

odontes

ANNO I • N. 1 • APRILE • MAGGIO • GIUGNO 2017

FISIOLOGIA E FISIO-PATOLOGIA DELLA SALIVAZIONE:

Prof. Francesco Spadari

Professore Associato dell'Università
degli Studi di Milano
Dipartimento di Scienze Biomediche
Chirurgiche e Odontoiatriche
Ambulatorio di Patologia e Medicina Orale
Ospedale Maggiore Policlinico Fondazione
Cà Granda IRCCS

Via della Commenda 10, 20122 Milano
francesco.spadari@unimi.it

RASSEGNA • TRIMESTRALE • DI • ODONTOIATRIA
ODONTES s.r.l. • Via Don Luigi Sturzo, 6 • Pero • Milano

ANNO I • N. 1
APRILE • MAGGIO • GIUGNO 2017

SOMMARIO

FISIOLOGIA E FISIO-PATOLOGIA DELLA
SALIVAZIONE 3

ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLE
GHIANDOLE SALIVARI 4

COMPOSIZIONE E FUNZIONI DEI FLUIDI
SALIVARI 13

FISIO-PATOLOGIA DELLA SALIVAZIONE
. 22

DIAGNOSI 36

odontes

Rassegna trimestrale di Odontoiatria

ODONTES s.r.l. • Via Don Luigi Sturzo, 6 • Pero • Milano

Ospedale Maggiore Policlinico Fondazione Cà Granda IRCCS
Via della Commenda 10, 20122 Milano

FISIOLOGIA E FISIO-PATOLOGIA DELLA SALIVAZIONE

Prof. Francesco Spadari

La cavità orale, formazione anatomicamente ben delimitata e corrispondente al primo tratto rostrale dell'apparato digerente e parzialmente dell'apparato respiratorio, è un ambiente costantemente umettato da una componente liquida: la saliva. Nell'economia fisiologica e funzionale dell'intero cavo orale, la presenza costante di una componente fluida a contenuto organico, è da considerarsi di primaria importanza. Essa riveste un grande significato nel mantenere un equilibrio locale biologicamente corretto, in costante rapporto con l'ambiente esterno e nell'assolvere una serie di importanti funzioni correlabili con altri metabolismi ed apparati.

Come una pellicola a fluidità variabile ed in quantità altrettanto variabili, la saliva occupa lo spazio esistente tra le varie strutture anatomiche di superficie, entrando in intimo contatto con le mucose orali di rivestimento ed i tessuti dentari e gengivo-parodontali.

Sebbene questo liquido sia generalmente e comunemente conosciuto con il semplice nome di saliva, esso dovrebbe essere denominato più correttamente fluido orale o fluido salivare misto o intero. Da questo possiamo identificare un fluido salivare propriamente detto, o saliva ghiandola, costituita per la maggior parte dalle secrezioni delle ghiandole salivari. Inoltre, possiamo definire fluidi orali non salivari i derivati degli essudati crevicolari e tutti quei fluidi secretori derivanti dalle ghiandole annesse alle porzioni prossimali delle prime vie aeree e dell'apparato digerente.

I fluidi crevicolari hanno accesso alla cavità orale attraverso la fessura dento-gengivale. Originano dalla micro-circolazione gengivale e

la loro produzione è regolata da una parte dal passaggio dei fluidi ematici dei capillari agli spazi extra-cellulari del connettivo gengivale e, dall'altra, alla fisiologica rimozione e drenaggio da parte dei vasi linfatici presenti. I fattori che ne modulano la formazione sono la permeabilità dell'endotelio capillare arterioso, venoso e linfatico e la pressione osmotica nei diversi compartimenti tissutali. Solitamente gli stati di flogosi gengivo-parodontali tendono ad instaurare una condizione iperemica locale, aumentando la permeabilità capillare e quindi le quantità di essudati.

In percentuale, possiamo riferire che i fluidi presenti nel cavo orale deriverebbero quindi per oltre il 96% dalle secrezioni delle ghiandole salivari, per il 1-2% dai fluidi crevicolari ed infine nel 1-3% dalle secrezioni delle mucose di rivestimento digestivo-respiratorie superiori. Questi ultimi si presentano all'espettorato spontaneo con volumi suscettibili di numerose variazioni, in rapporto con le attività funzionali e para-funzionali ed ai vari momenti della giornata, come la veglia ed il sonno.

La saliva quindi può essere considerata un fluido con una composizione chimico-organica complessa frutto di una costante produzione da parte di strutture ghiandolari esocrine ben differenziate, le ghiandole salivari maggiori e minori, e da altrettanto complesse componenti derivanti dalle strutture limitrofe al cavo orale. Queste partecipano a una serie di metabolismi rintracciabili all'interno delle strutture orali e si integrano con funzioni a valle. Infatti, le correlazioni esistenti tra cavo orale e componente organo-sistemica sono ben note e possono essere rintracciabili in molte patologie e quadri morbosi che colpiscono il corpo umano.

ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI

Nell'uomo sono presenti tre paia di ghiandole principali, definibili ghiandole salivari maggiori a cui si aggiungono numerose ghiandole accessorie, o ghiandole salivari minori. Questa può essere considerata una prima classificazione anatomica che distingue i vari tipi di tessuti esocrini secernenti in strutture più o meno voluminose e complesse. Infatti, le ghiandole salivari di piccole dimensioni vengono identificate, a giusta ragione, "minori" poiché presentano dimensioni più ridotte ed una struttura anatomica semplificata rispetto alle ghiandole salivari maggiori. Queste ultime sono organi pari e simmetrici e possiamo distinguere le ghiandole parotidi, le sottomandibolari e le sottolinguali.

Esse sono situate in regioni differenti, anatomicamente ben definite e limitrofe alla cavità orale propriamente detta. Tutte posseggono sistemi duttali ben distinti, destinati al trasporto delle secrezioni. Possiamo suddividere le ghiandole salivari seguendo una classificazione istomorfologica in base alle caratteristiche dei parenchimi secernenti che si differenziano almeno tre varianti: acinoso puro; tubulare puro; tubulo-acinoso composto. Il meccanismo secretorio caratteristico delle unità secernenti salivari, cellule acinari e tubulari, è il tipo merocrino. Questa modalità di secrezione, maggiormente rappresentata nelle ghiandole esocrine, soltanto i prodotti della secrezione contenuti in granuli secretori di derivazione intra-citoplasmatica vengono riversati all'esterno nel lume ghiandolare, rimanendo perfettamente integre e le strutture cellulari apicali.

Facendo riferimento agli aspetti anatomo-funzionali, si possono identificare ghiandole salivari a secrezione sierosa o mucosa, dove le estremità secretorie conteranno prevalentemente cellule sierose o mucose. Nel caso in cui estremità secretorie contengono entrambe gli elementi cellulo-secernenti, saranno considerate ghiandole salivari di tipo misto.

Microscopicamente la cellula sierosa appare di forma di tronco di piramide con l'apice piatto e tronco, rivolto verso il lume ghiandolare. Essa appare dotata di tutte le caratteristiche proprie delle cellule specializzate per la sintesi, l'accumulo e la secrezione di materiale proteico e si presenta al microscopio ottico con marcata basofilia. La cellula mucosa invece, che appare di forma piramidale ed è caratterizzata da una spiccata eosinofilia, dovuta alle caratteristiche degli organuli citoplasmatici ed al prevalente contenuto di carboidrati e di glico-proteine.

Le unità secernenti sono in genere variabilmente sostenute da un gruppo di cellule peri-lobulari, non secernenti, contenenti filamenti di actomiosina, definite cellule mioepiteliali. Data la loro localizzazione nell'ambito della lamina basale che avvolge l'acino, esse vanno considerate parte integrante delle unità secernenti. Le cellule mioepiteliali hanno un ruolo indiretto nel trasporto salivare, nella fase post-secretiva duttale. Esse infatti, oltre a supportare l'unità secernente che altrimenti si distenderebbe durante il processo secretivo, con la loro contrazione creano nel lume canalicolare un aumento pressorio fornendo forza propulsiva per il transito e l'espulsione di secrezioni.

Le ghiandole salivari risultano macroscopicamente lobulate, con un parenchima costituito e suddivisibile da distinti lobuli secretori, separati da setti inter-lobulari di tessuto connettivo più o meno

lasso. Nell'ambito di queste sepimentazioni connettivali, ritroviamo fasci vascolo-nervosi e le componenti del sistema duttale. Questo comprende una rete variabile di strutture canalicolari, organizzate in base al loro diametro e alle loro dimensioni. Vi sono almeno tre ordini di dotti: i dotti intercalari che rappresentano le continuazioni delle unità acinari secernenti, i dotti striati che hanno parte attiva nelle modificazioni della saliva primaria ed il sistema dei dotti terminali distinguibili in pre-terminali e dotti terminali propriamente detti. (Figura 1)

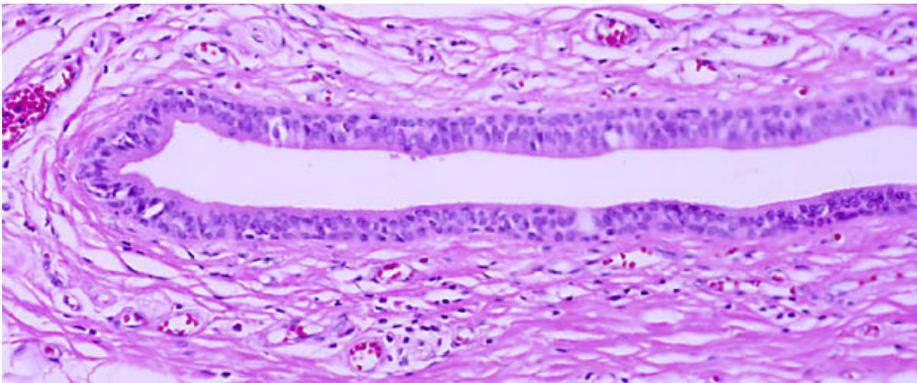


FIGURA 1: Dotto salivare pre-terminale, rivestito da epitelio batiprismatico pseudostratificato. (E&E, 20X)

Le ghiandole parotidi sono ghiandole a secrezione in prevalenza sierosa, producono quindi un secreto molto fluido, acquoso e ricco di componenti proteici. (Figura 2)

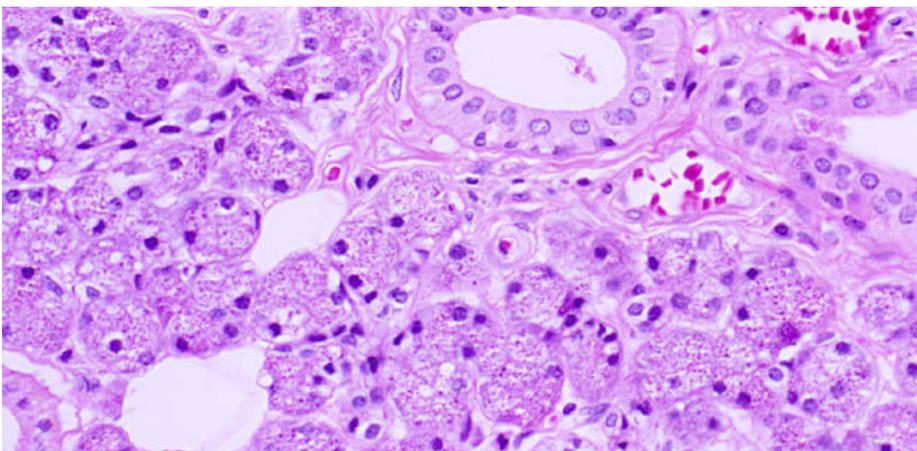


FIGURA 2: Struttura acinare sierosa di ghiandola parotide con cellule secernenti prevalentemente basofile. (E&E 20x)

Esse occupano gli spazi nella loggia omonima che è situata al di sotto del meato acustico esterno tra il ramo della mandibola e il muscolo occipito-sternocleido-mastoideo. Presentano un colorito roseo-grigiastro che diventa, con il proseguire dell'età, variegato di giallo per il progressivo accumulo di tessuto adiposo. La singola ghiandola ha un peso variabile compreso dai 25 ai 30 grammi e può essere considerata la più voluminosa tra le salivari maggiori. Il dotto di Stenone, circondato il margine anteriore del massetere e il corpo adiposo della guancia, attraversa le fibre del muscolo buccinatore e sbocca nel vestibolo del cavo orale a livello della regione molare superiore. Nel suo ultimo tratto, il dotto parotideo, che ha una lunghezza di 3-4 cm. e un diametro medio di 2-3 mm., è circondato spesso da un numero variabile di ghiandole salivari accessorie e la morfologia può variare considerevolmente nei vari soggetti. Anche il punto di emergenza del dotto nella cavità orale, che può essere osservato comodamente all'esame obiettivo locale, può assumere differenti morfologie e diverse posizioni e localizzazioni.

