



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Facolta' di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:

IGIENE DENTALE

Tesi di Laurea:

**La salute del cavo orale
nel Lupus Eritematoso Sistemico**

Candidato:

Francesca Maria Arcangeli

Relatore:

Prof.ssa Maria Giovanna Danieli

Anno Accademico 2020-2021

*Ai miei genitori,
punto fermo della mia vita.*

INDICE

Abstract.....	1
Introduzione Lupus Eritematoso Sistemico.....	2
Definizione.....	2
Epidemiologia.....	2
Eziopatogenesi.....	2
Manifestazioni cliniche.....	3
Diagnosi.....	4
1. Manifestazioni della mucosa orale nel Lupus Eritematoso Sistemico.....	7
1.1 Ulcere orali nel Lupus Eritematoso Sistemico.....	8
1.1.1 Ulcere orali nel lupus eritematoso sistemico ad esordio giovanile.....	9
1.1.2 Possibile trasformazione maligna di un'ulcera orale.....	13
1.1.3 Ulcere orali ed abitudine tabagica.....	14
1.2 Manifestazioni della mucosa orale tra i fattori predittivi di evoluzione del Lupus Eritematoso Cutaneo in Sistemico.....	15
2. Altre manifestazioni orali nel Lupus Eritematoso Sistemico.....	17
2.1 Carie dentali.....	17
2.2 Manifestazioni parodontali e perdita dei denti.....	20
2.3 Coinvolgimento delle ghiandole salivari e xerostomia.....	23
2.4 Coinvolgimento dell'articolazione temporo-mandibolare.....	25
3. Trattamento del Lupus Eritematoso Sistemico.....	27
3.1 Effetti avversi farmaco-correlati nel cavo orale.....	29
3.2 Considerazioni per il trattamento odontoiatrico.....	32
4. Conclusioni.....	32
Bibliografia.....	35

Abstract

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia multisistemica autoimmune con numerose manifestazioni cliniche. Il presente elaborato ha mirato a fornire un quadro completo del possibile coinvolgimento del cavo orale nei pazienti affetti da tale patologia. Le lesioni orali più comunemente osservate interessano la mucosa. Tra queste, l'attenzione si è focalizzata sulle ulcere in quanto rappresentano il segno mucoso tipico del LES. I pazienti possono sperimentare, anche, problemi dentali e parodontali, danni alle ghiandole salivari e disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM). La compromissione più o meno grave della condizione orale può avere un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti correlata alla salute orale. La gestione clinica del LES è complessa e richiede un intervento multidisciplinare al quale devono partecipare anche professionisti dell'ambito odontoiatrico. Un regolare esame del cavo orale è necessario per monitorare nel tempo lo stato di salute orale, date le molteplici lesioni che possono presentarsi.

Introduzione Lupus Eritematoso Sistemico

Definizione

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria autoimmune grave e cronica ad eziopatogenesi sconosciuta con una variabile presentazione clinica (Saccucci et al., 2018).

Epidemiologia

I dati epidemiologici più recenti mostrano che l'incidenza del LES è aumentata negli ultimi decenni. Attualmente la prevalenza si attesta intorno ai 40 casi/100.000 abitanti in Europa, con picchi di 200 casi/100.000 abitanti tra la popolazione europea di razza nera. In Europa la più alta incidenza si riscontra nei francesi e negli svedesi, essendo rispettivamente di 5 e 4,7 casi/100.000/anno. In Italia si calcola che le persone affette da LES siano circa 60.000, con circa 1.500 nuovi casi diagnosticati ogni anno (Danchenko et al., 2006). Tuttavia, l'incidenza varia notevolmente in base all'etnia, infatti, dai dati epidemiologici risulta significativamente più elevata nella razza nera ed asiatica rispetto alla caucasica, e soprattutto in base al sesso. Il LES colpisce preferenzialmente le donne con un rapporto tra i sessi di 9 a 1 e viene spesso diagnosticato tra i 20 ed i 40 anni di età.

Eziopatogenesi

Le precise cause del LES sono sconosciute; gli esperti sono propensi a ritenere che questa malattia autoimmune sia il risultato di una combinazione di fattori genetico-ereditari, ormonali ed ambientali. Questo insieme di variabili individuali ha sicuramente un'azione sul sistema immunologico, alterandone i meccanismi deputati alla regolazione, nonché la funzione stessa delle cellule. L'influenza dei fattori genetici nel determinismo della malattia è dimostrabile, ad esempio, attraverso l'analisi della concordanza tra gemelli omozigoti. Inoltre, esaminando l'aggregazione familiare si riscontra che il 10-15% dei pazienti ha almeno un parente affetto o da LES o da un'altra patologia su base autoimmune (Sestak AL et al., 1999; Reichlin M et al., 1992). I possibili geni responsabili della suscettibilità nello sviluppo della malattia sono stati individuati all'interno del sistema di istocompatibilità HLA (*Human Leukocyte Antigen*). La più stretta associazione è stata riscontrata nelle regioni DR e DQ del sistema HLA di classe II, legate maggiormente alla produzione di certi tipi di autoanticorpi. Un'altra

associazione è stata trovata nella classe III dello stesso sistema legata al deficit di fattori del complemento. Il ruolo degli ormoni sessuali è, invece, testimoniato dall'elevata incidenza del LES nel sesso femminile ed in particolare nelle 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. Questi dati sono giustificabili dal fatto che gli estrogeni tendono a stimolare il sistema immunitario mentre gli androgeni a deprimerlo (Castenbador KH et al., 2007). Inoltre, dall'interazione tra predisposizione genetica e fattori esogeni ambientali deriverebbe un'alterazione nell'equilibrio del sistema immune, responsabile di determinare sia l'esordio della malattia che le successive fasi di riacutizzazione. Tra i potenziali fattori scatenanti possiamo trovare agenti infettivi (soprattutto virus), agenti fisici come le radiazioni ultraviolette, farmaci e sostanze chimiche. Le alterazioni immunologiche osservabili nel LES sono, quindi, determinate dall'azione combinata dei fattori eziologici sopradescritti. Ci sono processi cellulari e cellulo-mediati coinvolti nel LES, anche se è stato ipotizzato che il coinvolgimento primario sia dovuto all'immunità cellulo-mediata e al conseguente coinvolgimento umorale (Ibsen e Phelan 2009). Gli immunocomplessi si depositano in diversi organi innescando una reazione infiammatoria che porta al deterioramento funzionale d'organo tipico della malattia. Nella patogenesi del LES, sono state dimostrate l'attivazione delle vie IFN di tipo I, la disfunzione delle cellule B e T e la presenza di anticorpi antinucleari (Lourenço et al., 2007). Nel siero dei pazienti si trovano anticorpi anti-DNA (acido desossiribonucleico, anticorpi antinucleari). La produzione di questi anticorpi è mantenuta dagli estrogeni.

Manifestazioni cliniche

Il LES è una malattia complessa che si può presentare con manifestazioni cliniche diverse da individuo a individuo e, nello stesso individuo, in momenti diversi della storia di malattia. Il decorso della malattia può essere, pertanto, estremamente variabile anche per severità delle manifestazioni e per la possibile alternanza di fasi di attività e di remissione dei sintomi. Il danno cutaneo è il tipico segno clinico del LES e si osserva nell'85% dei casi (Ibsen e Phelan 2009; Saccucci et al., 2018). La lesione cutanea più ricorrente è rappresentata da un grave eritema sulla superficie della pelle esposta alla luce. Il cosiddetto rash malare (o rash a farfalla) è localizzato sul naso e sulle guance mentre l'eritema si documenta anche sulla punta delle dita. Oltre alla pelle, il LES può

colpire articolazioni, muscoli, occhi, polmoni, cuore, sangue, sistema nervoso centrale e reni. A livello articolare, le artralgie e l'artrite sono frequentemente associate alla progressione del LES. Le artralgie hanno una presentazione asimmetrica e sono migranti (Albilia et al., 2007; Saccucci et al., 2018). La topografia delle manifestazioni articolari è molto ampia. Infatti, può interessare qualsiasi superficie articolare mimando l'artrite reumatoide. Lesioni della retina, come la vascolite, possono danneggiare le fibre nervose causando compromissione o perdita della vista. La malattia renale o nefrite lupica è una grave complicanza del LES che colpisce il 30% dei pazienti, con nuove e più sicure strategie di trattamento (Fessler e Boumpas 1995; Weening et al., 2004; Saccucci et al., 2018). Nei pazienti con LES si possono osservare manifestazioni neuropsichiatriche che possono scatenare disturbi legati all'ansia o allo stress come il bruxismo. Lesioni a carico della mucosa orale sono state rinvenute in un 5-54% dei casi. Le lesioni discoidali orali sono una delle presentazioni prevalenti della malattia. Sebbene la condizione orale non sia grave, lesioni petecchiali e sanguinamenti gengivali come gengivite desquamativa, gengivite marginale o lesioni erosive della mucosa sono state riportate in più del 40% dei pazienti e possono indicare una trombocitopenia (Saccucci et al., 2018).

Diagnosi

Attualmente è possibile diagnosticare il LES utilizzando i nuovi criteri di classificazione sviluppati congiuntamente dall'European League Against Rheumatism (EULAR) e dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 2019. Essi richiedono ANA positivi almeno una volta come criterio di ingresso obbligatorio. Se quest'ultimo è assente non si può classificare il paziente come affetto da LES, mentre se è presente si procede applicando i criteri ponderati additivi. Essi sono raggruppati in 7 domini clinici (costituzionale, ematologico, neuropsichiatrico, mucocutaneo, sieroso, muscoloscheletrico, renale) e 3 immunologici (anticorpi antifosfolipidi, frazioni del complemento, anticorpi specifici per LES) e pesati da 2 a 10. Se il paziente accumula dieci o più punti viene considerato affetto da LES. I nuovi criteri hanno una sensibilità del 96,1% e una specificità del 93,4%, rispetto all'82,8% di sensibilità e 93,4% di specificità dei precedenti criteri dell'ACR 1997 e 96,7% di sensibilità e 83,7% di specificità dei criteri del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) del 2012. L'uso del criterio di accesso ANA e i criteri raggruppati gerarchicamente e

ponderati riflettono l'attuale concezione del LES e forniscono una base migliore per la ricerca su tale malattia (Aringer et al., 2019). Da notare, dunque, l'inclusione all'interno di questo nuovo sistema classificativo delle manifestazioni mucose. Quest'ultime vengono citate anche nel noto score SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Si tratta di un indice di attività della malattia lupica introdotto da Bombardier et al. nel 1992.

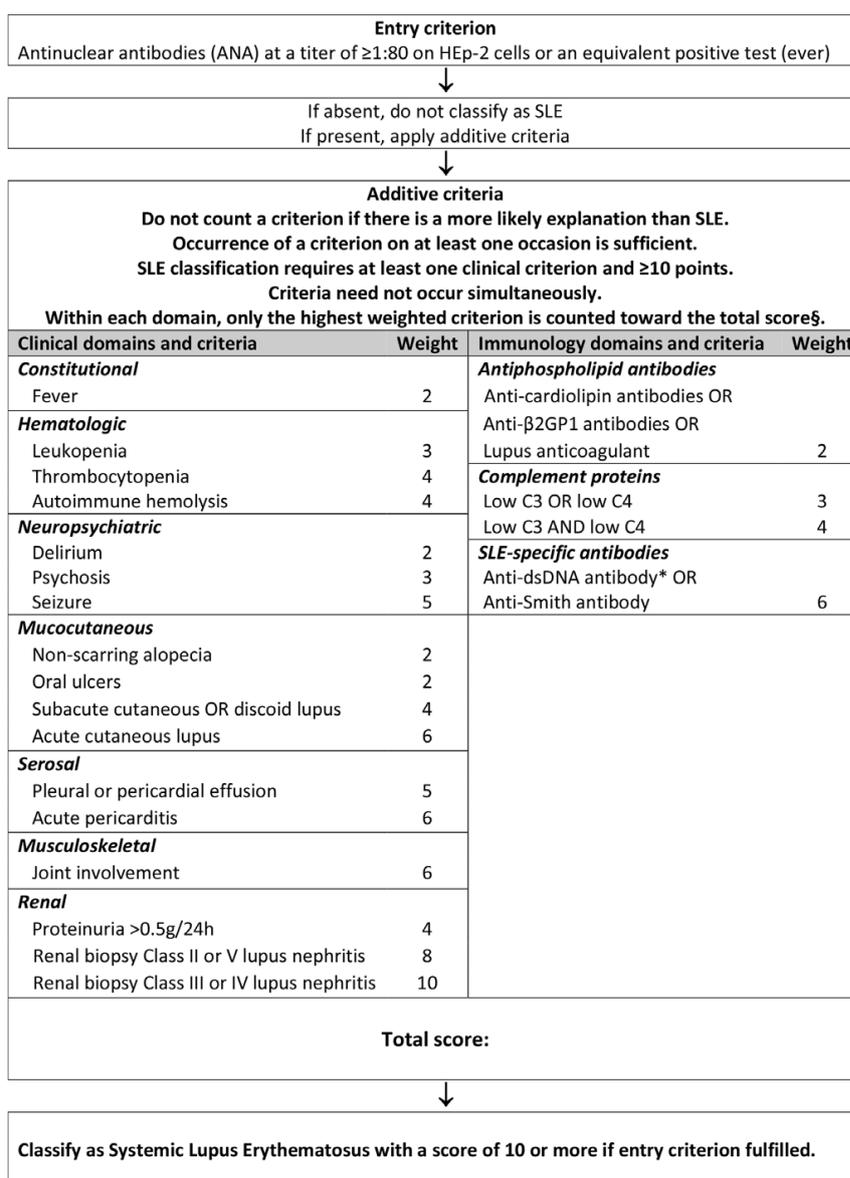


Figura 1 Criteri classificativi del lupus eritematoso sistemico.

