RDA bassi, collutori con presenza di fluoro, fluoroprofilassi e deve essere correlata all'uso di spray o gel idratanti.

Non devono mancare i controlli odontostomatologici e l'igiene orale professionale scadenzati ogni 3/4 mesi per una gestione delle problematiche dentali a 360 gradi.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare il Relatore, Prof.ssa Maria Giovanna Danieli per la sua cordialità e disponibilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Sjögren syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2023 Feb 24;160(4):163-171. doi: 10.1016/j.medcli.2022.10.007.
2. Gandolfo S, De Vita S. Emerging drugs for primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019 Jun; 24(2):121-132. doi: 10.1080/14728214.2019.1634052.
3. Prezzo EJ, Venables PJ. The etiopathogenesis of Sjögren's syndrome; *Semin Arthritis Rheum*. 1995 Oct;25(2):117-33. doi: 10.1016/s0049-0172(95)80025-5.
4. Otsuka K, Sato M, Tsunematsu T, Ishimaru N. Viral infections play a crucial role in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Virus*. 4 July 2022; 14(7):1474. DOI: 10.3390/v14071474. PMID: 35891453; PMCID: PMC9320594.
5. Mariette syndrome X. Sjögren and virus. *Ann Med Interne (Parigi)*. 1995; 146(4):243-6. PMID: 7653944.
6. [angolodeldottorino.it/Medicina/Reumatologia/Connettiviti/Sindrome%20di%20Sjogren%20\(SS\)%201%20eziologia%20patogenesi%20anatomia%20patologica%20manifestazioni%20ghiandolari.php](http://angolodeldottorino.it/Medicina/Reumatologia/Connettiviti/Sindrome%20di%20Sjogren%20(SS)%201%20eziologia%20patogenesi%20anatomia%20patologica%20manifestazioni%20ghiandolari.php)
7. Zhong H, Liu S, Wang Y, Xu D, Li M, Zhao Y, Zeng X. Primary Sjögren's syndrome is associated with an increased risk of malignancies in addition to lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022 May; 21(5):103084. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103084. Epub 2022 march 24. PMID: 35341972.
8. www.animass.org/phocadownload/doc/sjogren_sifo2016.pdf
9. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology* 2005; 44:135-1367 academic.oup.com/rheumatology/article/44/11/1354/2899152
10. Magliano G, <https://www.tartaronline.com/la-sindrome-di-sjogren-e-il-cavo-orale/>
11. Danieli G, Sjogren's syndrome, corso monografico
12. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X: Treatment of primary sjogren syndrome: A systematic review. *JAMA* 2010; 304: 452-60.
13. Yang L, Xiang Z, Zou J, Zhang Y, Ni Y, Yang J Comprehensive Analysis of the Relationships Between Gut Microbiota and Fecal Metabolome in Individuals With Primary Sjogren's Syndrome by 16S rRNA Sequencing and LC-MS-Based Metabolomics. *Front Immunol*. 11 May 2022;13:874021. DOI: 10.3389/fimmu.2022.874021. PMID: 35634334; PMCID: PMC9130595.
14. Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, Evaluation and management of xerostomia. *Clin Dermatol*. 2017 september-october; 35(5):468-476. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.010. PMID: 28916028.
15. Wu J, Cannon RD, Ji P, Farella M, Mei L. Halitosis: Prevalence, Risk Factors, Sources, Measurement, and Treatment - A Review of the Literature. *Aust Dent J*. 2020 march; 65(1):4-11. DOI: 10.1111/agg.12725. PMID: 31610030.

16. Wu SY, Wu CY, Chen MH, Huang HY, Chen YH, Tsao YP, Lai YL, Lee SY. Periodontal conditions in patients with Sjögren's syndrome: a meta-analysis. *J Dent Sci.* 2021 ottobre; 16(4):1222-1232. DOI: 10.1016/j.jds.2020.11.015. PMID: 34484591; PMCID: PMC8403803.
17. Scardina GA, Ruggieri A, Messina P. Periodontal disease and Sjogren's syndrome: a possible correlation? *Angiology.* April 2010; 61(3):289-93. DOI: 10.1177/0003319709344576. PMID: 19729367.
18. Daneshparvar H, Esfahanizadeh N, Vafadoost R. Dental implants in the left Sjögren's drome. *Eur J Transl Myol.* 4 march 2020; 30(2):8811. DOI: 10.4081/ejtm.2019.8811. PMID: 32782758; PMCID: PMC7385686.
19. Barros AWP, Vendite PHDH, Carvalho AAT, Patel P, Porter S, Leão JC Is Sjogren's syndrome a risk/contraindication factor for dental implants? An umbrella review. *Spec Care Dentist.* July 2021; 41(4):453-462. DOI: 10.1111/scd.12591. PMID: 33987854.
20. Liampas A, Parperis K, Erotocritou MF, Nteveros A, Papadopoulou M, Moschovos C, Akil M, Coaccioli S, Hadjigeorgiou GM, Hadjivassiliou M, Zis P. Primary peripheral neuropathy related to Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis.. *Eur J Neurol.* 2023 January; 30(1):255-265. DOI: 10.1111/ene.15555. PMID: 36086910; PMCID: PMC10087501.
21. Margaretten M. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43(4):519-529. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.06.002. PMID: 29061239.
22. Seeliger T, Bönig L, Gingele S, Prenzler NK, Thiele T, Ernst D, Witte T, Stangel M, Skripuletz T, Körner S. Nerve Ultrasound Outcomes in Sjögren's Syndrome-Associated Neuropathy. *J Neuroimaging.* November 2021; 31(6):1156-1165. DOI: 10.1111/jon.12907. PMID: 34270142.
23. Liu Z Chu A. Sjögren's syndrome and viral infections,. *Reumatol Ther.* 2021; 8(3):1051-1059. DOI: 10.1007/S40744-021-00334-8. PMID: 34227038; PMCID: PMC8380615.

A mio padre, l'amore più grande della mia vita e

All'uomo straordinario che sei.

A nonna Mirella, la mia più grande sostenitrice,

a te che hai sempre voluto studiare ma non hai potuto,

dedico tutto questo a te.