Le ghiandole sottomandibolari, con peso di circa 8 grammi, sono situate nella loggia omonima tra i muscoli ioglosso e miloioideo. Queste riversano il loro secreto nel dotto di Wharton che si apre a livello della porzione del terzo anteriore del pavimento orale, nella caruncola sottolinguale e ai lati del frenulo linguale. Sono ghiandole di tipo misto con prevalenza di unità secernenti sierose, rispetto a quelle a secrezione mucosa. E' interessante osservare che le cellule sierose si dispongono intorno alle cellule mucose a formare un'immagine caratterizzata da una intensa basofilia a mezza luna, venendo a costituire le cosiddette semilune del Giannuzzi. (Figura 3)

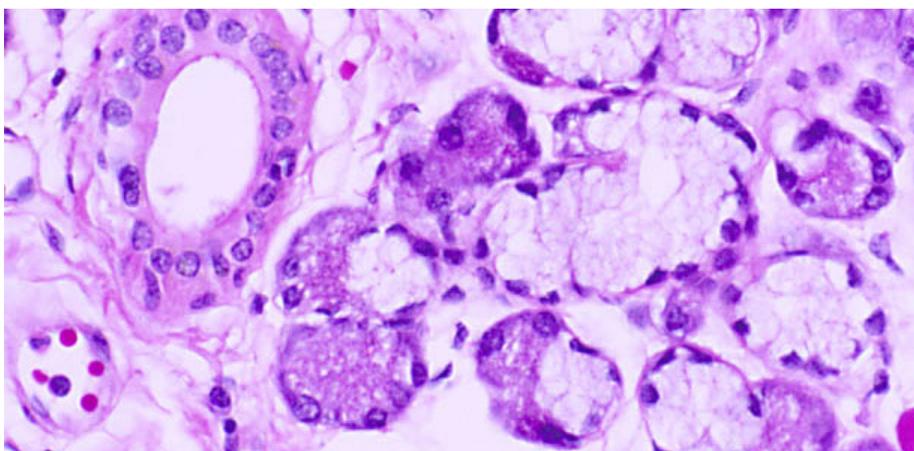


FIGURA 3: Parenchima ghiandolare a secrezione mista di ghiandola sottomandibolare. Visibili le semilune del Giannuzzi (E&E, 40X)

Le ghiandole sottomandibolari sono costituite da un complesso di ghiandole separate e non omogeneamente conformate. In numero variabile compreso da 15 a 20 e con un peso complessivo di 2-5 grammi, sono tutte dotate di proprio dotto. I dotti escretori delle sottomandibolari minori o dotti di Rivino si aprono isolatamente sul margine libero della plica sottomandibolare. In questo ambito, la plica sottomandibolare acquisisce una morfologia caratteristica identificabile con numerose micro-protrusioni palpabili, corrispondenti ai margini liberi dei dotti. Nel 30-50% dei casi le ghiandole sono fuse e formano un'unità maggiore e il suo dotto principale, o dotto del Bartolino, emerge dalla faccia mediale del corpo ghiandolare che si apre anch'esso in prossimità della caruncola sottomandibolare. La ghiandola sottomandibolare è di regola una ghiandola a secrezione mista, a larga prevalenza mucosa. (Figura 4)

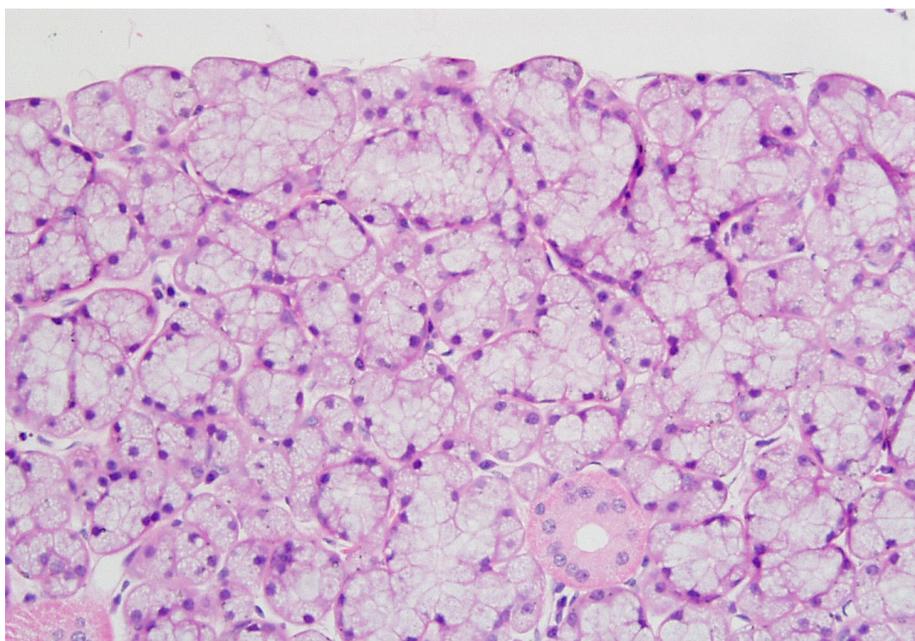


FIGURA 4: Ghiandola sottomandibolare prevalentemente mucosa con cellule secernenti eosinofile. (E&E, 10X)

Le ghiandole salivari minori sono localizzate nel contesto della sottomucosa, più o meno diffusamente distribuite nell'ambito di tutta la cavità orale. Sono in numero variabile, da 600 a 1200 e vengono in genere denominate e suddivise in relazione alla loro localizzazione anatomico-topografica. Pertanto possiamo riconoscere ghiandole salivari minori del terzo medio e posteriore del palato, del vestibolo superiore ed inferiore, le ghiandole labiali superiori ed inferiori e le

ghiandole geniene o buccali. Fra tutte le ghiandole salivari minori, di particolare complessità e sviluppo appaiono le ghiandole dei distretti linguali. Le linguali anteriori, o ghiandole del Blandin o del Nuhn, sono situate a lato della linea mediana nella faccia inferiore o ventrale del corpo della lingua, in vicinanza dell'apice. I loro dotti escretori, in numero variabile da 5 a 8, presentano uno sbocco in prossimità del frenulo linguale mediano e della plica fimbriata. Le ghiandole linguali laterali si possono evidenziare in prossimità del terzo medio e posteriore dei margini laterali del corpo linguale e diventano maggiormente visibili e voluminose in prossimità della regione delle papille foliate. Qui, le strutture ghiandolari e le papille foliate costituiscono la cosiddetta ghiandola o rosetta di Weber, i cui dotti escretori si aprono in prossimità della porzione infero-posteriore del margine linguale. Infine, le ghiandole salivari minori di von Ebner o ghiandole gustatorie, sono localizzate nella porzione del terzo posteriore del dorso linguale corrispondente alla regione del V linguale. I loro dotti escretori presentano uno sbocco nei solchi delle papille vallate.

Nella letteratura scientifica esistono importanti studi a riguardo dei complessi meccanismi di formazione e di controllo della secrezione salivare. Sin dai primi anni del secolo scorso si pensava che la saliva fosse un derivato della ultra-filtrazione del plasma sanguigno. Questa teoria fu dimostrata infondata da Ludwig ed Heidenhein che, nel 1851, rilevarono che la sottomascellare poteva secernere saliva ad un gradiente pressorio superiore alla pressione arteriosa interna della ghiandola stessa. Pertanto, i fluidi salivari non derivano da un processo di semplice filtrazione, ma di una serie di meccanismi metabolicamente attivi e passivi, caratterizzati da modificazioni di permeabilità citoplasmatiche e di variazioni modulate dei potenziali trans-membrana. (Turner and Sugiy, 2005)

La secrezione della saliva può essere sinteticamente espressa attraverso due processi:

- a) metabolizzazione specifica nella cellula ghiandolare di substrati di origine ematica come acqua, elettroliti, sostanze organiche;
- b) emissione di sostanze, specifiche e non, attraverso una struttura duttale.

Affinché il fenomeno secretivo si attui è indispensabile un trasporto, un passaggio delle molecole da metabolizzare dal plasma alla cellula secernente. Conseguentemente, nei secreti salivari si possono rilevare molecole specifiche e sintetizzate dalla ghiandola in esame e molecole presenti nel plasma che, nel secreto salivare, possono essere espresse a concentrazioni più o meno elevate. (Haeckel and Hanecke, 1993)

Differenti meccanismi di trasporto sono implicati nel passaggio delle molecole dal plasma alla saliva:

- 1) per ultra-filtrazione attraverso il sistema giunzionale delle cellule costituenti l'unità secernente. Sono coinvolte molecole di piccole dimensioni (< 1800 Dalton) sciolte nel plasma o nel liquido interstiziale come le catecolamine ed alcuni ormoni steroidei. Le molecole che utilizzano questa modalità di passaggio hanno una bassa concentrazione salivare rispetto a quella plasmatica.
- 2) per ultra-filtrazione attraverso i pori delle membrane cellulari che permettono il transito solo a sostanze con p.m. < 400 Dalton come acqua ed elettroliti.
- 3) Trasporto selettivo attraverso le membrane cellulari per diffusione passiva di molecole lipofile come gli steroidi e sostanze farmacologiche, per trasporto attivo di peptidi attraverso i canali proteici e per pinocitosi.
- 4) Trasporto attivo mediato da sistemi di membrana contro un gradiente di concentrazione. Nel caso della pompa Na/K, gli ioni sodio sono attivamente pompati nelle cellule dell'acino generando così un gradiente osmotico tale che l'acqua e piccole molecole fluiscono nella cellula. Questo tipo di meccanismo è operante per molti elettroliti, per alcune molecole come le IgA ed è stato dimostrato per la penicillina e le tetracicline.
- 5) Essudazione e trasudazione del plasma in cavità orale. (Humphrey and Williamson, 2001) La trasudazione è caratteristica dei fluidi crevicolari e permette l'immissione nella saliva anche di molecole come l'albumina. Nell'essudazione infiammatoria, si hanno proteine di maggior peso molecolare come le globuline ed il fibrinogeno.

La saliva, dal punto di vista osmotico è isotonica o ipotonica rispetto al plasma. La secrezione salivare può differenziarsi in primaria e secondaria. La primaria è secreta ed è presente a livello dell'acino ghiandolare, mentre quella secondaria si forma lungo i dotti ghiandolari. Quest'ultima viene modificata ed adattata alle esigenze funzionali nei dotti striati, che possono essere paragonati dal punto di vista funzionale al condotto prossimale del glomerulo renale. (Melvin et al., 2005)

I processi secretivi salivari possono essere considerati principalmente di tipo involontario e riflesso, costantemente e variabilmente modulati da stimoli sensoriali periferici. La fine regolazione terminale della secrezione dipende interamente dal sistema nervoso autonomo: parasimpatico ed ortosimpatico. L'innervazione parasimpatica fa riferimento a livello bulbare, ai nuclei salivatori superiori ed inferiori che si trovano alla base del IV° ventricolo. Da entrambe, le fibre

pre-gangliari raggiungono il ganglio ottico, lungo il decorso del nervo glosso-faringeo, del plesso timpanico e del nervo piccolo petroso superficiale. Infine le fibre post-gangliari dal ganglio otico, raggiungono la sola ghiandola parotide. Dal solo nucleo salivatorio superiore, le fibre pre-gangliari raggiungono il ganglio sottomandibolare e, successivamente, la componente post-gangliare raggiunge sia la ghiandola sottomandibolare che la sottolinguale. In questo caso le fibre parasimpatiche seguono parzialmente il decorso del glosso-faringeo, del facciale, della corda del timpano ed del nervo linguale. Pertanto entrambe i nuclei salivatori tendono a regolare prevalentemente le funzioni secretorie della ghiandola parotide, i soli nuclei salivatori superiori, condizionano il funzionamento delle ghiandole sottomandibolari e sottolinguali. Il sistema nervoso ortosimpatico presenta invece una estensione toraco-lombare e, dal ganglio cervicale superiore, le fibre post-gangliari raggiungono le tre ghiandole salivari maggiori e minori.