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Date: ___/___/___

NAME: _____

Weight	SLEDAI	Descriptor	Definition
8		Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug causes.
8		Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8		Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus and inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8		Visual Disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroids or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8		Cranial Nerve Disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8		Lupus Headache	Severe persistent headache: may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia.
8		CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, perungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4		Arthritis	More than 2 joints with pain & signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling or effusion).
4		Myositis	Proximal muscle aching/weakness associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4		Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4		Hematuria	> 5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause.
4		Proteinuria	> 0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4		Pyuria	> 5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2		Rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2		Alpecia	New onset or recurring abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2		Mucosal Ulcers	New onset or recurring oral or nasal ulcerations.
2		Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion or pleural thickening.
2		Pericarditis	Pericardial pain with at least one of the following: rub, effusion or electrocardiogram confirmation.

Figura 2 SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

1. Manifestazioni della mucosa orale nel Lupus Eritematoso Sistemico

Le manifestazioni orali del LES sono rappresentate principalmente da lesioni mucose che si verificano in oltre il 40% dei pazienti e possono avere un forte impatto sulla qualità della vita correlata alla salute orale. Intercettare il coinvolgimento orale in questa patologia sistemica non è sempre facile a causa del prevalere di segni e sintomi clinici a carico degli altri apparati ed organi colpiti. Vi sono difficoltà nell'esaminare quanto pubblicato in letteratura nell'ambito delle manifestazioni mucose del LES, in quanto descrizione clinica e terminologia impiegata risultano variabili. Inoltre, non vi è uniformità nella loro classificazione. La prevalenza delle lesioni orali in questi pazienti varia a seconda del trattamento ricevuto e dello stadio della malattia (Aliko et al., 2010; Benli et al., 2021) che quindi devono sempre essere verificati. Le lesioni mucose sono molteplici e variabili per dimensioni e morfologia. Si possono localizzare sulla mucosa in siti diversi quali palato, lingua e labbra (Abrão et al., 2016; Benli et al., 2021). Sono caratterizzate da una notevole variabilità interindividuale. Raramente sono sintomatiche, ma talvolta possono esserlo al punto tale da compromettere l'alimentazione e di conseguenza anche lo stato di salute generale del soggetto. Le lesioni mucose orali maggiormente rilevate includono erosioni, ulcere orali, aree eritematose, lesioni lichenoidi, macule rosse sul palato e le gengive, teleangiectasie, placche cheratosiche, placche bianche con centro eritematoso e teleangiectasie con strie cheratosiche. In alcuni casi il quadro clinico può essere simile a quello di altre malattie autoimmuni come il lichen planus orale con dolore e bruciore cronico. Inoltre, lesioni discoidi simili a quelle che si trovano sulla pelle esposta al sole possono essere trovate sul bordo vermiglio con evidente cheilite (Callen, 1997; Benli et al., 2021). In aggiunta alle "classiche" manifestazioni orali del LES sopracitate possono essere presenti anche placche a nido d'ape (placche sfregiate, bianco argenteo), cheilite, gengivite desquamativa, bruciore orale (Orteu et al., 2001; Brennan et al., 2005; Benli et al., 2021). I pazienti affetti da LES, a causa della disregolazione immunitaria e della terapia immunosoppressiva, sono più suscettibili alle infezioni a carico del cavo orale. Diversi studi hanno riportato, ad esempio, una maggiore incidenza di herpes zoster

(Chakravarty et al., 2013; Rondaan et al., 2014; Benli et al., 2021). È importante ricordare che nel 28-40% dei casi con LES vi è piastrinopenia che si può manifestare a livello della mucosa orale con segni quali petecchie, lesioni erosive della mucosa, gengivite emorragica e sanguinamento gengivale.

Associazione tra lesioni orali ed attività di malattia nel lupus eritematoso

In uno studio condotto da Del Barrio-Diaz (2020) sono state confrontate lesioni orali in soggetti sani e nei pazienti con lupus eritematoso. In particolare, gli autori si sono concentrati su eventuali cambiamenti nei parametri di attività della malattia in base alla presenza o assenza di lesioni orali specifiche nei pazienti con LES. Erosioni della mucosa geniena e gengivite correlano con la presenza di attività di malattia valutata dallo score SLEDAI. Inoltre, Del Barrio-Diaz et al. (2020) hanno indagato sulla possibile associazione tra lesioni orali ed anomalie di laboratorio nei pazienti con LES. I risultati indicano che gengivite e cheilite correlano rispettivamente con anemia e linfopenia, mentre le teleangiectasie sono collegate a ipocomplementemia e la presenza di macule brunastre della gengiva a proteinuria, quindi con il coinvolgimento renale. Interessante il quadro clinico delle teleangiectasie gengivali, le quali ricordano le teleangiectasie periungueali che si possono osservare come segno di attività nella dermatomiosite, altra malattia infiammatoria di origine autoimmune. Per quanto riguarda le labbra, invece, la cheilite è caratterizzata dalla presenza di erosioni che correlano con l'esposizione alla luce solare, con la positività per gli anticorpi anti-dsDNA e con analoghe manifestazioni cutanee.

1.1 Ulcere orali nel Lupus Eritematoso Sistemico

Tra le molteplici manifestazioni orali del LES, quelle che compaiono tipicamente a carico delle mucose sono le ulcere. Si tratta di lesioni LES-specifiche presenti nel 33-47% dei casi. Sono localizzate soprattutto sul palato, sulla mucosa geniena, sulle gengive e sulle labbra. L'importanza delle ulcere come rappresentanti

dell'interessamento della cavità orale nel LES è dimostrata dalla loro inclusione nei criteri di classificazione per il LES di EULAR e ACR 2019. Inoltre, sono comprese come indice di malattia in diversi score internazionali quali SLEDAI, ECLAM, BILAG. La presenza di ulcere orali correla bene con l'attività della malattia sottostante ed infatti tali lesioni si trovano più comunemente nei pazienti con malattia attiva e si riducono con la remissione della malattia stessa. In uno studio indiano condotto su un campione di pazienti affetti da LES in un ospedale universitario, la prevalenza di ulcere nei pazienti con la malattia attiva ed inattiva è risultata rispettivamente del 51.1% e del 7.4% (Aurlene et al., 2020). Tra le alterazioni ematologiche riscontrabili nel LES, oltre alla piastrinopenia, vi è anche la neutropenia. La neutropenia da moderata a grave è stata associata a ulcere orali. Questa associazione potrebbe riflettere l'attività della malattia. Potrebbe anche riflettere la gravità della neutropenia a un certo punto (responsabile di ulcere in altre condizioni come la neutropenia indotta da farmaci) o tradurre una suscettibilità a infezioni virali (p. es., herpes) o batteriche, di cui la localizzazione buccale è spesso vista a causa di un'importante colonizzazione batterica e microtraumatismi comuni. (Meyer et al., 2020). Il LES è una malattia autoimmune cronica di natura infiammatoria nella quale lo stato flogistico sistemico produce un aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS). Quest'ultime alterano l'equilibrio pro-ossidante-antiossidante (PAB, prooxidant-antioxidant balance) provocando l'instaurarsi di una condizione di stress ossidativo. I valori di PAB nei pazienti con ulcere orali sono significativamente superiori a quelli dei pazienti senza tali manifestazioni (Jafari et al., 2016).

1.1.1 Ulcere orali nel lupus eritematoso sistemico ad esordio giovanile

Il lupus eritematoso sistemico ad esordio giovanile (Juvenile systemic lupus erythematosus, JSLE) è una delle malattie autoimmuni più comuni nei bambini ed ha un decorso clinico che va da un esordio lieve e graduale ad un'insufficienza multiorgano rapida e progressiva (Levy e Kamphuis 2012; Rodsaward et al., 2017). Questa forma di LES colpisce, principalmente, intorno agli 11-12 anni di età (Klein-Gitelman et al., 2002; Li et al., 2014; Livingston et al., 2011). La sua prevalenza è elevata nelle

popolazioni asiatiche ed africane, con una predilezione nei confronti del sesso femminile (Lehman et al., 1989; Huang et al., 2010). I pazienti con JSLE presentano, di solito, manifestazioni mucocutanee, anomalie ematologiche, coinvolgimento renale e disturbi del sistema nervoso centrale (SNC). Per quanto riguarda la pelle, la lesione più frequente è l'eritema a farfalla, mentre il principale segno mucoso è rappresentato dalle ulcere orali (Hiraki et al., 2008). La loro incidenza nel LES giovanile è di circa 11,4-37%, significativamente più alta rispetto al LES adulto (Tarr et al., 2015; Choi et al., 2015). Queste manifestazioni della mucosa orale non sembrano avere una preferenza di genere nei bambini. Le ulcere orali sono una delle caratteristiche cliniche chiave nei pazienti con LES ad esordio giovanile. Ne esistono diverse tipologie, ognuna con una certa posizione nella mucosa orale e con determinate proprietà dal punto di vista clinico. Per tale ragione andrebbe utilizzata una terminologia appropriata per descriverle che invece, il più delle volte, rimane vaga e mal definita. Inoltre, alcune ulcere (ad esempio ulcere eritematose palatali ed ulcere aftose) si verificano soprattutto quando la malattia è attiva, mentre la presenza di altri tipi di ulcere non è necessariamente correlata all'attività ed alla severità della malattia (Nico et al., 2008; Khatibi et al., 2012). Le ulcere orali nel JSLE sono classificate come specifiche del lupus eritematoso (LE) e LE non specifiche. Le prime includono ulcere eritematose palatali, lupus eritematoso discoide orale, placche a nido d'ape e LE verrucoso. Le seconde possono essere rilevate anche in altre patologie del cavo orale e comprendono ulcere aftose e cheilite lupica. Le manifestazioni cliniche delle ulcere orali nel JSLE sono riassunte nella Tabella 1.

Tabella 1 Manifestazioni cliniche delle ulcere orali nel lupus eritematoso sistemico ad esordio giovanile (JSLE).

Classification	Type of lesions	Locations	Key clinical features
LE-specific oral ulcers	Palatal erythematous ulcer	Masticatory mucosa (especially hard palate)	Painless, single/multiple erythematous ulcer(s)
	Oral discoid LE	Lining mucosa (especially buccal mucosa and soft palate)	Atrophic plaque with white radiating keratotic striae and painful telangiectasia
	Honeycomb plaque	Lining and masticatory mucosa	Chronic, well-circumscribed erythematous plaque with white lacy hyperkeratosis
LE-nonspecific oral ulcers	Verrucous LE	Lining mucosa	Raised, intense keratotic plaque
	Aphthous ulcer	Lining mucosa	White to yellow painful ulcer(s) with erythematous halo
	Lupus cheilitis	Buccal lips (especially lower lip)	Small or diffuse erythematous and edematous lips, or crusty painful ulcer(s)

LE lupus erythematosus

Prima di passare in rassegna le ulcere orali nel JSLE, è opportuno ricordare che la mucosa orale può essere distinta in tre diversi tipi: masticatoria, di rivestimento e specializzata. La mucosa masticatoria è cheratinizzata e riveste le gengive ed il palato duro. La mucosa di rivestimento si trova in regioni sottoposte al minimo grado di attrito, quali la superficie interna delle labbra e delle guance, la faccia inferiore della lingua e il solco sottolinguale, il palato molle. Qui l'epitelio non appare cheratinizzato. La mucosa specializzata ricopre il dorso della lingua dove sono presenti le papille gustative.

Lupus eritematoso (LE)-ulcere orali specifiche

Ulcera eritematosa palatale: è una lesione singola o multipla solitamente indolore della mucosa masticatoria (soprattutto palato duro). È un segno acuto che compare quando la malattia è attiva e talvolta è il primo indizio di JSLE in assenza di lesioni cutanee.

Lupus eritematoso discoide (DLE) orale: rappresenta una placca atrofica ben definita con strie cheratosiche bianche radianti e teleangiectasie dolorose a livello della mucosa di rivestimento, in particolare della mucosa buccale e del palato molle.

Placca a nido d'ape: placca eritematosa cronica ben circoscritta con ipercheratosi di pizzo bianco. La lesione può essere localizzata sia nella mucosa di rivestimento che in quella masticatoria. La sua incidenza in JSLE è molto rara e secondo alcuni autori non è altro che una variante morfologica o uno stadio avanzato del DLE orale.

Lupus eritematoso verrucoso: placca cheratosica rialzata ed intensa che si trova, normalmente, a livello della mucosa di rivestimento. In alcuni casi, essa può interessare il palato duro (ad esempio la cresta alveolare).

Lupus eritematoso (LE)-ulcere orali non specifiche

Ulcera aftosa: ulcera dolorosa da bianca a gialla con alone eritematoso, che coinvolge soprattutto la mucosa di rivestimento: il palato molle, la mucosa buccale e labiale. Queste lesioni si osservano più frequentemente nei pazienti con LES giovanile rispetto ai pazienti con LES adulto e di solito la loro presenza indica che la malattia è attiva.

Esistono più tipi di ulcere aftose e quelle identificabili comunemente nel JSLE sono ulcere minori multiple in numero inferiore a dieci.

Lupus cheilite: è un'inflammatione delle labbra vestibolari (soprattutto il labbro inferiore). La lesione tipica è piccola o diffusa, eritematosa, edematosa e talvolta può peggiorare dando ulcere crostose dolorose. Nei pazienti con JSLE può verificarsi anche un'estesa cheilite erosiva che interessa ambedue le labbra ed appare nella malattia attiva.

Tra tutte le ulcere orali sopradescritte, quelle più comuni nei pazienti con JSLE sono le ulcere eritematose palatali, il DLE orale e le ulcere aftose (Chiewchengchol et al., 2015; Chiewchengchol et al., 2014). La valutazione clinica ed il follow-up sono, generalmente, sufficienti per formulare una diagnosi di ulcere orali. Tuttavia, la biopsia lesionale è necessaria quando non possono essere escluse altre malattie orali, come il lichen planus orale e le lesioni da contatto lichenoidi orali. Gli agenti antinfiammatori topici sono la terapia di elezione per le ulcere orali in JSLE (Schiodt 1984; Munoz-Corcuera et al., 2009). I corticosteroidi topici, come la pasta orale di triamcinolone allo 0,1%, sono tra i farmaci più comunemente utilizzati nei pazienti con JSLE e riducono il decorso e la severità delle ulcere. La durata del trattamento dipende dalla gravità dei sintomi. Se le ulcere orali sono refrattarie, è necessario ricorrere a farmaci più potenti (ad esempio betametasona o clobetasolo in preparazione orale) o sistemici (Schiodt 1984). La gestione delle ulcere eritematose palatali e del DLE orale si è dimostrata molto difficoltosa, anche in caso di applicazione di un corticosteroide locale ad alta potenza (Ramakrishna e Reddy 2009). I corticosteroidi possono essere somministrati anche tramite iniezione intralesionale ma, siccome si tratta di una procedura dolorosa ed i pazienti con JSLE sono per lo più bambini, questa è impiegata raramente. Una possibile alternativa farmacologica per le ulcere orali nel JSLE è rappresentata dagli agenti risparmiatori di steroidi, come gli inibitori della calcineurina. Una raccomandazione utile per coloro che presentano cheilite lupica e/o DLE orale nelle labbra buccali è quella di evitare l'esposizione al sole in quanto la luce UV è un fattore aggravante (Mi et al., 2012; Burge et al., 1989). Infine, i pazienti affetti da JSLE con ulcere orali dovrebbero sottoporsi regolarmente a controlli odontoiatrici. Queste lesioni possono andare incontro ad un'infezione batterica secondaria e per prevenire ciò è bene

mantenere una corretta igiene orale ed effettuare sciacqui con collutori alla clorexidina. Si deve sospettare un'infezione soprattutto quando le ulcere orali diventano dolorose o sanguinano ed in tal caso considerare l'uso di antibiotici locali ed agenti antimicotici.

1.1.2 Possibile trasformazione maligna di un'ulcera orale

Un'ulcera orale che non guarisce in tempi relativamente brevi può essere considerata un'ulcera sospetta ed andare incontro ad una trasformazione neoplastica. Ne è un esempio il caso clinico riportato da Grimaldo-Carjevschi et al. (2011) nel loro rapporto, riguardante un'avvocata latina-americana, originaria del Venezuela. All'età di 26 anni le è stato diagnosticato il LES. Inizialmente la sintomatologia clinica della malattia ha interessato numerosi organi ma non il cavo orale. Le è stata prescritta una terapia a base di diversi farmaci, tra cui ciclofosfamide, cloroquina, metilprednisolone ecc. Dopo circa dieci anni dalla diagnosi le sono comparse molteplici ulcere dolorose a livello del palato duro. Il Servizio di Medicina Orale le ha prescritto una terapia steroidea topica (risciacqui con desametasone quattro volte al dì) per un mese. Trascorso tale periodo di tempo, la paziente è stata rivalutata evidenziando la remissione di tutte le lesioni orali palatali ad eccezione dell'ulcera centrale che continuava a provocarle fastidio e dolore. I medici hanno ritenuto opportuno procedere con esami ematologici e biopsia incisionale. Lo studio istopatologico ha rivelato la presenza di un tumore maligno epiteliale conformato da cheratinociti con tutte le caratteristiche di un carcinoma a cellule squamose. È stata eseguita una palatotomia parziale. Ad oggi, sono passati tre anni dall'intervento chirurgico, non ci sono stati segni di recidiva o metastasi. La paziente si comporta in maniera attenta e scrupolosa sottoponendosi a controlli periodici del cavo orale. Risulta reale, dunque, la possibilità di trasformazione maligna di un'ulcera orale persistente e non rispondente al trattamento. Il LES è stato, effettivamente, associato ad un aumentato rischio di neoplasie maligne. La loro prevalenza è stata stimata a circa il 5% con una media di 13 anni tra la diagnosi di LES e il cancro (Pettersson et al., 1992; Grimaldo-Carjevschi et al., 2011). Allo stato attuale delle conoscenze, l'eziologia di tale correlazione non è ancora chiara. Potrebbe essere causata dal LES stesso oppure dal trattamento immunosoppressivo, tipico dei pazienti affetti dalla malattia lupica. I

principali tumori maligni associati a LES sono carcinomi cutanei e linfomi, sia il linfoma di Hodgkin che il linfoma non Hodgkin (Pettersson et al., 1992; Kontos e Fentiman 2008; Shamsadini S e Shamsadini A 2006). Alcuni dati suggeriscono anche un rischio moderatamente incrementato di cancro ai polmoni ed al fegato. Il caso clinico sopradescritto dimostra che il carcinoma a cellule squamose, pur essendo generalmente associato a lesioni cutanee, può svilupparsi anche nel cavo orale a partire da ulcere refrattarie alla terapia. Particolare attenzione dovrebbe essere rivolta ai fattori di rischio genetici, etnici ed ambientali che potrebbero giocare un ruolo non solo nello sviluppo del LES, ma anche in quello del cancro (ad esempio, la ragazza del caso clinico di cui sopra ha riferito durante la raccolta dei dati anamnestici il consumo di tabacco dall'età di 21 anni). Ecco che gli operatori sanitari dovrebbero concentrarsi non solo sul trattamento curativo ma anche su quello preventivo, aiutando i pazienti a ridurre comportamenti a rischio.

1.1.3 Ulcere orali ed abitudine tabagica

Le ulcere orali sono correlate con l'abitudine tabagica, che rappresenta un fattore di rischio per il LES. Il fumo di sigaretta è una miscela molto complessa di sostanze con oltre 4.000 costituenti noti: monossido di carbonio, cianuro di idrogeno, radicali reattivi ossidanti, agenti cancerogeni, nicotina. I potenziali meccanismi biologici che collegano il fumo e il rischio di LES includono gli effetti sui linfociti T e B, la sovra espressione di citochine proinfiammatorie, lo stress ossidativo e la formazione di prodotti del DNA di breve durata. Il LES è una malattia caratterizzata da un'ampia eterogeneità clinica che, al di là dei fattori genetici, può essere determinata dalle esposizioni ambientali. Uno studio trasversale nazionale danese (Leffers et al., 2021) ha valutato l'eventuale associazione tra sottogruppi clinici di LES e storia del fumo. In ognuno dei sei centri partecipanti, sono stati inclusi pazienti ricoverati o ambulatoriali con LES. Le manifestazioni, su cui si basano i criteri di classificazione della malattia, sono state registrate in cartelle elettroniche. I pazienti hanno anche fornito tramite specifici questionari informazioni sulle loro esposizioni ambientali, compresa la storia del fumo. L'analisi dei cluster gerarchici è stata condotta per determinare e caratterizzare

sottoinsiemi di pazienti con tratti simili di manifestazioni della malattia. La coorte era composta da 485 pazienti con LES, di cui il 51% erano fumatori. Sono state rilevate manifestazioni patologiche comuni, tra cui artrite non erosiva, rash malare, linfopenia, fotosensibilità e proteinuria persistente. L'analisi dei cluster di cui sopra, invece, ha identificato tre distinti cluster fenotipici: A, B e C. Il primo (A) comprende pazienti con un notevole coinvolgimento neurologico, sieroso e della mucosa; il secondo (B) include pazienti con disturbi renali, ematologici ed immunologici mentre i membri del terzo cluster (C) si contraddistinguono per manifestazioni cutanee acute e croniche. È stato riconosciuto che il fumo è associato in modo differenziale a questi cluster fenotipici. È stato dimostrato che il subset clinico con coinvolgimento muco cutaneo e neurologico è quello con il maggior numero di fumatori. Il presente studio è una prova del fatto che, nella maggior parte dei casi, pazienti affetti da LES che hanno ulcere orali sono fumatori. Pertanto, il fumo non solo può contribuire all'insorgenza della malattia ma si associa a determinate caratteristiche cliniche della malattia stessa. Collegare l'espressione clinica del LES a certi fattori di rischio ambientali è di fondamentale importanza per comprendere il decorso della malattia e migliorare le strategie di prevenzione, gestione ed intervento.

1.2 Manifestazioni della mucosa orale tra i fattori predittivi di evoluzione del Lupus Eritematoso Cutaneo in Sistemico

Il Lupus Eritematoso Cutaneo (CLE) è una forma di lupus localizzata sulla pelle in assenza di sintomi sistemici significativi. Sono state individuate quattro varianti cliniche di CLE: lupus eritematoso cutaneo acuto (ACLE), lupus eritematoso cutaneo cronico (CCLE), lupus eritematoso cutaneo subacuto (SCLE) e lupus eritematoso cutaneo intermittente (ICLE). Alcuni autori ritengono che l'ICLE non sia un'entità indipendente. Sono stati condotti diversi studi per identificare i parametri clinici ed istologici che permettono una diagnosi accurata del sottotipo di CLE. Definire la specifica variante clinica di CLE è di fondamentale importanza per formulare una prognosi e prevedere una possibile evoluzione verso il LES. Ad esempio, la probabilità che si verifichi tale progressione è più elevata per il sottogruppo di CLE subacuto

(Gronhagen CM et al., 2011); l'evoluzione in LES avviene nel 50-60% dei casi di SCLE (Del Barrio-Diaz et al., 2020). Nel 1981 Gilliam et al. hanno riclassificato le lesioni CLE in LE specifiche e LE non specifiche sulla base di criteri clinici, istologici e prognostici. Le lesioni LE specifiche sono caratterizzate, dal punto di vista istologico, dalla presenza di una dermatite interfacciale con vacuolizzazione dello strato basale dell'epidermide ed altre caratteristiche, la cui presenza o assenza definisce i sottotipi di CLE. Dal punto di vista clinico-prognostico, le lesioni LE specifiche possono essere suddivise in acute, subacute, croniche ed intermittenti. Le lesioni LE non specifiche, invece, sono numerose, hanno aspetti clinici ed istologici differenti e possono essere presenti come singole entità o associate ad altre malattie cutanee e sistemiche. Quest'ultime sono di particolare importanza in quanto possono segnalare il passaggio da una forma cutanea esclusiva (CLE) ad una sistemica (LES). Tale evento costituisce la maggiore complicanza del LE cutaneo e si verifica nel 12-18% dei casi precedentemente diagnosticati come LE. In uno studio di Durosaro et al. (2009), 19 (12,5%) su 156 pazienti con CLE sono andati incontro a LES in un tempo medio di 8,2 anni dopo la diagnosi di CLE. Nello studio già citato di Gronhagen et al. (2011), il 18,1% dei casi ha presentato questa progressione in un tempo medio di 3 anni. Nel 2000 Cardinali et al. hanno definito l'incidenza delle manifestazioni specifiche di LE in una serie italiana di 186 pazienti con LE ed hanno studiato la relazione tra lesioni aspecifiche di LE e coinvolgimento sistemico. Manifestazioni aspecifiche di LE sono state osservate nel 31% dei pazienti con LES (36% fenomeno di Raynaud, 13% vasculite leucocitoclastica, 31% alopecia non cicatriziale, 10,3% lupus pernicio, 6,8% lesioni emorragiche, 8,6% *livedo reticularis*, 5,1% ulcere mucose, 26% teleangiectasie periungueali). Secondo questo lavoro, dunque, le ulcere della mucosa orale possono fungere da campanello d'allarme per l'evoluzione del LE cutaneo in sistemico. Uno studio recente di Del Barrio-Diaz (2020) ha riconosciuto come potenziali fattori di rischio della suddetta progressione: LED diffuso, anomalie ungueali, iniziale interessamento d'organo, artralgie o artrite, leucopenia, anemia, ANA ad alto titolo, aumento della VES, gengivite e macule eritematose nella mucosa geniena. Da notare, anche in questo caso, la presenza di manifestazioni della mucosa orale tra gli elementi di pericolo da prendere in considerazione. Pertanto, i pazienti con CLE dovrebbero sottoporsi a controlli periodici del cavo orale. L'eventuale intercettazione di lesioni orali

sospette e la loro tempestiva risoluzione contribuirebbe a diminuire il rischio di evoluzione della forma cutanea in LES.