Nei gangli del parasimpatico e del simpatico il neuro-trasmettitore dell'impulso è rappresentato dall'acetilcolina, che a questo livello interagisce con recettori di tipo nicotinico. Tuttavia, mentre le terminazioni post-gangliari parasimpatiche liberano anch'esse acetilcolina per interagire con recettori di tipo muscarinico, quelle simpatiche si avvalgono nella maggior parte dei casi della noradrenalina. I recettori muscarinici sono stati suddivisi in cinque sottotipi, che vanno da M1 a M5. I recettori che stimolano le secrezioni ghiandolari sono di tipo M3. (Proctor and Carpenter, 2007)

Una stimolazione delle fibre nervose colinergiche post-gangliari parasimpatiche, secernenti acetilcolina, è in grado di indurre un aumento significativo dei flussi salivari. I parenchimi così stimolati, daranno alla formazione di un secreto ricco di una componente acquosa e di elettroliti, dando alla saliva un aspetto estremamente fluido. Oltremodo, una stimolazione del sistema ortosimpatico di tipo adrenergico, darà alla formazione ad uno scarso flusso di saliva, con ridotta componente idrico-salina e molto ricca di mucina. La saliva prodotta risulterà particolarmente concentrata e perciò molto viscosa. Anche le cellule mioepiteliali sono innervate dal simpatico e la risposta secretoria può, almeno in parte, essere mediata dal loro contributo. Queste cellule contraendosi favorirebbero lo svuotamento degli acini e la percorrenza della saliva primaria lungo le porzioni più distali dei dotti salivari. Le funzioni del parasimpatico non sono basate solo sulla trasmissione colinergica, ma il sistema può ricorrere anche ad altri mediatori e neuro-trasmettitori. Sicuramente il più diffuso è il VIP e, nelle ghiandole salivari maggiori è stato descritto un sinergismo tra acetilcolina e VIP nello stimolare sia i processi sintetici e secretivi

che la stessa vasodilatazione. (Bobyock and Chernick, 1989) Si deve inoltre precisare che il controllo nervoso della secrezione salivare è in gran parte parasimpatico. L'ortosimpatico ha una funzione meno definita, ma sicuramente non di semplice antagonista a quella del parasimpatico. Risulterebbe che i due sistemi cooperano ed è probabile che il simpatico determini nelle cellule acinari una stimolazione alla sintesi di particolari costituenti organici, in aggiunta al fluido prodotto dalla contemporanea attività parasimpatica. I recettori di tipo $\alpha 1$ sono implicati nella secrezione di acqua e di ioni potassio, mentre i recettori di tipo β nella secrezione delle amilasi. I recettori di tipo $\alpha 2$ sarebbero in grado di inibire quelli di tipo $\alpha 1$.

L'irrorazione sanguigna è un altro fattore di regolazione del flusso salivare. Una liberazione colinergica provoca il rilasciamento della muscolatura vascolare, che facilita la produzione salivare. L'acetilcolina può determinare vasodilatazione anche con un altro meccanismo, stimolando le ghiandole a secernere calcicreina e consentendo così la formazione di peptidi vasodilatanti e vaso-permeabilizzanti come la callidina e la bradichinina. La stimolazione adrenergica sarebbe in grado, attraverso una riduzione del flusso ematico, di determinare una diminuzione di saliva. Secondo alcuni Autori, l'eccitamento del simpatico favorirebbe, per via riflessa, un aumento della sintesi proteica ed enzimatica. (Anderson and Garret, 1998)

Gli stimoli di gran lunga più efficaci e diretti per la formazione della saliva sono gli stimoli masticatori. Tuttavia, i sistemi di regolazione delle secrezioni salivari vanno oltre ai sistemi bulbari. Essi possono interagire, in modo assai variabile, da sistemi riflessi di origine corticale ed ipotalamo-ipofisaria. Questi sistemi di regolazione riflessa sono stati ampiamente documentati da Ivan Petrovic Pavlov con le teorie dei riflessi condizionati. La salivazione poteva quindi essere stimolata in animali da laboratorio associando alla somministrazione di cibo stimoli acustici o visivi che, di per sé, non avevano alcuna correlazione di tipo alimentare o gustatorio. Pavlov pertanto dimostrò che esiste, in assoluta mancanza di stimolazioni orali, un controllo corticale o comunque e certamente sopra-bulbare, della funzione salivatoria. Anche se le interessanti sperimentazioni di Pavlov e di altri fisiologi come Wundt, Devey e Thordike hanno dimostrato che il fenomeno secretorio della saliva sarebbe abbondantemente influenzato da stimolazioni esterne extra-orali come le temperature esterne e corporee, la luce, il tatto, la vista e le condizioni psico-emotive, gustative ed olfattive. In questo caso si parlerà di riflessi innati o riflessi incondizionati modulati appunto dai recettori olfattorio-gustativi e tattilo-visivi. Per i quattro sapori fondamentali è stata riscontrata una diversa efficacia stimolatoria ed induttrice. In ordine

decescente consideriamo l'acido, il salato, il dolce e l'amaro. Infine la formazione della saliva non presenta un decremento repentino, corrispondente al termine degli atti masticatori e alla deglutizione. Questa continuerebbe e diminuisce gradualmente nelle fasi successive alla primitiva stimolazione orale. Infatti, la presenza del contenuto alimentare nell'antro gastrico è in grado di stimolare, per via nervosa riflessa, un mantenimento dei flussi e dei volumi salivari che contribuiscono ad una ulteriore diluizione del pasto. (Dawes, 2005)

COMPOSIZIONE E FUNZIONI DEI FLUIDI SALIVARI

Nell'uomo, in condizioni basali ed in presenza di stimolazioni fisiologiche, la quantità media di saliva secreta può variare da valori di 600 a 900 ml. nell'ambito delle ventiquattro ore. Il flusso salivare medio, non stimolato meccanicamente e farmacologicamente, è di 0,2-0,4 ml/min. con un intervalli di variabilità piuttosto ampi. In particolari condizioni, non necessariamente considerabili patologiche, la salivazione può essere nettamente superiore e raggiungere volumi assai più ampi, corrispondenti a valori di 1.500 ml (circa 0,7-1 ml/min.). Queste variazioni sono rapportabili ai vari momenti funzionali e caratteristicamente da soggetto a soggetto. Ad esempio, durante la fonazione, negli sforzi fisici o in condizioni di riposo fisico e mentale. Gli aumenti più rilevanti si osservano naturalmente durante le varie fasi della masticazione e, soprattutto al primo contatto del cibo, nella fase dell'assaggio e della valutazione del gusto. Seguendo le teorie dei riflessi condizionati, il flusso salivare verrebbe rinforzato significativamente dalla attività olfattoria e da quella visiva. Nella salivazione non stimolata, le ghiandole sottomandibolari producono il 69% di saliva, le parotidi il 26% e le sottolinguali il 5%.

Per quanto riguarda il flusso salivare stimolato nel soggetto sano, possiamo osservare un'ampia variabilità individuale la cui entità massima è di 7-9 ml/min. di saliva intera. Una stimolazione locale è ottenibile con una soluzione di acido citrico alla diluizione con acqua al 5% o con una semplice applicazione di succo di limone a livello della base della lingua o del pavimento orale. Più massiva risulta la stimolazione farmacologica con pilocarpina sistemica, farmaco parasimpaticomimetico in grado di stimolare ed aumentare il flusso salivare specialmente nella sua componente acquosa. Nella salivazione stimolata, le ghiandole parotidi producono il 70% della saliva, le sottomandibolari il 24% e le sottolinguali il 6%. (Lamkin and Oppenheim, 1993)

La saliva è principalmente composta da acqua a cui si aggiungono elettroliti inorganici, comunemente presenti nel plasma e nei liquidi extra-cellulari e da alcune numerose molecole organiche ed inorganiche. La saliva, normalmente mista, contiene circa il 99% di acqua e l'1% di componenti solidi ed organici. Di questo 1% si deve distinguere una percentuale dello 0,5% di composti metabolici comuni al nostro organismo che si ritrovano in concentrazioni proporzionali a quelle rintracciabili nei liquidi extra-cellulari e sanguigni e da materiale organico presente normalmente nel cavo orale. E' stato calcolato che il liquido orale contenga all'incirca da 4.000 a 6.000/ml di cellule squamose esfoliate dagli epiteli di rivestimento orali, da 2500 a 6500/ml di leucociti e oltre a 600-700 batteri per ml. Il restante 0,5% è rappresentato da sostanze metaboliche proprie della saliva, sintetizzate e prodotte dalle varie ghiandole salivari minori e maggiori.

L'intima composizione dei fluidi salivari è direttamente dipendente dalla ghiandola che li produce, dai momenti funzionali e soprattutto dalla velocità di produzione. Tanto più il volume della secrezione salivare aumenta, come durante la fasi masticatorie, tanto più aumenta la componente idrica. La componente elettrolitica, che presenta un importante ruolo e partecipazione negli scambi dei fluidi attraverso le membrane biologiche, è rappresentata dal sodio, dal potassio, dal cloro, dagli ioni bicarbonato, dal calcio, dal magnesio, dagli ioni fosfato, dal fluoro e dal tiocianato. (Castle and Castle, 1998)

La componente organica della saliva è costituita prevalentemente da molecole proteiche e da glico-proteine che vengono sintetizzate, immagazzinate e secrete dalle cellule dei segmenti terminali. Proporzionalmente queste macromolecole si presentano con concentrazioni percentualmente assai più ridotte rispetto a quelle plasmatiche. Tuttavia, spiccano nella composizione dei liquidi salivari per il loro elevato peso molecolare. Oltre alle macro-molecole, si possono identificare composti organici semplici come gli aminoacidi, i lipidi ed i glucidi, costituendo la matrice chimica della composizione di molecole più complesse. Il massimo contenuto proteico si è potuto riscontrare nei secreti salivari di derivazione dalle ghiandole parotidi, dove spicca una prevalenza di cellule acinari a contenuto citoplasmatico francamente basofilo. La quantità ed il numero di sostanze proteiche, identificate nei fluidi salivari, corrisponde a circa il 3% del tasso delle proteine presenti a livello plasmatico. Le concentrazioni sono variabili e rapportabili soprattutto con i diversi momenti funzionali. E' stato stimato che la componente proteica presenta valori variabili da 0.4 a 4,5 g/litro. Questa variabilità corrisponde al diverso contributo sintetico delle ghiandole salivari (la ghiandola parotide è in grado

di sintetizzare quantità maggiori di proteine, libere e coniugate e di aminoacidi), ai diversi stati funzionali, alla regolazione del sistema nervoso autonomo e alle entità dei flussi ematici a livello parenchimale. (Lac, 2001) Almeno cinquanta proteine sono state identificate ed isolate, tutte con funzioni ben specifiche e testate sperimentalmente. Dal punto di vista strettamente chimico, noi possiamo osservare composti proteici relativamente semplici, costituiti da soli quattro aminoacidi (la sialina è costituita da due molecole di glicina, una molecola di lisina ed una molecola di arginina) a molecole ben più complesse con pesi molecolari nettamente superiori (α -amilasi con un peso di 55-60 KDalton). (Schenkels et al., 1995)

L'antico detto "prima digestio fit in ore" conserva ancora oggi un certo significato, considerando le prime azioni digestive ad opera delle componenti organiche salivari. La saliva inizia la degradazione chimica dei polisaccaridi attraverso l'azione enzimatica delle α -amilasi. L' α -amilasi salivare, nota anche col vecchio nome di ptialina, è un enzima digestivo che in sede extra-cellulare idrolizza l'amido, prima in oligosaccaridi e poi in residui semplici mono-saccaridici liberi. Se ne conoscono almeno 7 iso-enzimi e, dal punto di vista funzionale, l' α -amilasi salivare è in grado di agire solo ad un pH ottimale di 6,8-7 e richiede la presenza di ioni cloro.