2. Altre manifestazioni orali nel Lupus Eritematoso Sistemico

Anche se la patologia del cavo orale nel LES è rappresentata soprattutto da lesioni mucose, sono state rilevate altre importanti manifestazioni quali carie, manifestazioni parodontali e perdita dei denti, coinvolgimento delle ghiandole salivari e xerostomia e coinvolgimento dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM).

2.1 Carie dentali

Diverse indagini cliniche indipendenti hanno dimostrato che nei pazienti affetti da LES vi è un più alto rischio di carie dentaria (Rodriguez et al., 2016; Yang et al., 2018). Essa è una delle malattie croniche più diffuse tra le persone in tutto il mondo; gli individui sono suscettibili a questa patologia per tutta la vita. La carie dentale ha una eziologia multifattoriale: si forma attraverso una complessa interazione nel tempo tra batteri produttori di acido e carboidrati fermentabili e molti fattori dell'ospite tra cui denti e saliva. Nella fase iniziale provoca la distruzione dello smalto e, se non trattata, arriva a colpire gli strati più profondi del dente. In uno studio di recente pubblicazione (2018), Yang et al. hanno cercato di spiegare la maggiore prevalenza della carie dentaria nei pazienti affetti da LES rispetto ad individui sani. Dato che sia la funzione della saliva sia la comunità microbica orale giocano un ruolo nella patogenesi della carie dentale, gli autori hanno ipotizzato che il LES possa aumentare la suscettibilità ad essa proprio alterando la funzione salivare e creando squilibri tra i microrganismi orali. Per testare tale ipotesi, nel presente studio clinico sono stati inclusi 20 pazienti con LES naïve al trattamento (per escludere l'eventuale influenza dei farmaci sulle variabili da considerare) ed un ugual numero di persone sane come controllo. L'esame della carie nei due gruppi è stato eseguito da un odontoiatra sulla base dei criteri dell'OMS per la

diagnosi e la classificazione della lesione cariosa. Per confermare l'evidenza visiva della carie è stato impiegato come strumento la sonda parodontale. Le carie dentali sono state valutate attraverso l'indice DMFT che conta il numero di denti cariati (D), mancanti (a causa della sola carie, M) ed otturati (F). Successivamente, sono state confrontate le abitudini di igiene orale tra pazienti con LES e controlli sani. Gli autori si sono concentrati sulla frequenza giornaliera dello spazzolamento dentale e l'impiego di prodotti a base di fluoro e saliva artificiale di ciascun soggetto. Sempre per quanto riguarda il livello di igiene orale è stato registrato l'indice di placca (plaque index, PI). Esso si basa sull'esame di denti selezionati (inclusi n.16, n.12, n.24, n.32, n.36 e n.44) e sull'assegnazione a ciascuna delle quattro superfici del dente (buccale, linguale, distale e mesiale) di un punteggio da 0 a 3. L'indice di placca per il dente si ottiene sommando i punteggi delle quattro aree e dividendoli per quattro. Il PI per ciascuna persona rappresenta il PI medio di tutti i denti selezionati. La raccolta di saliva per il test microbico è stata effettuata al mattino, chiedendo ai volontari di non mangiare o bere per 8 ore e di astenersi dall'igiene orale per 12 ore prima del prelievo. Ogni soggetto ha espettorato circa 5 ml di saliva spontanea e non stimolata in una fiala criogenica messa in ghiaccio. I campioni sono stati trasportati in laboratorio e conservati a -80°C prima di ulteriori analisi. Un'ora dopo il campionamento microbico sono state studiate variabili della saliva, quali la velocità di flusso, il pH e la capacità tampone. I risultati dello studio relativi alla salute dentale indicano che questa è nettamente inferiore nei pazienti con LES rispetto ai controlli sani. I pazienti con LES arruolati hanno mostrato almeno sei denti infettati da carie dentale con DMFT media superiore a 11. Questo dato è decisamente superiore a quello ottenuto dalla terza indagine epidemiologica nazionale sulla salute orale della Cina dove la DMFT media è di circa 4,5. Sebbene i membri di entrambi i gruppi abbiano riferito abitudini di igiene orale domiciliare simili (ad esempio spazzolamento dei denti due volte/die con dentifricio fluorato), è stato ottenuto un indice di placca ben diverso. Quello dei malati di LES era due volte superiore a quello del controllo sano indicando nei primi una maggior quantità di placca dentale sulle superfici dentarie. Secondo gli autori questo risultato potrebbe essere spiegato dalla scarsa capacità di cura di sé e dal disagio causati dal LES che andrebbero a ridurre la qualità delle manovre di igiene orale. Gli esiti del presente studio clinico indicano anche che la funzione salivare dei pazienti con LES è compromessa, dato che velocità di

flusso, pH e potere tampone si sono rivelati inferiori rispetto ai controlli sani. Ad esempio, la velocità di flusso salivare era di $0,78\pm 0,05$ ml/min nel gruppo LES e $1,32\pm 0,09$ ml/min nel gruppo di controllo, suggerendo una disfunzione delle ghiandole salivari presente nella malattia lupica. Infine, i pazienti affetti da LES presentano una comunità microbica orale alterata rispetto agli individui sani. Il LES è una condizione clinica che può influenzare la flora microbica residente del cavo orale con conseguente rottura dell'equilibrio tra agenti patogeni acidogeni/acidurici e batteri commensali che generano alcali. Tale squilibrio può a sua volta condurre all'insorgenza di patologie orali tra cui, appunto, la carie dentaria. In conclusione, i dati sopra riportati hanno confermato ulteriormente che i pazienti con LES sono più suscettibili alla patologia cariosa. Il presente studio ha voluto analizzare soprattutto il ruolo di potenziali fattori (igiene orale, funzione salivare e comunità microbica orale) in questa aumentata suscettibilità. Altro elemento d'interesse è la differente prevalenza della carie dentale in base alla presenza di LES attivo oppure inattivo. A tal proposito, uno studio trasversale in cieco (Loyola Rodriguez et al., 2016) ha incluso 60 pazienti affetti da LES distinguendoli in due gruppi di 30 membri ciascuno secondo lo score SLEDAI in un gruppo con la malattia attiva e l'altro con la malattia inattiva. È stata documentata una frequenza della carie pari al 73% per il LES inattivo e 100% per il LES attivo. Questo studio, come il precedente, ha registrato fattori salivari e batterici. Il gruppo con LES attivo ha mostrato un flusso salivare di 0,65 rispetto a 0,97 ml/min del gruppo con LES inattivo. Anche il pH si è dimostrato inferiore per il primo gruppo rispetto al secondo. Per quanto riguarda i microrganismi orali, è stato rilevato un numero elevato di specie di *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*. Si tratta di batteri altamente cariogeni. Questo dato potrebbe confermare la capacità del LES di creare squilibri all'interno della comunità microbica orale, favorendo lo sviluppo di patogeni rispetto ai commensali. La maggiore occorrenza di carie dentale in pazienti con LES attivo rispetto a pazienti con LES inattivo è stata dimostrata anche dallo studio indiano già citato di Aurlene et al. (2020) condotto su un campione di 500 pazienti affetti da LES. Il numero medio di denti cariati era 4,13 nei pazienti con LES inattivo e 5,69 nei pazienti con LES attivo.

2.2 Manifestazioni parodontali e perdita dei denti

I pazienti con LES possono presentare malattie parodontali come gengiviti e parodontiti che sono altamente diffuse in tutto il mondo. La gengivite è una condizione infiammatoria non specifica ed è quindi una conseguenza dell'accumulo prolungato di biofilm di placca sul margine gengivale e apicale rispetto al margine gengivale (Chapple et al., 2018). È caratterizzata da segni clinici quali eritema, edema, sanguinamento al sondaggio ed è reversibile a seguito della rimozione del fattore eziologico. Casi clinici di pazienti con LES e gengivite sono stati descritti a partire dagli anni '80. Nel 1985 è stato riportato anche un caso di gengivite ulcerosa necrotizzante acuta (GUNA) in un paziente con LES (Jaworski et al., 1985; Benli et al., 2021). La parodontite è una malattia infiammatoria cronica multifattoriale associata a biofilm disbiotici della placca e caratterizzata da una progressiva distruzione dell'apparato di sostegno del dente. Le sue caratteristiche primarie includono la perdita del supporto del tessuto parodontale, manifestata attraverso la perdita dell'attacco clinico (CAL) e la perdita di osso alveolare valutata radiograficamente, la presenza di tasche parodontali e sanguinamento gengivale (Papapanou et al., 2018). Non è reversibile e, se non trattata, può portare alla perdita del dente. La prevalenza della parodontite nei pazienti con LES varia tra il 60% e il 94% (Calderaro et al., 2016; Sojod et al., 2021) e secondo diversi studi recenti i pazienti affetti da LES hanno un più alto rischio di parodontite rispetto ad individui sani. In una meta-analisi è stato riscontrato un aumento complessivo del rischio di parodontite statisticamente significativo nei pazienti con LES rispetto ai controlli sani, suggerendo un'associazione tra queste due condizioni. Tuttavia, non è stata trovata alcuna differenza statistica nelle misure individuali di parodontite, come profondità di sondaggio e perdita di attacco clinico, tra casi di LES e casi sani (Rutter-Locher et al., 2017; Sojod et al., 2021). Ciò indica che la parodontite in un paziente con LES non differisce di molto da quella in un controllo sano in termini di severità. Tra i potenziali meccanismi che collegano il LES con la patogenesi della parodontite vi sono gli effetti della disregolazione immunitaria sistemica sul microbiota sottogengivale (Sojod et al., 2021). Lo stato di salute parodontale si basa su un delicato equilibrio tra il biofilm sottogengivale e la risposta immunitaria dell'ospite che se viene compromesso può determinare la distruzione dell'apparato di supporto del dente. Disturbi

infiammatori sistemici, incluso il LES, possono contribuire a tale processo. Uno studio recente ha esaminato gli effetti del LES sul microbiota sottogengivale ed ha riportato che i pazienti con LES presentavano un microbiota sottogengivale disbiotico con una carica batterica alterata sia nel numero sia nella composizione. I batteri erano, infatti, molto numerosi e rappresentati soprattutto da patogeni, tra cui *Prevotella oulorum*, *P. oris*, *P. nigrescens*, *S. noxia*, *Lachnospiraceae* e *Leptotrichia*, anche in siti parodontalmente sani (Corrêa et al., 2017; Sojod et al., 2020). Il LES influenza l'eterogeneità microbica, in quanto i pazienti con LES hanno una diversità inferiore nei siti con rottura parodontale rispetto ai siti equivalenti nei soggetti di controllo. Si presume che la minore diversità favorisca i cambiamenti microbici che aumentano la suscettibilità alla parodontite. Ancora l'analisi della co-occorrenza indica che nei pazienti con LES, la presenza di batteri patogeni correla positivamente con altri batteri patogeni (*T. denticola*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *F. fastidiosum*). È possibile che il LES promuova le interazioni batteriche che conducono ad un incremento della malattia parodontale (Correa et al., 2017). In un altro studio, *Candida albicans* e lactobacilli sono stati osservati in proporzioni più elevate nei pazienti con LES e *A. actinomycetemcomitans* nei pazienti con LES giovanile rispetto ai controlli (Sete et al., 2018; Sojod et al., 2021). Due organismi del “complesso rosso” di Socransky che svolgono un ruolo chiave nello sviluppo della parodontite, ossia *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*, sono stati trovati in quantità maggiori nei siti parodontali di pazienti con LES rispetto ai controlli sani (Sojod et al., 2021). Il secondo motivo che spiega l'incremento della suscettibilità alla parodontite nel LES è rappresentato dallo squilibrio indotto da tale malattia tra citochine pro-infiammatorie ed antinfiammatorie, che sembra essere la causa del danno tissutale (Correa et al., 2017; Sojod et al., 2021). Sono state rilevate concentrazioni salivari di IL-6 e IL-17A significativamente più elevate nei pazienti con LES e malattia parodontale rispetto ai soggetti di controllo con malattia parodontale. Inoltre, i livelli di IL-6, IL-17A e IL-33 erano aumentati nei pazienti con LES e malattia parodontale rispetto ai pazienti con LES senza malattia parodontale (Correa et al., 2017; Marques et al., 2016; Mendonça et al., 2018; Sojod et al., 2021). Da considerare anche l'attivazione dei linfociti B autoreattivi e la disregolazione di molti altri tipi di cellule immunitarie, compresi neutrofili, macrofagi, cellule T CD4+ e cellule dendritiche (Suárez et al., 2020; Sojod et al., 2021). La perdita

di tolleranza verso il self e la disregolazione immunitaria che caratterizzano il LES potrebbero avere gravi ripercussioni anche sul parodonto con conseguente sviluppo di parodontite. Sono necessari ulteriori studi per chiarire questo aspetto. La relazione che lega LES e parodontite è bidirezionale. È risaputo che la parodontite si associa a diverse malattie come quelle cardiovascolari, l'ictus, il diabete, gli esiti avversi della gravidanza e le malattie polmonari. Recentemente, è stata dimostrata anche un'associazione tra parodontite e malattie immunomediate come l'artrite reumatoide. Da questa scoperta ha avuto origine il forte interesse verso il possibile legame con il LES. Sono in aumento i dati scientifici a sostegno della parodontite, ed in particolare della disbiosi orale, quale fattore che contribuisce a mantenere il processo infiammatorio osservato nel LES. Pertanto, un paziente con LES può manifestare a livello del cavo orale la parodontite ed essa a sua volta può influenzare l'attività della malattia lupica. È stato visto che nei pazienti con miglioramento dei parametri parodontali l'attività del LES diminuiva. Inoltre, coloro che si sono sottoposti a trattamento parodontale hanno fornito risposte migliori ai farmaci immunosoppressori (usati solitamente per trattare il LES) (Fabbri et al., 2014; Benli et al., 2021). I pazienti con LES mostrano una perdita di denti maggiore rispetto alla popolazione sana. Ciò può essere dovuto sia alla gravità del LES che alla presenza di malattie parodontali e/o carie dentaria. La mancanza di elementi dentari, con la conseguente necessità di ricorrere ad una riabilitazione protesica, determina un impatto negativo sulla qualità di vita correlata alla salute orale (OHRQoL). Essa riflette la percezione individuale e soggettiva dello stato di salute orale di un paziente ed è principalmente correlata alle condizioni fisiche orali (Schmalz et al., 2020). Studi precedenti hanno dimostrato che il bisogno di protesi dentarie influenza negativamente l'OHRQoL (Zani et al., 2009; Azevedo et al., 2015; Correa et al., 2018). Per una persona, essere portatore di protesi può essere motivo di vergogna e disagio e può creare problemi psicologici e relazionali. Eventuali complicazioni, quali l'inadeguatezza del manufatto, possono provocare irritazione ed infiammazione delle gengive. Inoltre, l'utilizzo della protesi può influenzare l'alimentazione dei pazienti, causando dolore durante la masticazione e portando ad evitare alcuni cibi (Correa et al., 2018). Il LES è, dunque, in grado di compromettere la OHRQoL degli individui che ne sono affetti e la sua valutazione è importante al fine di monitorare gli effetti di tale malattia sulla condizione orale (Correa et al., 2018).

2.3 Coinvolgimento delle ghiandole salivari e xerostomia

Il LES è una malattia multi-sistemica che può interessare anche le ghiandole salivari. Le ghiandole salivari vengono distinte in maggiori (parotide, sottomandibolare e sottolinguale) e minori, situate quest'ultime nella mucosa e nella sottomucosa delle labbra, delle guance, del palato e della lingua. Entrambe sono deputate alla produzione e secrezione della saliva nella cavità orale. La saliva è un liquido dotato di una composizione molecolare complessa che contribuisce al mantenimento dell'integrità orale e sistemica, ed è essenziale per la prima linea di difesa orale (Leite et al., 2015). Le sue funzioni comprendono la riparazione dei tessuti, la protezione, il tamponamento, la digestione, la gustazione, l'azione antimicrobica e la conservazione dell'integrità del dente. La riduzione del flusso salivare (o iposalivazione) può essere provocata da molteplici fattori come una disfunzione della ghiandola salivare, malattie sistemiche, età, farmaci e patologie autoimmuni. Iposalivazione non è sinonimo di xerostomia. Spesso i due termini vengono impiegati, erroneamente, in modo intercambiabile. In realtà, l'iposalivazione si riferisce ad una oggettiva diminuzione del flusso salivare mentre la xerostomia indica l'esperienza soggettiva di secchezza delle fauci. Solitamente, l'ipofunzione delle ghiandole salivari riduce la secrezione salivare e, quando questa scende al di sotto di certi valori, l'individuo inizia a sperimentare xerostomia (Orellana et al., 2006; Leite et al., 2015). Diverse ricerche hanno mostrato il verificarsi di tale condizione nel LES. Leite et al. (2015) hanno condotto uno studio finalizzato a determinare la prevalenza dell'iposalivazione nei pazienti con LES e, soprattutto, a valutare i fattori associati a questa variabile. Si tratta di uno studio trasversale in cui sono stati inclusi pazienti con LES in cura da luglio 2010 a dicembre 2013 presso il Cuiaba University General Hospital (UNIC-HGU) che si trova nel Mato Grosso, uno stato del Brasile. Per tutti i partecipanti è stata ottenuta una storia medica con tanto di informazioni riguardanti la malattia sistemica in atto, i punteggi dell'attività di malattia utilizzando lo score SLEDAI ed i farmaci assunti. Sono stati misurati i flussi salivari non stimolati. La velocità di 0,3 ml/min è stata stabilita come indicativa di un normale flusso di saliva non stimolata. Un valore inferiore a 0,3 ml/min in 5 minuti (per

un totale di < 1,5 ml/5 minuti) è stato classificato come iposalivazione. I risultati hanno mostrato che il 79% dei pazienti affetti da LES presentava iposalivazione. La quantità di saliva era minore nei pazienti con LES attivo rispetto ai pazienti in fase di quiescenza della malattia. L'attività del LES può essere distinta in lieve, moderata e severa. I valori salivari più bassi sono stati riscontrati in chi soffriva di una grave forma di LES (elevata attività di malattia). Alcuni farmaci assunti dai pazienti durante il decorso della patologia sono stati ritenuti iposalivanti, ad esempio antipertensivi, anticonvulsivanti e diuretici. Tuttavia, il loro ruolo nel determinare l'iposalivazione è stato definito non statisticamente significativo. Per quanto riguarda l'età in anni, sono state inizialmente analizzate tre fasce di età: 18-27 anni, 28-37 anni e 38 anni o più. Siccome le ultime due hanno mostrato risultati molto simili, la valutazione si è focalizzata su due gruppi, ossia <27 anni e >27 anni. Gli autori hanno mostrato che la saliva è diminuita da meno di 27 anni a più di 27 anni. Nelle ghiandole salivari, con l'avanzare dell'età, la concentrazione di cellule infiammatorie aumenta e si osservano atrofia acinare, dilatazione duttale e gradi variabili di fibrosi (Cassolato e Turnbull 2003; Vitali et al., 1994; Leite et al., 2015). Gli autori del presente studio hanno scoperto, quindi, che l'attività della malattia e l'età >27 anni sono fattori associati all'iposalivazione nel LES, indicando che questi elementi diminuiscono la quantità di saliva in maniera statisticamente significativa. Questa indagine, in particolar modo l'associazione tra iposalivazione ed attività di malattia, dimostra che il danno alle ghiandole salivari può rappresentare una manifestazione specifica del LES. Molti pazienti con LES possono presentare allo stesso tempo la sindrome di Sjogren (SS). La sindrome di Sjogren è una malattia autoimmune che colpisce le ghiandole salivari e lacrimali e causa una riduzione dell'attività di secrezione dovuta ad infiltrazione linfocitaria e conseguente distruzione delle ghiandole esocrine. La ridotta produzione di saliva (iposalivazione) determina secchezza nella bocca (xerostomia) mentre la carenza di lacrime provoca xeroftalmia (Saccucci et al., 2018). Alcuni autori ritengono che la diminuzione del flusso salivare nel LES sia una conseguenza di una Sindrome di Sjogren secondaria. Le caratteristiche istopatologiche delle ghiandole salivari minori, però, si sono rivelate nettamente diverse in questa sindrome e nel LES. Altri studi hanno dimostrato che le malattie possono avere caratterizzazioni differenti e presentare proprietà istomorfologiche distintive. Ad esempio, la SS è caratterizzata principalmente da una scialoadenite linfocitica focale

nelle ghiandole salivari, mentre questo risultato non è stato osservato nei campioni di ghiandole salivari del LES (Bologna et al., 2018; Fernandes et al., 2010; Fisher et al., 2015) sostenendo un impatto specifico del LES sulle ghiandole salivari (Bologna et al., 2018; Skopouli et al., 1991).

2.4 Coinvolgimento dell'articolazione temporo-mandibolare

L'articolazione temporo-mandibolare (ATM) articola l'osso mandibolare con l'osso temporale, in particolare connette il condilo mandibolare con la fossa glenoidea del temporale. È posizionata bilateralmente e medialmente al meato acustico esterno. Essa contribuisce a diverse funzioni, quali la masticazione, la deglutizione, la digestione e la fonazione, oltre che influenzare la postura in maniera determinante. I disturbi temporo-mandibolari (temporomandibular disorders, TMD) rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie infiammatorie o degenerative del sistema stomatognatico, con caratteristiche cliniche algiche e/o disfunzionali che coinvolgono l'articolazione temporo-mandibolare (ATM) ed i relativi muscoli masticatori. Possono essere dovuti a stress, sesso, età, malocclusione ed altri fattori sistemici (Crincoli et al., 2020). I pazienti con LES possono presentare un interessamento dell'ATM che tende a verificarsi, soprattutto, entro i primi anni della malattia e meno frequentemente in seguito (Aceves-Avila et al., 2013). In uno studio di recente pubblicazione di Crincoli et al. (2020) è stata indagata la prevalenza dei disturbi temporo-mandibolari (TMD) nei pazienti con LES rispetto ad un gruppo di controllo. Questo studio osservazionale è stato condotto da gennaio 2016 a febbraio 2019 presso la Scuola di Odontoiatria e il Dipartimento di Reumatologia dell'Università di Bari, in Italia. Nel gruppo di studio sono stati reclutati 55 pazienti (9 uomini e 46 donne) con diagnosi di LES. Per il gruppo di controllo, invece, sono stati scelti casualmente 55 soggetti, abbinati per sesso ed età al gruppo di studio e senza storia di malattia immunitaria. I sintomi ed i segni dei TMD sono stati esaminati sulla base dei criteri diagnostici di ricerca standardizzati per i disturbi temporo-mandibolari (RDC/TMD) attraverso un questionario anamnestico ed un esame clinico. Una maggiore prevalenza dei sintomi di TMD è stata rilevata nei pazienti affetti da LES (94,5%) rispetto ai pazienti sani (90,9%). Tuttavia, solamente la cefalea localizzata alle

tempie e la sensazione di mandibola bloccata sono risultate significative. Le miopatie, caratterizzate da diminuita forza muscolare ed atrofia, possono far parte della condizione di malattia oppure essere associate all'utilizzo a lungo termine del trattamento con corticosteroidi. Il dolore miofasciale evocato dalla palpazione è stato riscontrato in una percentuale analoga nel gruppo di studio ed in quello di controllo, indicando che i muscoli masticatori mostrano dati sovrapposti in entrambi i gruppi. Per quanto riguarda specificatamente l'ATM, i pazienti con LES mostrano alterazioni dei condili come appiattimento, erosioni, osteofiti, sclerosi e graduale diminuzione dello spazio articolare a causa della granulazione. Questo coinvolgimento può essere collegato all'attività della malattia, portando alla perdita della cartilagine articolare e alla distruzione dell'osso. Le artralgie, ossia il dolore intorno all'ATM, sono più frequenti nel LES (30,9%) rispetto ai controlli (18,2%), ma questo dato non è statisticamente significativo. Questo risultato è in contrasto con studi precedenti, in cui il riscontro più comune è sempre stato il dolore durante la palpazione dell'articolazione (Aliko et al., 2011; Jonsson et al., 1983; Bade et al., 1992; Crincoli et al., 2020). Un altro esito insolito del presente studio è quello relativo ai suoni generati dal movimento dell'ATM. In genere, nel coinvolgimento dell'ATM nei pazienti con LES si apprezzano questi suoni (in particolare la crepitazione), mentre in questo studio non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi. Dato che le crepitazioni indicano spesso un danno strutturale dell'ATM, i farmaci somministrati precocemente nel LES potrebbero ridurre o rallentare il danno articolare (Clarke et al., 2007; Crincoli et al., 2020). Per quanto riguarda il bruxismo, nei pazienti con LES sono state trovate solamente le rientranze sui bordi laterali della lingua, con una differenza significativa rispetto ai soggetti sani. Nell'ambito dei movimenti limitati (RM), la protrusione e il movimento laterale sinistro erano significativamente diversi tra gruppo di studio e di controllo. Più precisamente, i pazienti con LES hanno mostrato una maggiore limitazione durante l'esecuzione di entrambi i movimenti. Tali dati, riguardanti la cinematica dell'ATM, sono stati i risultati principali del presente studio. Il LES sembra avere, quindi, un ruolo non solo nelle manifestazioni orali ma anche nei disturbi dell'ATM, provocando un aumento del dolore orofacciale ed un'alterazione della funzione masticatoria. Lo stato sociale e psicologico dei pazienti con il LES è un possibile fattore di rischio per i disturbi a carico dell'ATM a causa della comune

prevalenza di iperattività muscolare, stress, ansia e depressione in questi pazienti (Hanly et al., 2005; Rollman e Gillespie 2000).