Con il termine generico di mucine si indica invece un particolare gruppo di glicoproteine che presentano la caratteristica comune di essere prodotte da ghiandole più o meno complesse, nell'ambito dei tessuti epiteliali e di rivestimento od in vicinanza a questi. (Tabak, 1990)

Si riconoscono infatti le strutture secernenti mono-cellulari come le ghiandole mucipare caliciformi e le strutture più complesse delle ghiandole a secrezione mucosa tubulari semplici, annesse all'apparato digerente ed allo stesso cavo orale. Ad esse sono attribuibili le proprietà delle secrezioni mucose del tratto orale, respiratorio, gastrointestinale e genitale delle specie animali superiori. Le mucine salivari vengono oggi suddivise in due gruppi principali corrispondenti alle MG-1 e le MG-2. Le MG-1 presentano un alto peso molecolare, costituite da più sub-unità unite da ponti di solfuro. Esse risultano composte per il 15% da componente proteica e per circa l'80% da componente glucidica abbinata ad un 5% di acido sialico. Le MG-2 sono glicoproteine monomeriche con peso molecolare di 200-250 KDalton. Sono costituite per il 25% da proteine, per circa il 65% da carboidrati ed un 10% di acidi sialico. Le mucine salivari intervengono nella lubrificazione dei tessuti di rivestimento e, attraverso meccanismi di agglutinazione, rappresentano un importante fattore di controllo della colonizzazione batterica e fungina orale. (Iontcheva et al., 1997)

La staterina, dal greco “stabilizzare”, è stata la prima molecola inibitrice della precipitazione dei fosfati di calcio ad essere identificata. Essa ha un importante ruolo attivo nei processi di mineralizzazione degli elementi dentari, mantenendo però una omeostasi stabile e costante degli ioni e degli elettroliti salivari. La staterina è un fosfo-peptide acido, costituita da 43 residui aminoacidici e con alte percentuali di prolina e di tirosina. Studi strutturali e molecolari identificano nell'intima struttura un dominio N-terminale che assume una configurazione ad α -elica. Questa sequenza N-terminale ha somiglianza con quella osservata nelle molecole proteiche salivari ricche di prolina. Inoltre, il dominio N-terminale predispone ad una alta affinità di legame per l'idrossiapatite. Questa configurazione molecolare e queste similarità hanno fatto ipotizzare che la staterina sia in grado di essere adsorbita a livello delle superfici smaltee. Essa pertanto rientrerebbe a far parte dei precursori della pellicola superficiale acquisita dentaria. I rapporti intimi con il metabolismo dei fosfati e con gli ioni calcio, l'intensa carica elettrostatica, la stretta associazione con la mineralizzazione dentaria, l'affinità con l'idrossiapatite e la diretta partecipazione alla formazione della pellicola dentaria deporrebbero per questa molecola una attiva azione nei processi di prevenzione e di equilibrio della componente minerale orale e dentaria. (Llena-Puy, 2006)

Proteine ricche di prolina si trovano nella saliva e a livello sistemico, soprattutto a livello della del timo deputata alla produzione delle cellule T. Strutturalmente sono asimmetriche e sono state suddivise in acide, basiche e glicosate. Le proteine ricche di prolina acide sono secrete dalla ghiandola parotide ed, in minor quantità, dalla sottomandibolare e dalla sottolinguale. Rappresentano percentualmente almeno il 10% delle proteine presenti nella saliva. Le proprietà inibitorie nei confronti della precipitazione dei fosfati di calcio sono dovute principalmente ai primi trenta residui situati all'estremità amino-terminale della molecola. L'attività inibitoria di questo gruppo di molecole può essere giustificata attraverso la loro capacità di assorbimento all'idrossiapatite. Esse sono in grado di prevenire la crescita spontanea dei cristalli sulle superfici dentarie. Per assolvere a questa funzione devono appunto essere assorbite sulle superfici dentarie, dove formano parte del film proteico normalmente presente. Inoltre, agendo sinergicamente con altre proteine salivari (staterina), sono in grado di controllare la mineralizzazione del dente, in continuo rapporto con soluzioni orali sovra-sature di elettroliti e composti inorganici come calcio e fosfati. Inoltre, sarebbero in grado di interferire nei metabolismi di alcuni microrganismi presenti nella placca sovra- e sotto-gengivale (*Actynomices viscosus*, *Streptococco mutans*, *mitis* e *sanguis*). Anch'esse, attraverso un meccanismo di agglutinazione, facilitano l'eliminazione batterica, neutralizzando le azioni patologiche locali. (Dale et al., 2006)

Un altro gruppo di molecole salivari fosfo-proteiche sono quelle delle cistatine, suddivise in tre famiglie. Si identificano le cistatine del gruppo I°, definite stefine, localizzate principalmente nei tessuti. Il gruppo II° rappresenta una forma intermedia, molto simile alla forma maggiormente complessa del gruppo III° rappresentata dai chininogeni, molecole presenti anche nel plasma. Il gruppo II° e III° presentano ponti disolfuro, essenziali per le attività di tipo inibitorio. La famiglia delle cistatine salivari, risulterebbe composta da più varianti proteiche. Queste sono differenziate in base ad una differente espressività genica e da scissioni proteolitiche post-sintetiche. Si possono riconoscere le varianti S, SN, SA-I ed SA-III. Le funzioni delle cistatine sono espresse principalmente nella inibizione di alcune attività enzimatiche nei processi infiammatori ed infettivi cronici e cronicizzati a carico dei tessuti oro-parodontali. (Kang, 2006)

L'istatina è presente nelle secrezioni delle tre ghiandole salivari maggiori e non si conosce un corrispettivo peptide in altre secrezioni esocrine. L'istatina agisce anch'essa a livello dei tessuti duri dentari, controllando i metabolismi dell'idrossiapatite e delle soluzioni saline orali. E' stata documentata inoltre azioni anti-batteriche ed anti-fungine, soprattutto nei confronti dello Streptococco Mutans e della Candida Albicans, che si esprimono principalmente nella neutralizzazione di alcune proteasi batteriche ed alterando i processi di permeabilità di membrana allo ione potassio del micete orale. (Ogasawara et al., 2007)

La sialina è un tetra-peptide basico, costituito da due molecole di glicina, una molecola di lisina ed una molecola di arginina. Questo peptide è presente nelle secrezioni delle tre ghiandole salivari maggiori. L'arginina è, tra gli aminoacidi presenti nella saliva e nei fluidi orali, la molecola più efficace ad innalzare il pH della placca batterica dentaria intervenendo come sistema tampone locale. La sialina sarebbe in grado quindi, in concentrazioni pari a 35-45 Qml/litro, di controllare l'acidità della placca esercitando un effetto preventivo nei confronti della carie dentaria.

Grande interesse scientifico e funzionale svolgono gli enzimi di derivazione salivare come il lisozima, la lattoferrina e la lattoperossidasi. Queste sostanze enzimatiche presentano spiccate attività antimicrobiche locali ed attività immuno-modulatrici in grado di interferire positivamente a più livelli nei meccanismi immuno-difensivi locali e sistemici.

Dal punto di vista biochimico, gli enzimi sono proteine in grado di catalizzare le reazioni nei sistemi viventi. Sono quindi dei catalizzatori

biologici che partecipano alle reazioni senza essere consumati o modificati dai reagenti. Spesso funzionano in presenza di piccole molecole dette coenzimi. Il lisozima o muramidasi è una sostanza enzimatica ad azione batteriolitica in grado di attaccare e demolire i polisaccaridi azotati che entrano nella costituzione degli strati periferici cellulari di diversi germi, sia saprofiti che patogeni. Il lisozima è una molecola proteica con una struttura polipeptidica, ricca in aminoacidi basici e ciclici. E' una glicosidasi, con unità alternate di acido N-acetil-muramico (2-N-acetil-3-O-lattil-2-deossiglucosio) e N-acetil-glucosamina (2-N-acetil-2-desossiglucosio), legate tra loro da legami α -1,4-glicosidici. Il lisozima catalizza la rottura del legame glicosidico che vede impegnato nel legame il C1 dell'acido N-acetilmuramico ed il C-4 della N-acetil-glucosamina del peptidoglicano.

La lattoferrina è una proteina in grado di legare il ferro e possiede notevoli proprietà anti-virali, anti-infiammatorie ed anti-batteriche. E'una glicoproteina monomerica del peso di circa 80 KDalton e presenta una singola catena polipeptidica costituita da 691 aminoacidi residui. La dinamica d'azione della lattoferrina è molto singolare, essendo in grado di lisare i batteri e di rifornire di ferro il nostro organismo. La lattoferrina, in pratica, toglie il ferro ai batteri, impedendo loro di riprodursi per renderlo disponibile alle nostre funzioni.

La lattoperossidasi è un enzima perossidasi presente nei fluidi salivari. Essa catalizza l'ossidazione del tiocianato (HSCN), in presenza di acqua ossigenata (H₂O₂), a ipo-tiocianato (HSCN-) ed acqua (H₂O). L'ipotiocianato risulta essere particolarmente attivo nei confronti dei batteri Gram negativi.

Altre molecole affiancano le attività antimicrobiche: le immunoglobuline secretorie IgA. Alla sintesi delle immunoglobuline, provvedono sia le cellule acinose salivari che le plasmacellule presenti nei tessuti interstiziali delle ghiandole salivari. Le IgA costituiscono la principale classe immuno globulinica presente a livello delle secrezioni esterne. Il rapporto IgA/IgG che nel siero, nel liquido sinoviale e nell'umore acqueo, nonché in altre secrezioni interne, è di circa 1:6. Si eleva infatti nelle secrezioni esterne (colostro, secreto nasale e bronchiale, secrezioni salivari, muco gastrointestinale) fino a valori di 100:1. Le IgA (S-IgA) secretorie sono molecole a peso molecolare elevato intorno a 400.000 KDalton e sono costituite da due molecole di IgA unite da una catena J e da una porzione proteica, denominata componente secretoria (Secretory Component). Le principali funzioni delle IgA secretorie sono rappresentate dalla loro attività antivirale, antibatterica e regolatrice dell'assorbimento di

antigeni da parte delle mucose del tratto respiratorio e digerente. Le IgA secretorie non sembrano avere attività opsonizzante né sono in grado di attivare il complemento attraverso la via classica. La principale attività antibatterica delle IgA secretorie consisterebbe pertanto nel provocare una riduzione dell'aderenza batterica alle superfici mucose, costituendo una vernice antisettica (antiseptic paint). Inoltre, le IgA secretorie sarebbero in grado di inibire l'assorbimento di sostanze antigeniche (antigeni alimentari, pollinici, metalli,...) mediante la formazione di complessi S-IgA-Ag, più facilmente degradabili dagli enzimi proteolitici presenti nelle secrezioni. (Brandtzaeg, 1971)

Innumerosi componenti salivari risultano ben integrati metabolicamente e funzionalmente con le varie caratteristiche microbiologiche, biochimiche, fisiche e meccaniche dell'intero ecosistema orale. Infatti, i fluidi salivari rappresentano una componente di primaria importanza nel mantenere un'omeostasi fisio-metabolica e microbica dell'intero cavo orale.

Considerando le caratteristiche funzionali presenti e tipiche del cavo orale, possiamo considerare almeno due tipi di funzioni salivari, naturalmente integrate fra di loro: funzioni di tipo puramente meccanico e funzioni chimico-metaboliche. (Tabella I)

Lubrificante	Mucine, staterina, acqua, elettroliti
Detergente	Acqua, elettroliti, staterina
Protezione mucosa	Mucine, cistatina, acqua elettroliti, proteine ricche di prolina
Mineralizzante	Cistatina, istatina, staterina, proteine ricche di prolina, elettroliti, ioni calcio, ioni fosfato
Antibatterica Antivirale Antimicotica	Mucine, bicarbonati, lisozima, lattoferrina, lattoperossidasi, istatina, proteine ricche di prolina, elettroliti, cistatina, immunoglobuline, cromogramina A
Digestione	Amilasi, proteasi, lipasi, rna-asi dna-asi
Gusto	Gustatina, zinco, acqua, elettroliti
Tampone	Bicarbonati, fosfati, elettroliti, sialina

TABELLA I: *Componenti salivari e relative funzioni.* (Levine MJ. 1993)

Per funzioni meccaniche, possiamo intendere tutte quelle azioni locali che la saliva è in grado di svolgere attraverso la sua stessa presenza fisica nel cavo orale e sfruttando le caratteristiche di alcune sue componenti organolettiche. Queste funzioni corrisponderebbero: al trattamento e all'azione diluente da parte della componente acquosa salivare nei confronti dei cibi solidi; l'azione protettiva ed idratante delle superfici muco-epiteliali e dentarie; la rimozione di sostanze normalmente presenti nelle pareti orali e negli spazi gengivo-parodontali; la rimozione meccanica di possibili prodotti tossici e di componenti microbiche; l'azione lubrificante dei tessuti orali superficiali. Uno dei compiti della saliva che riveste una certa importanza nel mantenimento della salute orale è rappresentato dalle capacità di detersione e lavaggio delle superfici oro-dentarie e dall'allontanamento delle sostanze potenzialmente tossiche e nocive. Compito fondamentale della secrezione salivare è la diminuzione della concentrazione di queste sostanze attraverso processi che vanno sotto il nome di "clearance salivare". Maggiore sarà il flusso salivare e più rapidamente ed efficacemente le superfici orali saranno deterse e soprattutto protette. E' noto che durante le ore notturne il flusso salivare diminuisce e le strutture orali sarebbero maggiormente esposte all'azione lesiva chimico-microbiologica. La saliva tenderà defluire seguendo delle vie dettate naturalmente dai movimenti mandibolari e dalle contrazioni della stessa muscolatura mimica, masticatoria orale e peri-orale. La clearance salivare si svolge attraverso due principali modalità: una definibile rapida, effettuata dalla gran parte del volume di saliva nelle zone maggiormente esposte all'azione dilavante; un secondo meccanismo più lento che parte dalle aree dentarie e mucose di minor detersione. Se le strutture anatomiche o la componente fisiologica presentano alterazioni più o meno importanti, si verificheranno dei flussi con direzionalità alterate e con effetti assai poco efficaci. Tra le alterazioni morfo-strutturali orali, potrebbero essere considerate le varie forme di disgnazie dento-scheletriche, le alterazioni di forma e numero dentali, anomalie dei tessuti molli, le edentulie parziali e totali, la presenza di protesi fisse e rimovibili e le numerose abitudini viziate. Una riduzione della dimensione verticale scheletrica comporta una postura mandibolare ed un sigillo labiale modificato con la formazione di pieghe mucocutanee accentuate con l'insorgenza di cheiliti angolari croniche. Parimenti, un aumento della dimensione verticale scheletrica, determinerà un mancato sigillo labiale ed una postura dento-maxillo-mandibolare caratterizzata da un aumento dello spazio tra i margini incisali (open-bite dentario e scheletrico). Si assisterà ad un ristagno salivare a livello del pavimento orale, accompagnato da una deglutizione poco efficace: deglutizione infantile con interposizione linguale tra le chiostre dentarie. (Scully and Felix, 2005)

Ben più complesse risultano invece le funzioni chimico-metaboliche. Esse intervengono a più livelli interagendo nei confronti di numerosi metabolismi ed equilibri biochimici. Possiamo accennare alla regolazione del pH orale ed all'intervento nei sistemi tampone orali, alla iniziale digestione di componenti organiche presenti nella dieta, alle funzioni immunitarie espresse attraverso molecole immunoglobuliniche, le azioni protettive da parte di molecole specifiche con potenziale microbica assai spiccato, la regolazione dei metabolismi tipici della placca batterica ed un intervento importante e significativo nella mineralizzazione delle componenti dentarie. Queste importanti funzioni, anche se diversificate nella loro matrice funzionale, risultano tra di loro estremamente integrate e correlate con i metabolismi sistemici. Un esempio sarebbe la regolazione del pH orale. Nell'uomo il pH salivare in condizioni fisiologiche è compreso, normalmente tra 6,8 e 7,1. In genere, l'aumento dei flussi salivari comporta una elevazione del pH ed una iposialia un abbassamento, con incremento dell'acidità locale. Si possono apprezzare però variazioni del pH in funzione di molti altri fattori fra cui il sesso, l'età, le ore della giornata, la dieta, le abitudini voluttuarie, l'igiene orale e le condizioni dentarie. Nel sesso femminile vi è una maggiore tendenza a rientrare nelle classi considerate a pH acido, mentre per il sesso maschile sono più rappresentate le classi a pH alcalino. Inoltre il pH salivare è suscettibile di variazioni anche in rapporto all'età del soggetto, dove abbiamo maggior tendenza all'alcalinità nei bambini e negli adolescenti ed acidità nell'anziano. Una scarsa igiene orale o la presenza di protesi comporta un abbassamento del pH salivare. Inoltre osserviamo variazioni nel corso della giornata, dove la saliva è più acida al mattino, al momento del risveglio e tende a stabilizzarsi in dipendenza dell'assunzione di alimenti e dalla entità dei flussi. Durante i pasti la secrezione salivare aumenta ed il pH si eleva, per tornare a valori normali circa due ore dopo. Interessante è ricordare che il pH della saliva varia in rapporto diretto con il variare del contenuto di CO₂ ematica. Una iperventilazione forzata provoca una iper-ossigenazione arteriosa con una diminuzione del contenuto salivare di CO₂ e quindi un aumento del pH salivare. Nella ipercapnia, si assiste ad un discreto aumento dell'acidità salivare testimoniata da una diminuzione del pH orale. I bicarbonati, ed in certa qual misura i fosfati e la sialina, agiscono nella saliva come sistemi tampone. Sembra che un più forte potere tampone della saliva si accompagni a una minore incidenza della carie dentaria.

FISIO-PATOLOGIA DELLA SALIVAZIONE

I fluidi salivari contribuiscono significativamente nel mantenere stabile ed equilibrato l'ecosistema orale, intervenendo attivamente nel mantenimento della salute delle componenti dento-parodontali, dei tessuti di rivestimento muco-membranosi e nell'assolvere una serie di funzione tipiche della regione orale. Pertanto una o più modificazioni delle quantità di liquidi salivari e, più specificatamente delle componenti metaboliche presenti nei fluidi orali stessi, possono determinare una serie di condizioni patologiche che investono l'intero cavo orale. Si possono distinguere almeno due tipi di deficit funzionali salivari: alterazioni quantitative e qualitative dei fluidi salivari.

Per alterazioni quantitative si intendono le alterazioni di volumi dei secreti ghiandolari. (Tabella II)

Ipo-salivazione	Eziologia sistemica	<p>Eta'</p> <p>Sesso</p> <p>Patologie infettive: infezione da hiv-aids, infezione da cmv, infezione da hcv, infezione virus parotite ep.</p> <p>Patologie immunitarie: malattia di sjogren, sarcoidosi, GVHD, LES</p> <p>Patologie endocrine e del metabolismo: diabete, diabete insipido, ipotiroidismo, menopausa</p> <p>Patologie neurologiche: narcolessia, sindrome di shy-drager, malattia di alzaimer, vasculopatie del s.N.C., Lesioni del pavimento del iv° ventricolo</p> <p>Condizioni psicologiche</p> <p>Terapie farmacologiche</p>
	Eziologia locale	<p>Eta'</p> <p>Patologie infettive: candidosi cronica, dismicrobismi orali</p> <p>Patologie gh. Salivari: patologie infiammatorie acute e croniche, patologie ostruttive, patologie degenerative, patologie neoplastiche</p> <p>Agenti chimici: alcool, tabacco</p> <p>Agenti fisici: terapie radianti</p> <p>Terapie farmacologiche: antisettici orali</p>

Iper-salivazione	Eziologia sistemica	Disturbi s.N.C. - S.N.P.: paralisi pseudo-bulbari e paralisi bulbari, neuropatie periferiche, neuropatie tossico-metaboliche Morbo di parkinson Sindrome di down Disturbi gastro intestinali: reflusso gastro-esofageo Infezioni: rabbia Molecole farmacologiche: anticonvulsivanti, parasimpaticomimetici Veleni: vapori di mercurio
	Eziologia locale	Nell'infanzia (sino a 15-24 mesi) Malformazioni maxillo-facciali Malocclusioni dento-scheletriche Macroglossia Incompetenza labiale Infiammazioni parodontali Dolore odontogeno Infezioni muco-membranose Iatrogene: interventi chirurgici Corpi estranei: nuove protesi, apparecchiature ortodontiche

TABELLA II: *Eziologia locale e sistemica delle iper- ed ipo-salivazioni.*

In questo caso possiamo ritrovare almeno due possibilità: un aumento della salivazione ed una diminuzione dei liquidi orali. Nel primo caso parliamo di iper-salivazione o di iperscialia. Nel secondo caso, più drammatico per le sue innumerevoli ripercussioni locali, parleremo di ipo-salivazione o di iposcialia.

Le alterazioni qualitative comprenderebbero le possibili modificazioni delle concentrazioni dei singoli soluti salivari, che comporteranno necessariamente alterazioni dei metabolismi e delle funzioni dei fluidi orali. In questo caso le quantità di saliva possono apparire all'esame clinico normali.

L'iper-salivazione è una condizione patologica che può compire a diverse fasce di età. Può essere riscontrata maggiormente nei bambini nei primi mesi di vita oppure nei soggetti anziani, portatori o meno di handicap fisici e neurologici. Mentre nei primi anni di vita, è da considerarsi un processo para-fisiologico ed in grado di regredire spontaneamente intorno al secondo anno di vita, nel soggetto anziano riveste un significato decisamente patologico. In questo ultimo caso

bisogna distinguere una iper-salivazione vera, secondaria ad alcune condizioni morbose a carattere sistemico e locale, da situazioni di deficit funzionali che determinano una incontinenza del sigillo labiale ed una difficoltà alla normale deglutizione. In letteratura possiamo ritrovare termini come scialorrea e drooling. Il primo è l'espressione vera di aumento della saliva, il secondo termine è l'incapacità di smaltire con la deglutizione e trattenere i fluidi salivari. Una condizione morbosa che associa le due possibilità è rappresentata dalla malattia di Parkinson, dove deficit neurologici centrali e periferici e terapie sistemiche provocano una iper-produzione salivare ed una impossibilità a trattenere e deglutire normalmente la saliva formata.

Quando si parla di una diminuzione quantitativa di saliva è corretto parlare di ipo-salivazione o ipo-scialia. Questo termine non deve essere confuso con il termine di xerostomia. La xerostomia dal greco ksêrós secco, arido e stóma bocca, è per definizione un sintomo, quindi un rilievo anamnestico riferito. Anche se è stata definita "un sintomo che agisce come una malattia", la xerostomia non rappresenta la definizione di una determinata condizione morbosa. (Ettinger, 1996) Infatti, la xerostomia non corrisponde spesso ad una effettiva diminuzione dei volumi salivari. La sensazione di secchezza del cavo orale può, in determinate condizioni, essere causata da disordini del sensorio o da disturbi psico-emotivi. L'esame obiettivo locale e misurazioni dei volumi salivari mediante sialometria possono rivelare come, pur in presenza di un flusso salivare normale, un paziente possa avvertire una sensazione di secchezza del cavo orale. All'incirca il 38% dei casi di riferita xerostomia, è possibile osservare una discreta salivazione ed una mancata sofferenza dei tessuti orali. La xerostomia può essere giustificata da una effettiva ipo-salivazione, quando il flusso ed i volumi di saliva presentano una diminuzione quantitativa del 50% (Dawes, 1987). Vi sono comunque ampie variazioni da individuo a individuo ed i risultati possono differire a seconda dei metodi di determinazione dei volumi salivari impiegati.

L'ipo-salivazione vera rappresenta una condizione clinica grave che riconosce una notevole varietà di cause locali e sistemiche. In numerosi studi viene spesso documentato che con l'avanzare dell'età si associa una diminuzione dei volumi e del flusso salivare (Persson et al., 1991). Questo è legato ad un declino naturale della funzione salivare, ma soprattutto la xerostomia dell'anziano è comunemente associata all'uso di medicinali. (Locker, 1993) Studi epidemiologici hanno dimostrato che il sesso femminile risulterebbe maggiormente esposto alla xerostomia, considerando scatenanti e promuoventi le variazioni degli assetti ormonali della sfera riproduttivo-sessuale. Infatti, nelle fasi più o meno precoci e tardive del pre- e post-climaterio,

è possibile rilevare un aumento significativo nella popolazione femminile di iposcialie organiche. (Streckfus et.al., 1998) Numerose sono le dinamiche psico-patologiche che si possono accompagnare a xerostomia riferita, senza apparente rilievo di volumi salivari. È stato ampiamente dimostrato che i soggetti con sensazione soggettiva di bocca secca presentano frequenti sintomi ansiogeni associati o meno a condizioni di distimia e di depressione. (Bergdahl et al., 1997)

Interessante considerare il vasto ventaglio delle patologie organo-sistemiche che comportano, seguendo diversi meccanismi ed interazioni, a condizioni di iposalivazione. Le ghiandole salivari possono essere direttamente coinvolte nei vari processi patologici o, più comunemente, da epifenomeni più o meno articolati di origine endocrino-metabolica, neurologica, immunitaria ed infettiva. Tra le patologie infettive sono da ricordare l'infezione da HIV e l'AIDS, caratterizzata da complessi meccanismi di immunodeficit secondario e da alterate compensazioni immunitarie che coinvolgono primariamente e secondariamente i parenchimi secernenti ghiandolari (Mirowski et al., 1998). Tale infezione è caratterizzata nelle varie fasi cliniche da alterazioni delle flore microbiche organo-specifiche, comprese quelle presenti nel cavo oro-faringeo. Tali condizioni, riferibili principalmente a micosi superficiali e sotto-mucose, contribuiscono come fattori locali ad accentuare ed aggravare le condizioni di xerostomia. Tra le patologie a matrice immunitaria vengono riportate ampiamente in letteratura la GVHD cronica, la sarcoidosi, il LES ed in particolare la Sindrome di Sjögren (Field et al., 1997).