3. Trattamento del Lupus Eritematoso Sistemico

Ad oggi il LES è una malattia che può essere efficacemente controllata dalle terapie in atto, pur non essendo eradicabile. Le persone che ne sono affette possono contare su diversi trattamenti sintomatici che permettono un controllo soddisfacente della condizione. Le strategie terapeutiche per il LES sono finalizzate a controllare l'attività della malattia minimizzando i danni legati sia alla malattia attiva che agli effetti avversi dei farmaci. Gli obiettivi della terapia comprendono la prevenzione della morbilità e della mortalità a lungo termine (la morte dei pazienti si verifica principalmente per complicazioni a lungo termine), nonché il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute. Dato che lo spettro di manifestazioni cliniche e biologiche del LES è molto ampio, i pazienti richiedono una gestione personalizzata (Benli et al., 2021). Per ciascun soggetto, è necessario considerare l'estensione della malattia, la gravità dell'interessamento dei diversi organi, la fase di attività e severità e la risposta individuale. In caso di disturbi articolari e febbre si utilizzano i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o gli steroidi a basso dosaggio, come il prednisone (PDN). Per le manifestazioni cutanee, oltre a consigliare di evitare l'esposizione solare, è utile l'idrossiclorochina o l'uso topico di corticosteroidi. L'idrossiclorochina appartiene al gruppo degli antimalarici che sono attualmente raccomandati in quasi tutti i pazienti con LES. Le forme severe della malattia sono caratterizzate, invece, da impegno viscerale, in particolare dei reni, del SNC, dei polmoni e del cuore e dalla presenza di gravi alterazioni ematologiche. In questi casi il trattamento consiste, solitamente, in un'intensa terapia immunosoppressiva per un breve periodo iniziale (terapia di induzione), seguita da una terapia di mantenimento, meno intensiva e per un periodo più lungo. Gli obiettivi principali della terapia di induzione sono: arrestare il danno, ripristinare la funzione dell'organo coinvolto e indurre la remissione del danno. La terapia di mantenimento invece, ha lo scopo di consolidare e mantenere la remissione e

prevenire le riacutizzazioni impiegando farmaci (o schemi terapeutici) che hanno un basso rischio di complicanze. La terapia di induzione prevede, in genere, l'impiego di corticosteroidi ad alte dosi per os (prednisone) oppure la somministrazione endovenosa (e.v.) di metilprednisolone che dà risultati più rapidi. Per il mantenimento, si continua con prednisone per os in dosi giornaliere che devono essere ridotte gradualmente. È possibile diminuire la dose di corticosteroidi associando farmaci immunosoppressori convenzionali quali: ciclofosfamide (CYC), che è dotata di una notevole efficacia ma potenzialmente tossica; azatioprina (AZA), meno tossica e perciò utile soprattutto nella terapia di mantenimento; ciclosporina A (CSA); metotrexato (MTX) e micofenolato mofetile (MMF). Altre possibilità terapeutiche sono l'infusione endovenosa di gammaglobuline e la plasmateresi. La prima è impiegata come trattamento di varie manifestazioni severe del LES, ad esempio la trombocitopenia refrattaria, che richiede un incremento rapido del numero delle piastrine entro un'ora. La seconda consiste nell'asportazione di buona parte del plasma del paziente e nella sua sostituzione con plasma ottenuto da donatori oppure con albumina, in modo tale da eliminare autoanticorpi, immunocomplessi, complemento, mediatori della flogosi ecc. Bisogna però considerare che può determinare fenomeni di *rebound*, pertanto è razionale associarla alla terapia immunosoppressiva. Inizialmente si effettuano 2-3 sedute la settimana e poi una alla settimana per un tempo variabile a seconda del decorso. La plasmateresi è riservata ai casi più gravi di LES. Recentemente, grazie alla ricerca in campo farmacologico ed alla maggiore comprensione dei meccanismi eziopatogenetici alla base dello sviluppo dell'autoimmunità, sono state scoperte nuove molecole definite "farmaci biologici". La maggior parte di essi sono diretti verso i linfociti B, poiché queste cellule hanno un ruolo chiave nella patogenesi e nella progressione del LES. I principali sono Rituximab e Belimumab (Fanouriakis et al., 2019; Gatto et al., 2019; Kaul et al., 2016; Benli et al., 2021). Rituximab è un anticorpo monoclonale diretto contro la molecola CD20, espressa sulla membrana cellulare dei linfociti B. Studi hanno dimostrato la sua capacità di far diminuire i livelli sierici degli anticorpi anti ds-DNA. Belimumab è un anticorpo monoclonale umano che lega selettivamente una molecola chiamata BlyS, essenziale per l'attivazione dei linfociti B. È stato approvato dalla FDA per il LES nel 2011 e dal 2019 è disponibile la somministrazione per via sottocutanea, che ha reso possibile il trattamento domiciliare dei pazienti (Stohl e Hilbert 2012).

L'analisi di ampie casistiche di trattamento con Belimumab nel mondo reale ha documentato una buona risposta per quanto riguarda le manifestazioni mucocutanee. All'inizio della terapia con tale farmaco innovativo, i pazienti con LES presentavano una serie di manifestazioni cliniche, di cui quelle muscoloscheletriche, mucocutanee ed immunologiche erano le più comuni. Dopo 6 mesi, è stato riscontrato un miglioramento del 50% nelle lesioni ulcerative della mucosa orale (Collins et al., 2020). Attualmente, sono in fase di sviluppo clinico altre terapie mirate emergenti (Benli et al., 2021). Non bisogna dimenticare che il trattamento del LES deve includere, al di là dei farmaci utilizzati, alcune raccomandazioni di carattere generale quali protezione solare, vaccinazioni, esercizio fisico, abolizione del fumo ecc. (Fanouriakis et al., 2019).

3.1 Effetti avversi farmaco-correlati nel cavo orale

I farmaci utilizzati per il trattamento del LES possono essere responsabili di effetti avversi che coinvolgono la cavità orale e dovrebbero essere presi in considerazione in caso di procedure odontoiatriche invasive (Benli et al., 2021). Ad esempio, il metotrexato (MTX), che è di solito prescritto per il coinvolgimento articolare, se non associato all'impiego di acido folico, comporta la comparsa di ulcere orali (Benli et al., 2021). I pazienti con LES sottoposti a terapia prolungata con glucocorticoidi possono andare incontro all'osteoporosi. Oggi, per prevenire questa malattia sistemica dell'apparato scheletrico, vengono prescritti farmaci antiassorbitivi quali i bifosfonati. Questi sono, però, associati ad un aumentato rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari correlata a farmaci (medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ). Si tratta di un evento avverso farmaco-correlato, caratterizzato dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante (Campisi et al., 2020). Tuttavia, questa complicanza può essere trattata e la probabilità dello sviluppo può essere ridotta attraverso cure odontoiatriche preventive ed il mantenimento di una buona igiene orale (Nicolatou-Galitis et al., 2019; Benli et al., 2021). Come già spiegato, tra i farmaci impiegati, attualmente, in quasi tutti i pazienti con Lupus eritematoso (LE) vi sono gli

antimalarici. L'uso prolungato di cloroquina (CQ) e idrossicloroquina (HCQ) può provocare iperpigmentazione della pelle, della mucosa orale e dell'epitelio pigmentato retinico. In questo epitelio può, addirittura, innescare tossicità che talvolta esita nella perdita della vista. Per tale ragione i pazienti che assumono questi farmaci devono sottoporsi a visita oftalmologica almeno una volta l'anno. Chacòn-Dulcey et al. (2020) hanno condotto uno studio prospettico per valutare l'eventuale correlazione tra la presenza di maculopatia orale e quella di maculopatia retinica da antimalarici. Sono stati selezionati 105 pazienti con LES (67%) o LED trattati con CQ (21%) e HCQ (79%). Tutti i partecipanti sono stati esaminati oftalmologicamente per lo screening della retinopatia. Quando il paziente ha mostrato macule iperpigmentate orali, è stata eseguita una biopsia incisionale con il corrispondente studio istopatologico. Sono state riscontrate macule marroni nel palato duro in 10 casi (9.5%). Nessuno con retinopatia. Due pazienti, in trattamento con HCQ da 19 e 23 anni, hanno presentato una diagnosi di pre-retinopatia, ma nessuno ha mostrato lesioni al cavo orale. Pertanto, la maculopatia orale non correla con la maculopatia retinica da idrossicloroquina. Le macule iperpigmentate nella mucosa buccale nei pazienti con LE che ricevono un trattamento antimalarico, oltre a non essere frequenti, non rappresentano un reperto predittivo della tossicità del farmaco. Inoltre, i pazienti che assumono immunosoppressori, agenti biologici o corticosteroidi hanno un rischio maggiore di infezione, in particolare a livello del cavo orale, ad esempio la candidosi orale. L'infezione fungina è una delle molte infezioni opportunistiche ben note nei pazienti con LES ed è dovuta, nella maggior parte dei casi, al genere micotico *Candida*. Talvolta, l'infezione da *Candida* disseminata può avere origine dalla cavità orale. Fangtham et al. (2014) hanno valutato la frequenza della candidosi orale e l'associazione tra variabili demografiche, variabili relative alla malattia, trattamento con corticosteroidi, altri trattamenti e l'insorgenza di tale infezione nella Hopkins Lupus Cohort. Quest'ultima è una coorte longitudinale di pazienti con LES afferenti al Johns Hopkins Hospital che si trova a Baltimora, città degli Stati Uniti d'America, nello Stato del Maryland. Al momento del presente studio, la coorte consisteva di 2258 pazienti affetti da LES. Tutti sono stati seguiti da un reumatologo ad intervalli di 3 mesi o più frequentemente. Ad ogni visita sono stati registrati tra i vari dati anche quelli inerenti alla terapia. La diagnosi di candidosi orale è stata formulata basandosi sulla presenza delle classiche lesioni pseudo membranose

caratterizzate da chiazze cremose sulla lingua o su altre superfici della mucosa orale. L'infezione fungina è stata definita ad ogni visita tramite ispezione visiva del cavo orale condotta da un reumatologo. Gli associati dati demografici e clinici della candidosi orale sono stati analizzati statisticamente con modelli di regressione univariata, multivariata e tramite un tipo di analisi che confronta le visite di ciascun paziente con candidosi presente con le visite dello stesso paziente senza candidosi rispetto a predittivi variabili nel tempo. Sono state eseguite un totale di 53.548 visite. La candidosi orale (mughetto) è stata diagnosticata 675 volte (1,25%) in 325 (14%) dei pazienti. Tra i fattori che hanno aumentato significativamente il rischio di candidosi orale nell'analisi multivariata vi erano anche l'uso di prednisone e di immunosoppressori. In particolare, una dose di prednisone di 20 mg al giorno o più è stata associata ad un rischio incrementato di 3,6 volte, dopo aggiustamento per l'attività di malattia e l'uso di immunosoppressori. L'impiego di prednisone è un rischio significativo per lo sviluppo di candidosi orale tra i pazienti con LES. Nell'analisi "intra-persona" la terapia a base di prednisone è rimasta significativamente associata ad un aumento del rischio di candidosi orale, mentre l'uso di immunosoppressori non ha mantenuto la significatività statistica. Nonostante le analisi statistiche abbiano fornito risultati differenti, il presente studio ha concluso che l'uso di prednisone e/o di immunosoppressori aumenta il rischio di candidosi orale. Pertanto, è fortemente raccomandata l'ispezione del cavo orale nei pazienti con LES sottoposti alle suddette terapie in quanto l'intercettazione precoce di un'eventuale infezione fungina consentirebbe un intervento tempestivo finalizzato a ridurre il rischio di disseminazione sistemica. Alcuni effetti avversi oro facciali dei pazienti con LES derivanti dall'uso di farmaci immunosoppressori coinvolgono l'articolazione temporo-mandibolare (ATM). È stato dimostrato che l'indice di Helkimo (indice dei sintomi soggettivi per i disturbi dell'ATM) è più elevato nei pazienti con LES che assumono uno o più farmaci immunosoppressori (Fernandes et al., 2007; Benli et al., 2021). La compromissione dell'ATM può rappresentare una complicanza del trattamento con corticosteroidi (Fernandes et al., 2007; Jonsson et al., 1983; Benli et al., 2021). L'uso a lungo termine e le dosi cumulative di prednisone sono stati associati anche ad un'aumentata incidenza di gengivite (Fernandes et al., 2007; Benli et al., 2021).