La sindrome di Sjögren è da considerarsi una esocrinopatia di tipo cronico a matrice autoimmunitaria. Colpisce con netta predilezione il sesso femminile (80-90% dei casi) e insorge principalmente dopo i 40 anni di età. La prevalenza media nella popolazione si aggira intorno a valori dello 0,2%. Si è visto che il 40% dei pazienti che ricorre allo specialista per una xerostomia è affetto da tale patologia. Si riconoscono una forma primaria ed una secondaria. Nella prima l'insorgere della malattia e l'interessamento è esclusivo quello orale con iposalivazione progressivamente ingravescente. Può essere interessata contemporaneamente la secrezione oculare esterna con sintomi di xeroftalmia o cherato-congiuntivite secca. La forma secondaria di Sjögren rappresenta una espressione locale di un disturbo autoimmunitario diffuso con contemporanea presenza di connettivite sistemica, rappresentata nella maggior parte dei casi da artrite reumatoide a LES, sclerodermia ed epatite cronica attiva. Clinicamente si assiste ad un aumento di volume delle ghiandole salivari maggiori, non accompagnato da sintomatologia dolorosa. Il paziente riferisce senso di compressione degli organi e tessuti

adiacenti con un progressivo aggravamento delle funzioni secretorie salivari. Il coinvolgimento di altre ghiandole esocrine si presenta con frequenza minore ed è caratterizzato da una diminuita attività secretiva ghiandolare. Questa è evidente a livello dell'apparato respiratorio con secchezza nasale, tracheale (xerotrachea), e ad una aumentata suscettibilità dei bronchi a stimoli irritativi esterni (iperattività bronchiale). Nel 40% delle pazienti è presente una secchezza vaginale. Possono essere colpiti anche il distretto cutaneo (xerodermia), ed il tratto gastro-enterico con una diminuita attività del pancreas esocrino ed una gastrite cronica atrofica associata alla presenza degli anticorpi anti-cellule parietali gastriche (APCA).

A riguardo delle malattie endocrino-metaboliche ricordiamo l'ipotiroidismo, il diabete insipido e l'insufficienza renale cronica avanzata dove disturbi elettrolitici gravi sono in grado di influenzare l'equilibrio idro-elettrico dei secreti acinari ed il pH salivare. (Kho et al., 1999)

Nel diabete insulino e non-insulino dipendente teoricamente non sono state rilevate condizioni di deficit funzionali delle ghiandole salivari (Meurman et al., 1998). Tuttavia, la patologia induce spesso condizioni infettive opportunistiche orali come le micosi superficiali e sotto-mucose, che giustificano la frequente xerostomia riferita in questi pazienti.

Nella malattia di Parkinson dove è comune la scialorrea dovuta ad acinesia oro-faringea, sono riferibili condizioni di ipo-salivazione, indipendentemente dall'uso di farmaci (Bagheri et al., 1999).

Tra i fattori locali, sono da citare patologie infettive acute e croniche, sia primitive che secondarie, a carico delle mucose di rivestimento delle mucose orali. Sono certamente da considerare le affezioni a carico dei parenchimi ghiandolari, incluse le frequenti patologie ostruttive, traumatiche, degenerative e neoplastiche. Queste causano iposcialie, più o meno stabili e/o transitorie, quando interessano i grossi parenchimi secernenti come quelli presenti nelle ghiandole parotidi. Esse infatti hanno il compito di produrre la maggior parte dei volumi acquosi dei fluidi salivari durante la masticazione, la fonazione e nella salivazione stimolata.

Sono infine da ricordare le gravi insufficienze secretorie secondarie a radioterapie, indicate per trattamenti a lesioni neoplastiche orali, della testa e del collo e per processi neoplastici della porzione toracica. Gli effetti delle radiazioni sono tempo- e dose-dipendenti ed i danni parenchimali risultano particolarmente severi, quando

le ghiandole salivari sono direttamente comprese nel campo delle radiazioni. Il tessuto ghiandolare è particolarmente radio-sensibile. Una dose inferiore ai 20 Gy può determinare la perdita permanente della funzionalità salivare in caso di somministrazione in un'unica seduta. Il problema è particolarmente importante nel trattamento radiante del carcinoma orale, dove durante un trattamento completo vengono somministrati in media 60 Gy-70 Gy. Nella maggior parte dei casi, la riduzione della funzione delle ghiandole salivari secondaria a profonde alterazioni dei parenchimi secernenti, risultano irreversibili (Dawson et al., 1999). Solitamente già dalle prime applicazioni si assiste ad una riduzione dei flussi salivari, con riferite xerostomie in grado di influenzare negativamente la qualità della vita dei pazienti. Nelle ultime fasi radioterapiche, si assiste a marcate iposcalie con segni clinici di gravi sofferenze funzionali e a carico delle mucose oro-faringee. Fortunatamente in molti casi si assiste a una ipertrofia compensatoria del tessuto ghiandolare non irradiato, che in genere assicura un certo flusso salivare.

I soggetti affetti da effettiva ipo-salivazione accusano quindi disturbi di notevole intensità, tali da compromettere il loro stato di benessere generale e diminuirne la qualità di vita (Ship and Hu, 2004).

Considerando il vasto ventaglio eziologico delle ipo-salivazioni, le xerostomie riferite sono molto spesso causate da molecole farmacologiche. (Tabella III) La xerostomia indotta da farmaci è nella maggior parte dei casi un effetto indesiderato di tipo atteso, dose-dipendente e reversibile con la sospensione del trattamento. Tuttavia è importante che il medico conosca gli effetti delle varie classi di farmaci sulla salivazione, in modo da evitare l'insorgenza di xerostomia o ridurne l'entità mediante un'appropriata scelta dei farmaci e dei dosaggi. Secondo recenti classificazioni, i farmaci xerogenici appartengono a 42 categorie e 56 sottocategorie, per un totale di oltre 400 farmaci comunemente utilizzati. (Scully, 2003)

Antimuscarinici	Alcaloidi Naturali	Atropina, Iosciamina, Scopolamina
	Derivati Semisintetici	Omatropina
	Composti Sintetici	Anisotropina, Ipratropio, Glicopirrolato, Isopropamide, Mepenzolato, Pirenzepina, Propan-telina, Ossibutinina, Diciclovina
Antistaminici	Etalolamine, Difenidramina, Idrossizina	
Antidepressivi	Imipramina, Clomipramina, Amitriptilina, Nortriptilina, Doxepina, Maprotilina, Paroxetinasertralina, Trazodone, Fluoxetina	
Antipsicotici		
Antimaniacali	Sali Di Litio	
Antiparkinson	Benzotropina, Biperidene, Prociclidina, Triesifenidile, Amantidina, Seleginina	
Neurolettici	Fenotiazine, Butirrofenoni, Tioxanteni, Loxapina, Molindone, Clozapina	
Beta-Bloccanti		
Ace-Inibitori		
Aritmici	Amiodarone, Chinidina, Diltiazemprocainamide	
Antipertensivi	Alfa-Metildopa, Clonidinacaptopril, Enalapril	
Anoressizzanti	Fenfluramina, Fentermina, Mazindolo	
Antidiarroici	Loperamide	
Antinfiammatori	Diflunisal, Ibuprofene	
Diuretici		
Retinoidi		
Antineoplastici		

TABELLA III: *Categorie di farmaci che possono indurre xerostomia.*

Ai dosaggi normalmente indicati, la maggior parte dei farmaci xerogenici non sono però in grado di danneggiare le strutture e le fini caratteristiche isto-cito-morfologiche delle ghiandole salivari. Solitamente una variazione dei dosaggi può influire negativamente o positivamente i volumi ed i flussi salivari e spesso, quando il trattamento viene interrotto, il sintomo può più o meno velocemente regredire e progressivamente scomparire.

I meccanismi farmaco-indotti in grado di provocare iposcialie sono numerosi e si rifanno ai vari sistemi neuro-endocrini e biochimici di regolazione e formazione dei fluidi salivari. Tra i farmaci che causano comunemente xerostomia troviamo così in primo luogo i farmaci ad azione antimuscarinica e comunque tutte quelle molecole che hanno una componente d'azione anticolinergica. Oltre quindi ai farmaci parasimpaticolitici, possono essere inclusi in questa categoria gli antistaminici, gli antidepressivi, gli antipsicotici, i farmaci anti-parkinsoniani e alcuni antiaritmici. Si trovano anche composti, come gli anoressizzanti, alcuni antipertensivi o particolari simpaticomimetici, che influenzano a livello del sistema nervoso centrale o in periferia l'attività del simpatico.

I farmaci antimuscarinici comprendono gli alcaloidi naturali come l'atropina, la iosciamina e la scopolamina, derivati semisintetici come l'omatropina e composti sintetici tra cui l'anisotropina, l'ipratropio, il glicopirrolato, l'isopropamide, il mepenzolato, la pirenzepina e la propantelina. I recettori delle ghiandole salivari sono particolarmente sensibili all'azione inibitoria di tali composti e la xerostomia è frequentissima. La dicitolmina e l'ossibutinina agiscono soprattutto come rilascianti non selettivi della muscolatura liscia viscerale, soprattutto vescicale, agendo su recettori M3. L'attività antimuscarinica compare precocemente alle dosi terapeutiche. La pirenzepina, che è un antagonista selettivo dei recettori M1, riduce la secrezione acida gastrica ma non è in grado di influenzare la secrezione salivare.

Meritano attenzione le terapie con antidepressivi, dove la xerostomia è estremamente frequente. Lo si osserva specialmente negli anziani, in seguito a trattamenti con i classici derivati tricyclici come l'imipramina, la clomipramina, l'amitriptilina, la nortriptilina e doxepina e la categoria dei tetracyclici non selettivi come maprotilina. L'iposalivazione è da attribuirsi alla loro spiccata attività anticolinergica. L'effetto xerostomico è meno frequente con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina che hanno una minore componente anticolinergica. Sono da ricordare la paroxetina, la sertralina, il trazodone e la fluoxetina. Sebbene la clomipramina si comporti in vitro come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, in

vivo la sua azione non è così selettiva a causa della formazione del suo metabolita demetilato che inibisce la ricaptazione della noradrenalina. La clomipramina provoca quindi xerostomia anche nell'84% dei casi.

Altra categoria di farmaci ad azione sulle funzioni neuro-psicosensoriali, sono gli ansiolitici ed i sedativi. Xerostomia è stata segnalata per varie benzodiazepine, tra cui il triazolam e l'idrossizina. Inoltre, tra i farmaci antimaniacali come i sali di litio inducono xerostomia in circa il 20-50% dei pazienti ed è da mettere anche in relazione alla poliuria indotta dallo ione.

Tra i farmaci anti-parkinsoniani, le amine terziarie parasimpaticolitiche, come la bengtropina, il biperidene, la prociclidina, il triesifenidile hanno una significativa capacità di causare xerostomia, secondaria alla loro spiccata attività antimuscarinica. Anche i neurolettici tipici come le fenotiazine, i butirrofenoni, i tioxanteni, la loxapina, il molindone provocano xerostomia in virtù della loro attività anticolinergica ed il rischio di questo effetto è aumentato dalla concomitante somministrazione di farmaci anti-parkinsoniani anticolinergici, somministrati per combattere le reazioni extra-piramidali.

La clozapina è un neurolettico atipico, che ha una relativamente bassa affinità per i recettori dopaminergici. La sua attività sembra coinvolgere anche i sistemi dei neurotrasmettitori serotoninergici, colinergici e adrenergici. È un potente agente antimuscarinico. Sebbene la clozapina possa provocare anche una fastidiosa xerostomia, essa causa più comunemente una iper-salivazione paradossa in un terzo dei pazienti. L'ipersialia è particolarmente problematica durante il sonno a causa della ridotta deglutizione, provocando apnee notturne, soffocamenti e documentate polmoniti ab ingestis. (Szabadi and Teverson, 1999)

Anoressizzanti e stimolanti del sistema nervoso centrale come l'anfetamina e composti correlati come l'ecstasy, la fenfluramina, la fenmetrazina, la fentermina, il mazindolo, provocano tutti frequentemente xerostomia per l'elevato tono delle mono-ammine nel sistema nervoso centrale. (Milosevic et al. 1999)

Gli antistaminici anti-H1 di prima generazione come le etanolamine, la difenidramina, l'idrossizina, e le fenotiazine provocano xerostomia poiché dotati di attività anticolinergica. L'ipo-salivazione non si verifica con gli antistaminici anti-H1 di seconda generazione come l'astemizolo, la loratadina e la terfenadina, in quanto privi di significativa attività anticolinergica.

Tra gli antipertensivi, sono soprattutto quelli ad azione centrale come l'alfa-metildopa, la clonidina per l'azione agonistica per i recettori adrenergici α_2 . In particolare, in periferia la stimolazione di recettori α_2 pre-sinaptici eterotropici provoca un'inibizione della trasmissione colinergica. Inoltre, xerostomie e digeusia sono state riscontrate per diversi inibitori dell'enzima di conversione come il captopril, enalapril, lisinopril.

Tra gli antiaritmici sono soprattutto l'amiodarone, il diltiazem, la chinidina, la disopiramide e la procainamide a provocare secchezza delle fauci, in quanto dotati di attività anticolinergica.

Gli antidiarroici, ed in particolare il difenossilato e la loperamide, provocano la sindrome della bocca secca e questo effetto viene aggravato dalla associazione con i parasimpaticolitici.

Inoltre, la xerostomia è stata segnalata per le molecole antinfiammatorie come il diflunisal, l'ibuprofene, il fenoprofene, il naprossene ed il piroxicam. Durante la terapia con fenilbutazone, si possono verificare aumenti del volume delle ghiandole salivari e casi di sialoadenite, con variazioni delle concentrazioni sieriche di amilasi.

Esistono altri meccanismi di induzione della xerostomia. Per esempio casi di squilibrio elettrolitico con disidratazione da diuretici o dai sali di litio. Inoltre iposcialie sono state documentate per altri diuretici risparmiatori di potassio o no che agiscono a livello dei tubuli renali, come le tiazidi, la furosemide, lo spironolattone il triamterene e il mannitolo (Smith and Burtner, 1994).

I pazienti con ipo-salivazione vera, riferiscono una sensazione di secchezza alle fauci generalmente diffusa che si aggrava nei movimenti funzionali. Avremo difficoltà all'articolazione delle parole ed il paziente, durante la fonazione, tenderà ad avere un linguaggio poco fluente ed accompagnato da continue pause, tentativi di compensazioni funzionali ed oggettive interferenze dei tessuti molli con le chiostre dentarie. Succede questo anche durante i movimenti masticatori, dove il cibo rimane adeso agli elementi dentari e sulle superfici mucose. Inoltre i pazienti sono costretti a continue assunzioni di liquidi per diluire il bolo alimentare e per aiutarsi nella deglutizione. Durante le pause funzionali, i pazienti avvertono una costante secchezza alle mucose, la lingua tende ad aderire alla volta palatina e le superfici interne delle labbra e delle mucose geniene aderiscono alle porzioni vestibolari degli elementi dentari. La xerostomia è accompagnata spesso da una sensazione di bruciore diffuso e da alterazioni della percezione dei gusti. (Spielman, 1990)

Ben documentati in letteratura sono gli effetti devastanti dell'iposalivazione nei confronti dei tessuti duri dentari. A questo riguardo, si assiste ad un vero e proprio disfacimento dell'architettura del dente con demineralizzazioni smaltive e fenomeni di rammollimento e sfaldamenti dentinali. (Stayton et al., 2003) Questo fenomeno è da ricondurre alla disidratazione delle superfici dentarie, da una scarsa clearance salivare, ad una alterazione del pH ed a un secondario disordine locale del metabolismo di elettroliti salivari come il calcio ed i fosfati. Riscontriamo però che il deterioramento veloce e progressivo degli elementi dentari è correlabile a deficit selettivi di alcune componenti proteiche salivari, come le proteine ricche di prolina, l'istatina e la staterina ed (Goobes et al., 2006)

Parallelamente, i pazienti con iposialia cronica risultano estremamente suscettibili allo sviluppo di lesioni gengivo-parodontali. A questo proposito le cause sono da rintracciare sia su deficit oggettivi di auto detersione e di idratazione locale, sia per il parallela distruzione delle corone dentarie ma, soprattutto, per carenza qualitativa dei componenti salivari deputati all'omeostasi, al controllo ed alle difese dirette della flora microbica orale. L'azione singola e combinata di più componenti come lisozima, lattoferrina, lattoperossidasi, le IgA secretorie e le proteine ricche di prolina, garantiscono la salute orale ed un equilibrio tra flora microbica stanziale relativamente patogena e flora microbica francamente patogena. Si hanno perdite precoci dell'attacco epiteliale parodontale, iperemie gengivali, aumento dei fluidi crevicolari, precoce formazione di tasche parodontali e con evidenti mobilità dentarie. La malattia parodontale si complica con una maggior tendenza al sanguinamento gengivo-parodontale ed a un accumulo di concrezioni di tartaro. (Figura 5)



FIGURA 5: *Compromissioni gengivo-parodontali in paziente con sindrome di Sjogren.*

Altre componenti del cavo orale, suscettibili di sofferenze, sono i tessuti di rivestimento mucosi. Una carenza di secrezione mucine e della componente acquosa comporta una disidratazione progressiva delle mucose orali ed una mancata lubrificazione con un inevitabile aumento dei fenomeni micro-traumatici locali. Questi comportano frequenti stress superficiali delle mucose, con insorgenza di atrofie epiteliali e a frequenti erosioni superficiali. In genere all'esame obiettivo locale, le mucose perdono la loro naturale lucentezza ed appaiono opache, iperemiche ed alla palpazione si avverte una maggior aderenza alle superfici del guanto dell'operatore. La scarsa saliva presente appare densa con una viscosità aumentata, a testimonianza di scarso contenuto acquoso. Il dorso linguale si presenta asciutto ed appare frequentemente una ipertrofia delle papille filiformi con l'aspetto di una lingua bianca villosa. Con il passare del tempo, le atrofie e le erosioni mucose possono evolvere in lesioni che coinvolgono la componente sotto-epiteliale. Nelle zone maggiormente esposte a traumatismi, è comune osservare micro-ulcerazioni e fessurazioni, dolenti alla palpazione e complicate da infezioni opportunistiche locali. Le zone erose appaiono intensamente eritematose e facilmente sanguinanti. Le zone ulcerate, con scarsa tendenza alla guarigione spontanea ed ai trattamenti, si presentano comunemente con un fondo di colorito giallo o grigio, circondate da un orlo necrotico e da tessuto intensamente eritematoso. (Figura 6)



FIGURA 6: *Ulcerazione al terzo posteriore della mucosa geniena per micro-traumatismo dentario.*

La mancanza dei fluidi orali comporta opportunismi microbici che si traducono in infezioni cronicizzanti a carico delle mucose orali. Sono da citare le forme di candidosi acuta e cronica. Le forme acute sono rappresentate da candidosi pseudo-membranose acute e spesso recidivanti. Le pseudo-membrane appaiono diffuse al cavo orale e, per mancanza di auto-detersione dei fluidi, sono spesso addensate nelle regioni dei fornici, nelle porzioni distali del pavimento orale e negli spazi retro-molari. Nelle forme cronicizzanti, sono comuni le stomatiti candidosiche eritematose delle regioni edentule mandibolari e soprattutto del palato duro e molle. (Figura 7) Queste lesioni sono tipiche nei portatori di protesi rimovibili. In queste forme si osservano mucose estremamente eritematose che disegnano il contorno delle protesi, con superfici vellutate e talvolta erose. (Baker et al., 2006)



FIGURA 7: *Candidosi eritematosa cronica in portatore di protesi rimovibile.*

Per quanto riguarda i deficit qualitativi delle funzioni salivari, le problematiche appaiono al mondo scientifico assai complesse e spesso controverse. La verità è che le fini composizioni dei fluidi salivari, le loro possibili interazioni tra le varie sub-unità molecolari, i rapporti che essi hanno con la micro-flora residente, sono ancora poco conosciuti ed non del tutto chiariti. (Aguirre et al., 1993)

Una alterazione qualitativa dei fluidi orali non dovrebbe necessariamente compromettere la soggettività locale dei pazienti e, in condizioni di salivazione basale e stimolata, i volumi e flussi

salivari potrebbero essere definibili nella norma. Tuttavia il termine qualitativo indica una possibile alterazione di una sola o più categorie dei singoli componenti salivari. Ecco allora che noi possiamo, identificando le varie componenti salivari con i relativi metabolismi locali ed analizzando le varie funzioni salivari, interpretare alcune condizioni morbose tipiche del cavo orale e delle unità dento-parodontali che hanno avuto delle risposte eziopatogenetiche non sempre soddisfacenti. Si fa riferimento ai processi favorenti locali alla malattia parodontale, considerando che nella popolazione vi è una effettiva e diversificata tendenza a maturare condizioni infiammatorie croniche e cronico-degenerative. Questa diversità si esprime nella popolazione con pazienti in cui i processi flogistici sono facilmente recidivanti e presentano rapida progressione alle complicanze osseo-alveolari. Parimenti, vi sono soggetti con scarsa cura ed igiene orale, con modesta tendenza all'accumulo di placca dentaria, di concrezioni di tartaro e di flogosi gengivali. Questo vale anche per coloro che presentano tessuti duri dentari di diversa consistenza e con altrettanto diversa tendenza alla decalcificazione ed ai processi cariosi primitivi e secondari. Ovviamente tutto questo va identificato e visto in un'ottica che non esclude le numerose teorie eziopatogenetiche della carie dentaria e delle patologie parodontali, comprendenti fattori microbici locali, genetico-razziali, ambientali e sistemici. (Bolscher et al., 1995) Tuttavia, il fluido salivare è a contatto con queste strutture per tutta l'esistenza dell'individuo ed anch'esso potrebbe influenzare significativamente l'evolversi o meno delle patologie gengivo-dentarie. Possiamo ancora dire che differenti tipologie di individui e differenti caratteristiche dei corredi genetici, porterebbero ad espressioni diversificate di alcune componenti strutturali e molecolari dei secreti salivari. (Amerongen and Veerman, 2002) Il discorso può essere allargato nei confronti di patologie a carico delle mucose di rivestimento orale. Sono da considerare per esempio le reazioni di ipersensibilità del I° e del IV° tipo nei confronti di varie molecole che entrano a contatto con le mucose. Sono da citare le reazioni lichenoidi a metalli che fanno parte della struttura di protesi dentarie fisse e mobili, reazioni avverse a resine acriliche ed a amalgami dentari. Le modulazioni immunitarie, più o meno selettive da parte di molecole e di enzimi salivari come il lisozima, la lattoferrina e la lattoperossidasi, la presenza di immunoglobuline secretorie e di glico-proteine specializzate, potrebbero suggerire una diversificata reattività immuno-locale nella popolazione esposta. Sempre nell'ambito di affezioni a matrice immunitaria locale, possiamo citare processi patologici mucomembranosi di ancora non ben chiarita eziologia, come la stomatite aftosa ricorrente ed i processi immuno-reattivi a carico delle mucose come il lichen orale. Allargando ulteriormente gli scenari eziopatogenetici, sarebbero

da considerare anche le infezioni acute, croniche e recidivanti delle mucose orali. La già citata candidosi orale appare frequentemente in individui particolarmente predisposti, i quali però non presentano fattori di rischio locali e sistemici e risultano negative le evidenze anamnestiche, cliniche e di laboratorio. Una stessa considerazione varrebbe per le infezioni orali da HSV-1 (Välilä et al., 2002).

DIAGNOSI

Le considerazioni diagnostiche in soggetti con disturbi delle secrezioni salivari dovranno seguire, come del resto avviene in tutti i settori della clinica e della semiologia, un ordine dettato dalla attenta analisi dei dati anamnestici ed una serie di valutazioni fisiche e strumentali applicando i criteri di diagnostica differenziale.

All'anamnesi, il paziente con ridotti volumi e flussi salivari lamenta sostanzialmente xerostomia e questa rappresenta la motivazione principale che porta il paziente all'osservazione del clinico. Questa può essere interpretata in base all'epoca dell'insorgenza, a fattori promuoventi l'inizio della sintomatologia, alle variazioni di intensità nel tempo e nell'arco della giornata. Importante è valutare il grado delle compromissioni funzionali riferite. Inoltre i pazienti riferiscono una sintomatologia direttamente correlata come disfagia, disgeusia, disestesie, bruciori, alitosi, disartria, disfonia, afonie transitorie e difficoltà ai movimenti masticatori. (Spielman, 1998) Sono frequenti rilievi anamnestici di algie di origine dento-parodontali ed infiniti iter terapeutici da parte degli odontoiatri con scarso successo. Nei soggetti con disturbi della personalità e di tipo ansiogeno-depressivi, viene spesso enfatizzata la xerostomia e la sintomatologia correlata. Abitudine comune di questi soggetti è la loro continua auto-osservazione delle caratteristiche della loro saliva. All'esame anamnestico sono significative notizie riguardanti età, sesso, patologie sistemiche e terapie farmacologiche in corso.