3.2 Considerazioni per il trattamento odontoiatrico

L'aumentato rischio di infezione orale nei pazienti con LES potrebbe creare problemi durante un trattamento odontoiatrico invasivo. L'agente infettivo potrebbe passare nel torrente ematico e disseminare in tutto l'organismo. Nel caso di un'infezione batterica si potrebbe verificare un'endocardite infettiva. Pertanto, in caso di procedure dentali invasive, il ricorso alla profilassi antibiotica dovrebbe essere discusso con l'équipe medica (Chang et al., 2017; Benli et al., 2021). La maggiore prevalenza di infezioni fungine opportunistiche nei pazienti con LES (ad esempio la candidosi orale) può rendere necessario anche un trattamento profilattico antimicotico (Zuber et al., 1997; Benli et al., 2021). Non va dimenticato che in caso di trattamento odontoiatrico va verificato se il paziente utilizza farmaci anticoagulanti, impiegati per contrastare il rischio di eventi tromboembolici. In tal caso è necessaria, prima dell'intervento, la valutazione del rischio di sanguinamento associato alla chirurgia dentale attraverso la determinazione del rapporto internazionale normalizzato (INR) e del tempo di protrombina (PT) (Albilis et al., 2007; Benli et al., 2021). In base ai risultati di questi test verranno adottate misure emostatiche locali appropriate.

4. Conclusioni

La ricerca condotta ha sottolineato le diverse manifestazioni del coinvolgimento del cavo orale nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Le manifestazioni orali più comuni interessano la mucosa, sono molteplici e variabili per dimensioni, morfologia e localizzazione. Tra queste, le ulcere rappresentano il segno mucoso tipico dei pazienti affetti da LES. La loro presenza correla con l'attività della malattia sottostante: si osservano più frequentemente nei pazienti con LES attivo e si riducono con la remissione della malattia stessa. L'interessamento orale può estendersi anche ai denti ed ai loro tessuti di supporto con carie e malattie parodontali, quali gengiviti e parodontiti. Studi hanno dimostrato che il LES è in grado di colpire anche le ghiandole salivari e di determinare disturbi a carico dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM). La

condizione orale nei pazienti con LES può essere, dunque, compromessa in vari modi e con differenti livelli di gravità ed è necessario monitorarla costantemente al fine di evitare severe conseguenze. È stata dimostrata, ad esempio, la possibile trasformazione maligna di un'ulcera orale refrattaria al trattamento. Con un regolare esame orale è possibile intercettare precocemente l'eventuale comportamento sospetto di una lesione ed intervenire tempestivamente scongiurando gli esiti peggiori. Uno studio di recente pubblicazione (Del Barrio-Diaz et al. 2020) ha indagato, tra l'altro, sulla possibile evoluzione della forma cutanea del Lupus Eritematoso in sistemica ed ha riportato tra i potenziali fattori di rischio manifestazioni orali quali gengivite e macule eritematose sulla mucosa geniena. Questo significa che, in un paziente affetto da Lupus Eritematoso Cutaneo (CLE), il riconoscimento e la risoluzione delle lesioni orali sopracitate può contribuire a ridurre la probabilità che si verifichi la progressione in LES. Carie e/o malattie parodontali, alle quali i pazienti con LES hanno mostrato di essere particolarmente suscettibili, se trascurate e non trattate, possono condurre alla perdita di elementi dentari. Ciò potrebbe causare l'insorgenza di problemi psicologici e relazionali nei pazienti con conseguente compromissione della loro qualità di vita correlata alla salute orale. I farmaci utilizzati nel trattamento del LES possono avere effetti avversi sulla cavità orale. Gli immunosoppressori, gli agenti biologici o i corticosteroidi, ad esempio, espongono i pazienti che li assumono ad un aumentato rischio di infezione, inclusa quella orale. Si tratta di una complicanza da non sottovalutare in quanto, in caso di procedure odontoiatriche invasive, l'agente infettivo può passare nel torrente ematico e disseminare in tutto l'organismo. Risulta evidente, quindi, l'importanza di seguire pazienti con diagnosi di LES anche dal punto di vista orale. Trattandosi di una malattia sistemica, la sua gestione è complessa e richiede un intervento multidisciplinare. I vari professionisti sanitari coinvolti devono confrontarsi tra di loro e collaborare al fine di controllare la patologia in maniera efficace. Per quanto riguarda il monitoraggio della condizione orale, vanno programmati controlli odontoiatrici regolari ai quali è essenziale che i pazienti si presentino. I soggetti con LES devono comprendere, infatti, la rilevanza del coinvolgimento orale e mostrare una buona compliance. La figura professionale dell'igienista dentale può svolgere un ruolo cruciale nell'aiutare questi individui a prendersi cura della propria salute orale. Per far ciò è opportuno possedere una conoscenza dettagliata delle problematiche orali che possono interessarli. Si è,

ampiamente, discusso relativamente all'incremento del rischio di carie e/o malattie parodontali nel LES. In aggiunta a ciò, data la loro eziologia batterica, un cattivo controllo del biofilm da parte dei pazienti andrebbe ad aggravare ulteriormente la situazione. Può risultare utile, dunque, l'esecuzione di un adeguato debridement professionale da parte dell'igienista dentale per mantenere o ripristinare una discreta condizione di igiene orale. Di fondamentale importanza, poi, educare i pazienti ad una appropriata igiene orale domiciliare, tramite istruzioni su tecniche di spazzolamento dentale, presidi, detersione interprossimale, uso di collutori ecc. L'igienista dentale ha anche il compito di aiutare i pazienti con LES ad abbandonare alcuni comportamenti a rischio, come l'abitudine tabagica, che, oltre ad avere un ruolo nell'eziopatogenesi della malattia, può peggiorare alcune manifestazioni orali. Un'espressione chiave nella gestione orale di questi pazienti è "rinforzo motivazionale" in quanto la sintomatologia clinica a carico dei numerosi altri organi colpiti può "distrarli" dal prendersi cura della salute del cavo orale. Così, questa revisione della letteratura ha fornito una preziosa descrizione del possibile coinvolgimento orale nel Lupus Eritematoso Sistemico ampliando le conoscenze su tale patologia ed offrendo le basi per una gestione più completa ed efficace.

Bibliografia

Abrão, A. L., Santana, C. M., Bezerra, A. C., Amorim, R. F., Silva, M. B., Mota, L. M., & Falcão, D. P. (2016). What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Revista Brasileira de Reumatologia (England Edition)*, 56(5), 441–450.

Aceves-Avila, F. J., Chávez-López, M., Chavira-González, J. R., & Ramos-Remus, C. (2013). Temporomandibular joint dysfunction in various rheumatic diseases. *Reumatismo*, 65(3), 126–130.

Albilis, J. B., Lam, D. K., Clokie, C. M. L., & Sándor, G. K. B. (2007). Systemic lupus erythematosus: A review for dentists. *Journal (Canadian Dental Association)*, 73(9), 823–828.

Aliko, A., Alushi, A., Tafaj, A., & Lela, F. (2010). Oral mucosa involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and sistemi sclerosis. *International Dental Journal*, 60(5), 353–358.

Aurlene N, Manipal S, Prabu D, Rajmohan. Prevalence of oral mucosal lesions, dental caries, and periodontal disease among patients with systemic lupus erythematosus in a teaching hospital in Chennai, Tamil Nadu. *J Family Med Prim Care* 2020;9:3374-80.

Azevedo MS, Correa MB, Azevedo JS, Demarco FF. Dental prosthesis use and/or need impacting the oral health-related quality of life in Brazilian adults and elders: results from a national survey. *J Dent* 2015; 43: 1436–1441.

B. J. Fessler and D. T. Boumpas, “Severe major organ involvement in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and management,” *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, vol. 21, no. 1, pp. 81–98, 1995.

Bade DM, Lovasko JH, Montana J, Waide FL. Acute closed lock in a patient with lupus erythematosus: case review. *J. Craniomandib. Disord.* 1992; 6: 208-12.

- Benli M, Batool F, Stutz C, Petit C, Jung S, Huck O. Orofacial manifestations and dental management of systemic lupus erythematosus: A review. *Oral Dis.* 2021;27:151–167.
- Bologna, S. B., Nico, M. M. S., Florezi, G., Cavalcante, W. S., & Lourenço, S. V. (2018). Peculiar histopathological features in minor salivary gland in lupus erythematosus. *Lupus*, 27(10), 1706–1711.
- Brennan, M. T., Valerin, M. A., Napeñas, J. J., & Lockhart, P. B. (2005). Oral manifestations of patients with lupus erythematosus. *Dental Clinics of North America*, 49(1), 127–141.
- Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1989;121(6):727–41.
- C. Vitali, H. M. Moutsopoulos, and S. Bombardieri, “The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren’s syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren’s syndrome,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 53, no. 10, pp. 637–647, 1994.
- Calderaro, D.C.; Ferreira, G.A.; De Mendonça, S.M.S.; Corrêa, J.D.; Santos, F.X.; Sanção, J.G.C.; Da Silva, T.A.; Teixeira, A.L.
- Callen, J. P. (1997). Oral manifestations of collagen vascular disease. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 16(4), 323–327.
- Campisi G, Bedogni A, Fusco V. “Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione” (Versione 2.0; Luglio 2020).
- Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus-the Italian experience. *Lupus* 2000;9:417-23.
- Castenbador KH et al.: “Reproductive and menopause factors and risk of SLE in women”. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1251-62.

Chacón-Dulcey V, López-Labady J, Villarroel-Dorrego M, Frías J, Tirado W, González N, Alfonzo RP Oral manifestations associated with antimalarial therapy in patients with systemic lupus erythematosus *Lupus*. 2020 Jun;29(7):761-766.

Chakravarty, E. F., Michaud, K., Katz, R., & Wolfe, F. (2013). Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 22(3), 238–244.

Chang, Y. S., Chang, C. C., Chen, Y. H., Chen, W. S., & Chen, J. H. (2017). Risk of infective endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan: A nationwide population-based study. *Lupus*, 11, 1149–1156.

Chapple ILC, Mealey BL, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced peri-odontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(Suppl 1):S74–S84.

Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:1.

Chiewchengchol D, Murphy R, Morgan T, Edwards SW, Leone V, Friswell M, et al. Mucocutaneous manifestations in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology*. 2014;53(8):1504–12.

Choi JH, Park DJ, Kang JH, Yim YR, Lee KE, Lee JW, et al. Comparison of clinical and serological differences among juvenile-, adult-, and late-onset systemic lupus erythematosus in Korean patients. *Lupus*. 2015;24(12):1342–9.

Clarke B.A., Drujan D., Willis M.S. The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. *Cell Metab*. 2007; 6: 376–385.

Collins CE, Cortes-Hernández J, Garcia MA, von Kempis J, Schwarting A, Touma Z, Kurtinecz M, Gairy K Real-World Effectiveness of Belimumab in the Treatment of

Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analysis of Multi-Country Data from the OBSERVE Studies *Rheumatol Ther.* 2020 Dec;7(4):949-965.

Corrêa, J. D., Branco, L. G. A., Calderaro, D. C., Mendonça, S. M. S., Travassos, D. V., Ferreira, G. A., ... Silva, T. A. (2018). Impact of sistemi lupus erythematosus on oral health-related quality of life. *Lupus*, 27(2), 283–289.

Corrêa, J.D.; Calderaro, D.C.; Ferreira, G.A.; Mendonça, S.M.S.; Fernandes, G.R.; Xiao, E.; Teixeira, A.L.; Leys, E.J.; Graves, D.T.; Silva, T.A. Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: Association with periodontal status. *Microbiome* 2017, 5, 1–13.

Crincoli V, Piancino MG, Iannone F, Errede M. Temporomandibular Disorders and Oral Features in Systemic Lupus Erythematosus Patients: An Observational Study of Symptoms and Signs *Int J Med Sci.* 2020 Jan 1;17(2):153-160.

Danchenko et al.: “Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: a comparison of world wide disease burden”. *Lupus* 2006; 15: 308-18.

Del Barrio-Díaz P , Reyes-Vivanco C, Cifuentes-Mutinelli M, Manríquez J, Vera-Kellet C Association between oral lesions and disease activity in lupus erythematosus *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Feb;34(2):349-356.

Durosaro O, Davis MD, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. *Arch Dermatol* 2009;145:249-53.

Fabrizi, C., Fuller, R., Bonfá, E., Guedes, L. K. N., D'Alleva, P. S. R., & Borba, E. F. (2014). Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. *Clinical Rheumatology*, 33(4), 505–509.

Fangtham M, Magder L S, Petri M A Oral candidiasis in systemic lupus erythematosus *Lupus.* 2014 Jun;23(7):684-90.

Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., ... Boumpas, D. T. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the

management of systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases*, 78(6), 736–745.

Fernandes, E. G. C., Savioli, C., Siqueira, J. T. T., & Silva, C. A. A. (2007). Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 16(9), 713–719.

Fernandes, J. D., Nico, M. M., Aoki, V., Bologna, S., Romiti, R., Levy- Neto, M., & Lourenço, S. V. (2010). Xerostomia in Sjögren's syndrome and lupus erythematosus: A comparative histological and immunofluorescence study of minor salivary glands alterations. *Journal of Cutaneous Pathology*, 37(4), 432–438.

Fisher, B. A., Brown, R. M., Bowman, S. J., & Barone, F. (2015). A review of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome with a focus on its potential as a clinical trials biomarker. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(9), 1645–1650.

Gatto, M., Zen, M., Iaccarino, L., & Doria, A. (2019). New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(1), 30–48.

Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:471-5.

Grimaldo-Carjevschiet M, López-Labady J, Villarroel-Dorrego M. Squamous cell carcinoma on the palate in a patient with systemic lupus erythematosus: case report and review of literature. *Lupus* 2011 Apr; 20(5):519-22.

Gronhagen CM, Forede CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: A population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2011;164:1335-41.

Hanly, J. G., Fisk, J. D., McCurdy, G., Fougere, L., & Douglas, J. A. (2005). Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 32(8), 1459–1456.

Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;152(4):550–6.

Huang JL, Yeh KW, Yao TC, Huang YL, Chung HT, Ou LS, et al. Pediatric lupus in Asia. *Lupus*. 2010;19(12):1414–8.

Is there an association between systemic lupus erythematosus and periodontal disease? *Rev. Bras. Reum*. 2016, 56, 280–284.

J. B. Albilal, D. K. Lam, C. M. Clokie, and G. K. Sándor, “Systemic lupus erythematosus: a review for dentists,” *Journal of the Canadian Dental Association*, vol. 73, no. 9, pp. 823–828, 2007.

J. J. Weening, V. D. D'Agati, M. M. Schwartz et al., “The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 15, no. 2, pp. 241–250, 2004, Erratum in: *J Am Soc Nephrol*. 2004 Mar;15(3):835–6.

J. P. Loyola Rodriguez, L. J. Galvan Torres, R. E. Martinez Martinez et al., “Frequency of dental caries in active and inactive systemic lupus erythematosus patients: Salivary and bacterial factors,” *Lupus*, vol. 25, no. 12, pp. 1349–1356, 2016.

Jafari SM, Salimi S, Nakhaee A, Kalani H, Tavallaie S, Farajian-Mashhadi F, Zakeri Z, Sandoughi M Prooxidant-Antioxidant Balance in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Its Relationship with Clinical and Laboratory Findings *Autoimmune Dis*. 2016;2016:4343514.

Jaworski, C. P., Koudelka, B. M., Roth, N. A., & Marshall, K. J. (1985). Acute necrotizing ulcerative gingivitis in a case of systemic lupus erythematosus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(1), 43–46.

Jonsson R, Lindval A, Nyberg G. Temporomandibular joint involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1983; 26: 1506-10.

- Jonsson, R., Lindvall, A. M., & Nyberg, G. (1983). Temporomandibular joint involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 26(12), 1506–1510.
- Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., van Vollenhoven, R., ... Hughes, G. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16039.
- Khatibi M, Shakoorpour AH, Jahromi ZM, Ahmadzadeh A. The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 188 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21(12):1312–5.
- Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2002;28(3):561–77, vi–vii.
- Kontos M, Fentiman IS. Systemic lupus erythematosus and breast cancer. *Breast J* 2008; 14: 81–86.
- Leffers HCB, Troldborg A, Voss A, et al. Smoking associates with distinct clinical phenotypes in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide Danish cross-sectional study. *Lupus Science & Medicine* 2021.
- Lehman TJ, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics*. 1989;83(2):235–9.
- Leite CA, Galera MF, Espinosa MM, de Lima PRT, Fernandes V, Borges AH, Dias EP. Prevalence of hyposalivation in patients with systemic lupus erythematosus in a brazilian subpopulation *Int J Rheumatol*. 2015;2015:730285.
- Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):345–64.
- Li C, Wang B, Zhang J, Tan X. Clinical features, treatment and follow-ups of childhood systemic lupus erythematosus. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014;94(41):3259–61.

Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus*. 2011;20(13):1345–55.

M. F. Orellana, M. O. Lagrav`ere, D. G. J. Boychuk, P. W. Major, and C. Flores-Mir, “Prevalence of xerostomia in populationbased samples: a systematic review,” *Journal of Public Health Dentistry*, vol. 66, no. 2, pp. 152–158, 2006.

Marques, C.P.C.; Victor, E.C.; Franco, M.M.; Fernandes, J.M.C.; Maor, Y.; de Andrade, M.S.; Rodrigues, V.P.; Benatti, B.B. Salivary levels of inflammatory cytokines and their association to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients. A case-control study. *Cytokine* 2016, 85, 165–170.

Mendonça, S.M.S.; Corrêa, J.D.; Souza, A.F.; Travassos, D.V.; Calderaro, D.C.; Rocha, N.P.; Vieira, É.L.M.; Teixeira, A.L.; Ferreira, A.G.; Silva, A.T. Immunological signatures in saliva of systemic lupus erythematosus patients: Influence of periodontal condition. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018, 37, 208–214.

Meyer A, Guffroy A, Blaison G, et al. Systemic lupus erythematosus and neutropaenia: a hallmark of haematological manifestations. *Lupus Science & Medicine* 2020;7:e000399.

Mi C, Rd S. Lupus erythematosus. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, et al., editors. *Fitzpatrick’s dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012. p. 1909–25.

Munoz-Corcuera M, Esparza-Gomez G, Gonzalez-Moles MA, Bascones-Martinez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(3):289–94.

Nico MM, Vilela MA, Rivitti EA, Lourenco SV. Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions. *EJD.* 2008;18(4):376–81.

Nicolatou-Galitis, O., Schiødt, M., Mendes, R. A., Ripamonti, C., Hope, S., Drudge-Coates, L., ... Van den Wyngaert, T. (2019). Medicationrelated osteonecrosis of the

jaw: Definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127(2), 117–135.

O. A. C. Ibsen and J. A. Phelan, *Oral Pathology for Dental Hygienist*, Saunders (W.B.) Co Ltd, 5th edition, 2009.

Orteu, C. H., Buchanan, J. A., Hutchison, I., Leigh, I. M., & Bull, R. H. (2001). Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: Easily missed? *British Journal of Dermatology*, 144(6), 1219–1223.

Papapanou PN, Sanz M, et al. Periodontitis: Consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(Suppl 1):S173–S182.

Pettersson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 437–439.

Ramakrishna Y, Reddy JS. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions—a case report. *J Clin Pediatr Dent*. 2009;33(3):255–8.

Reichlin M, Harley JB, Lockstrin MD.: “Serologic studies of monozygotic twins with SLE”. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 457-464.

Rodsaward P, Prueksrisakul T, Deekajorndech T, Edwards SW, Beresford MW, Chiewchengchol D. Oral Ulcers in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Literature Review *Am J Clin Dermatol*. 2017 Dec;18(6):755-762.

Rollman, G. B., & Gillespie, J. M. (2000). The role of psychosocial factors in temporomandibular disorders. *Current Review of Pain*, 4(1), 71–81.

Rondaan, C., de Haan, A., Horst, G., Hempel, J. C., van Leer, C., Bos, N. A., ... Westra, J. (2014). Altered cellular and humoral immunity to varicella-zoster virus in patients with autoimmune diseases. *Arthritis and Rheumatology*, 66(11), 3122–3128.

Rutter-Locher, Z.; Smith, T.O.; Giles, I.; Sofat, N. Association between Systemic Lupus Erythematosus and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front. Immunol.* 2017, 8, 8.

S. F. Cassolato and R. S. Turnbull, "Xerostomia: clinical aspects and treatment," *Gerodontology*, vol. 20, no. 2, pp. 64–77, 2003.

S. V. Lourenço, F. R. de Carvalho, P. Boggio et al., "Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate," *Journal of Cutaneous Pathology*, vol. 34, no. 7, pp. 558–564, 2007.

Saccucci M , Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management *J Immunol Res.* 2018 May 27; 2018:6061825.

Schioldt M. Oral manifestations of lupus erythematosus. *Int J Oral Surg.* 1984;13(2):101–47.

Schmalz G, Patschan S, Patschan D, Ziebolz D Oral-Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Rheumatic Diseases-A Systematic Review *J Clin Med.* 2020 Apr 19;9(4):1172.

Sestak AL et al.: "Familial aggregation of Lupus and autoimmunity in an unusual multiplex pedigree". *J Rheumatol* 1999; 26: 1495-1499.

Sete, M.; Carlos, J.; Lira-Junior, R.; Boström, E.; Sztajn bok, F.; Figueredo, C. Clinical, immunological and microbial gingival profile of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2018, 28, 189–198.

Shamsadini S, Shamsadini A. Overlap of squamous cell carcinoma on a chronic discoid lesion of lupus erythematosus on the lower lip of a woman. *Internet J Dermatol* 2006; 4(2).

Skopouli, F., Siouna-Fatourou, H., Dimou, G. S., Galanopoulou, D., Papadimitriou, C. S., & Moutsopoulos, H. M. (1991). Histologic lesion in labial salivary glands of patients

with systemic lupus erythematosus. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 72(2), 208–212.

Sojod, B.; Pidorodeski Nagano, C.; Garcia Lopez, G.M.; Zalcborg, A.; Dridi, S.M.; Anagnostou, F. Systemic Lupus Erythematosus and Periodontal Disease: A Complex Clinical and Biological Interplay. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1957.

Stohl W, Hilbert DM The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection *Nat Biotechnol.* 2012 Jan 9;30(1):69-77.

Suárez, L.J.; Garzón, H.; Arboleda, S.; Rodríguez, A. Oral Dysbiosis and Autoimmunity: From Local Periodontal Responses to an Imbalanced Systemic Immunity. A Review. *Front. Immunol.* 2020, 11, 591255.

Tarr T, Derfalvi B, Gyori N, Szanto A, Siminszky Z, Malik A, et al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(8):796–803.

Yang L, Wang J, Xiao Y, Wang X, Sun Q, Shang J, Zhao Y Saliva Dysfunction and Oral Microbial Changes among Systemic Lupus Erythematosus Patients with Dental Caries *Biomed Res Int.* 2018 Apr 2;2018:8364042.

Zani SR, Rivaldo EG, Frasca LCF, Caye LF. Oral health impact profile and prosthetic condition in edentulous patients rehabilitated with implant-supported overdentures and fixed prostheses. *J Oral Sci* 2009; 51: 535–543.

Ringraziamenti

A conclusione di questo elaborato desidero menzionare tutte le persone che hanno contribuito alla sua realizzazione e che mi hanno sostenuto in questo percorso universitario.

Vorrei innanzitutto ringraziare la mia relatrice Maria Giovanna Danieli per avermi seguito con disponibilità e cortesia durante la ricerca del materiale e la stesura della tesi. I suoi consigli sono stati davvero preziosi.

Ringrazio di cuore i miei genitori, i miei fratelli e mia sorella per la loro costante presenza e per avermi aiutato a superare i momenti difficili con il loro infinito amore.

Ringrazio le mie nonne, i miei zii ed i miei cugini su cui so di poter sempre contare.

Un ringraziamento speciale al mio fidanzato Matteo che mi ha supportato e sopportato dall'inizio alla fine di questo cammino. Grazie per aver ascoltato con pazienza i miei innumerevoli sfoghi e per avermi sempre spronato a reagire nei momenti più duri. Sei stato la mia forza in tante occasioni e spero che questo sia uno dei tanti successi che divideremo insieme.

Infine, dedico questo traguardo a me stessa, ai miei sacrifici ed alla mia tenacia che mi hanno permesso di arrivare fin qui.