All'esame obiettivo locale, il paziente con iposcialia presenta mucose secche, con gradi variabili di disidratazione e di iperemia attiva. Altre caratteristiche, già descritte nel testo come atrofie, erosioni ed ulcerazioni, possono essere parallelamente accompagnate con patologie opportunistiche locali. Caratteristica comune è che l'operatore si accorge di una aderenza dello strumentario come specchietto endoorale, divaricatori ed abbassalingua alle mucose. L'istmo delle fauci appare iperemico, ipotrofico con un letto vascolare

sottomucoso ben evidente. Il dorso linguale con ipertrofia delle papille filiformi e papille fungiformi eritematose. Le condizioni linguali descritte confermano quadri di lingua bianca e nigra villosa. I fornicati orali e le pliche mucose appaiono ricoperte nel fondo da materiale sedimentato di origine mucoso-salivare per scarsa clearance salivare e ridotta secrezione da parte delle ghiandole salivari minori. (Figura 8) Sono frequenti forme di cheiliti desquamative accompagnate da ragadi, singole e multiple, delle commessure o nell'ambito delle varie porzioni del prolabio. Tuttavia, risultano indicative di ipo-salivazione vera la presenza di processi cariosi multipli, tipicamente presenti nella porzione del colletto dentario, elementi dentari gravemente compromessi e segni di sofferenze dei tessuti gengivo-parodontali.



FIGURA 8: *Diffuse erosioni alla mucosa labiale superiore per mancanza di lubrificazione locale.*

Alla palpazione delle ghiandole salivari, dopo una attenta valutazione delle dimensioni e consistenze, si effettua una graduale spremitura manuale con movimenti diretti verso i dotti escretori maggiori. In presenza di ipo-salivazione, si può osservare la fuoriuscita di una ridotta quantità di saliva.

Le tappe successive comprendono una serie di indagini strumentali e di laboratorio che hanno il compito di confermare effettivamente una

ridotta salivazione e di indagare la causa o le molteplici implicazioni locali e sistemiche che portano ad un sintomo, la xerostomia e a segni clinici di effettiva ipo-salivazione.

Lo studio dei volumi salivari, sia basali che quelli stimolati, si esegue attraverso la sialometria. Questa presenta poca attendibilità per le oggettive difficoltà di raccolta e le innumerevoli interferenze di tipo endogeno ed esogeno. Tuttavia può essere considerata un esame che fornisce valori indicativi, e non assoluti, dei volumi salivari prodotti in una determinata unità di tempo. Si riconoscono alcune metodiche:

- la tecnica dell'espettorazione (Spitting method), dove il soggetto è invitato a raccogliere la propria saliva in bocca e successivamente riversarla in un apposito recipiente graduato;
- la tecnica della suzione (Suction method), dove il fluido salivare viene rimosso dalla bocca con micro-aspiratori, siringhe o pipette;
- la tecnica del drenaggio (Draining method), dove il paziente inclina il capo verso il basso, a bocca semi-aperta, lasciando fuoriuscire la saliva e raccogliendola in un contenitore predisposto;
- la tecnica ponderale (Swab method) dove, attraverso l'utilizzo di tamponi di cotone, garze assorbenti, microspugne, si valuta nelle unità di tempo sia la quantità del materiale inbevuto di saliva sia il peso; queste metodiche identificate come test Saxon, possono essere considerate un analogo diagnostico al test di Schirmer.

Ulteriori indagini comprendono una serie di presidi di laboratorio, a testimonianza di una possibile eziologia sistemica e per soddisfare tutti i criteri di diagnostica differenziale. Si prendono in considerazione gli esami ematochimici e sierologici, l'esame microbiologico orale, un eventuale esame citologico delle cellule orali esfolianti. Questo vale soprattutto per patologie multi-sistemiche come la sindrome di Sjogren. La diagnosi di sindrome di Sjögren si basa su rilievi e criteri clinici funzionali, e soprattutto strumentali. (Tabella IV) Essa viene confermata dal riscontro di positività e di titoli significativi di auto-anticorpi sierici. Tra gli autoanticorpi va ricercato fattore reumatoide, gli AMA (anticorpi anti mitocondrio), ma soprattutto gli ANA (anticorpi anti nucleari) e gli ENA (anticorpi contro gli antigeni nucleari estraibili). Tra questi ultimi assume carattere diagnostico la presenza di anticorpi anti- Ro/SSA e gli anti La/SSB. Inoltre risulta importante l'esecuzione di una biopsia delle ghiandole salivari accessorie del labbro inferiore per un'analisi isto-morfologica, secondo i criteri di Chisholm e Mason, dell'entità dell'infiltrato linfocitario peri-duttale ed peri-acinare. Nella sindrome di Sjögren si evidenzia una sialoadenite cronica con infiltrati linfociti di tipo T CD4+. Tali cellule si caratterizzano per l'incapacità

ad andare incontro ad apoptosi. La presenza di anticorpi contro i recettori muscarinici M3 può contribuire a determinare la ridotta salivazione.

<p>Criteria diagnostici nella sindrome di sjogren*</p>	<p>I. Sintomi oculari</p>	<p>Risposta positiva ad almeno uno dei seguenti quesiti: 1) Secchezza e fastidio oculare quotidiani e persistenti per un periodo superiore a tre mesi 2) Sensazione ricorrente di sabbia e corpo estraneo 3) Utilizzo di lacrime artificiali più di tre volte al giorno</p>
	<p>II. Sintomi orali</p>	<p>Risposta positiva ad almeno uno dei seguenti quesiti: 1) Sensazione di secchezza orale quotidiana per un periodo superiore a tre mesi 2) Tumefazioni parotidiche ricorrenti e persistenti 3) Utilizzo di liquido per l'ingestione di cibi secchi</p>
	<p>III. Segni oculari</p>	<p>Positività ad almeno uno dei seguenti test: 1) Test di shirmer 2) Test al rosa bengala</p>
	<p>IV. Esame istopatologico</p>	<p>Biopsia delle ghiandole salivari minori: focus score > 1 Il focus score è dato dal numero di foci osservato in 4 mm.2 Di tessuto ghiandolare; Per focus si intende un agglomerato di almeno 50 cellule mononucleate attorno al dotto centrolobulare)</p>
	<p>V. Ghiandole salivari</p>	<p>Interessamento delle ghiandole salivari documentato dalla positività di almeno uno dei seguenti test: 1) Scintigrafia delle ghiandole salivari 2) Scialografia delle parotidi 3) Misura del flusso salivare (non stimolato) (< 1.5 MI in 15 minuti)</p>
	<p>VI. Autoanticorpi</p>	<p>Presenza di almeno una delle seguenti specificità: 1) Anticorpi anti-ro (ssa) o la (ssb) 2) Anticorpi antinucleari (ana) 3) Fattore reumatoide</p>

TABELLA IV: *Criteria diagnostici nella sindrome di Sjogren. (Vitali et al., 2002)*

Sono inoltre da considerare le metodiche strumentali come l'ecografia semplice e 3D delle ghiandole salivari e delle regioni limitrofe, tecniche radiologiche convenzionali, la scialografia, le TC e le scialo-TC, la RM e la scialo-RM e la scintigrafia.

TRATTAMENTO DELLA XEROSTOMIA

Considerando i vasti panorami eziopatogenetici, le terapie sistemiche e locali riguardanti le ipo-salivazioni vere si basano almeno su due presupposti fondamentali: aumentare i volumi dei fluidi salivari e prevenire le possibili e frequenti complicanze locali. Le terapie farmacologiche sistemiche hanno l'obiettivo di aumentare la funzionalità residua dei parenchimi ghiandolari e curare l'eventuale patologia organica, causa primitiva della stessa iposcialia. Le terapie locali rappresentano rimedi di prima scelta nei casi di ipo-salivazioni modeste, senza apparenti complicazioni ai parenchimi secernenti, come presidi preventivi e come terapie di supporto in quadri clinici gravi e sintomatici. È importante considerare l'iposcialia indotta da farmaci dove i pazienti possono, nella maggior parte dei casi, essere gestiti con successo sostituendo, per quando è possibile, le molecole xerogeniche incriminate con altri composti che hanno gli stessi effetti terapeutici ma che non riducono la funzione salivare. (Gupta et al., 2006)

Nei casi di xerostomia in cui i parenchimi ghiandolari appaiono compromessi e altrettanto compromesse sono le funzioni secretorie (iposcialie post-radianti e da sindrome di Sjögren), si potrà ricorrere a farmaci sialagoghi del tipo degli agonisti dei recettori muscarinici. Il composto più utilizzato in questo senso è la pilocarpina cloridrato, alla dose di 5 mg, da assumere da tre a quattro volte al giorno. La pilocarpina, che veniva usata prevalentemente per uso topico per il trattamento del glaucoma, presenta una funzione parasimpaticomimetica ed è in grado di stimolare le secrezioni delle ghiandole esocrine, la contrazione della muscolatura liscia e la motilità gastrointestinale. Viene rapidamente assorbita nel primo tratto gastrointestinale ed il picco di concentrazione ematica si osserva dopo circa un'ora dall'assunzione. Viene metabolizzata nel fegato ed eliminata dall'emuntorio renale. Gli effetti collaterali sono frequentemente riferiti ed i più importanti sono rappresentati da sudorazione, cefalea, nausea e vomito, dolori addominali e contrazioni vescicali. (Nusai and Rubinow, 1999) Oltre alla pilocarpina sono disponibili altri agonisti come la civemilina a dosaggi giornalieri di 5-30 mg, ed altri farmaci ancora in via

di sperimentazione. Effetti stimolanti il parasimpatico sono stati individuati nell'anelolo tritone, un composto che si pensa agisca sui recettori muscarinici aumentandone l'espressione o la sensibilità agli agonisti colinergici. (Hamada et al., 1999) Nella sindrome di Sjogren, primitiva e secondaria ad altre forme di collagenopatie, le terapie tendono ad essere indirizzate anche nel contrastare i disturbi immunitari sistemici. Farmaci come l'interferon α in grado di aumentare il flusso salivare a riposo e stimolato nei pazienti con sindrome di Sjögren, i corticosteroidi in presenza di connettiviti, l'idrossiclorochina, l'azatioprina, la ciclosporina ed il metotrexate.

Spesso i presidi terapeutici sistemici non soddisfano pienamente nella loro efficacia. E' pertanto necessario affiancare prodotti ad azione topica come fluidificanti salivari, collutori e sostituti salivari a base di lisozima e gel idratanti. Questi prodotti, utilizzati più volte al giorno per lunghi periodi, possono essere particolarmente utili nei casi di xerostomie riferite con una modesta riduzione delle secrezioni orali.

Infine rappresentano fondamentali i presidi preventivi, utili a migliorare le soggettività dei pazienti con ipo-salivazione e per evitare le frequenti complicanze locali. Sono da considerare le complicanze inerenti i tessuti gengivo-dentari e quelle relative ai tessuti di rivestimento. Il problema dell'aumentata cario-recettività può essere affrontato affidandosi alle terapie di odontoiatri attenti e sensibili alla problematica e mediante interventi ripetuti di fluoro-profilassi professionale e domiciliare. Particolare attenzione viene posta alle terapie parodontali sopra- e sotto-gengivali e, soprattutto all'igiene orale quotidiana, con l'utilizzo di paste dentifrice contenenti enzimi salivari, fluoro e sostanze non particolarmente aggressive ed in grado di modificare l'ecosistema microbico locale. E' da sconsigliare l'uso di ogni medicamento non necessario o di abitudini voluttuarie, come fumo di tabacco, alcol, caffè, che sono xerogeniche e possono peggiorare la situazione. (Atkinson et al., 2005)

La prevenzione delle frequenti infezioni fungine può essere effettuata con semplici sciacqui con sostanze alcalinizzanti come il bicarbonato di sodio e con l'applicazione di farmaci antifungini ad azione topica, come il miconazolo in gel e la nistatina. In presenza di micosi cronicizzanti e sintomatiche, sono indicati cicli di antifungini sistemici a base di itraconazolo o di fluconazolo.

Specialmente nei soggetti anziani, è indispensabile un'adeguata idratazione e comunque un buon effetto sintomatico può essere dato da frequenti sorsi di liquidi, in primo luogo acqua. Si consiglia ai pazienti di usare umidificatori dell'ambiente, particolarmente

durante la notte per l'idratazione delle prime vie aeree. Così pure nei portatori di protesi totali e parziali rimovibili, è consigliata vivamente una pulizia accurata delle protesi resinose ed è da prescrivere le varie paste adesive indicate per protesi non stabili.

Le problematiche clinico-terapeutiche relative alle ipo-salivazioni, investono necessariamente più fronti e più discipline mediche e chirurgiche. Infatti, i numerosi quadri morbosi correlabili a patologie di carattere sistemico e locale e gli altrettanto variabili meccanismi eziopatogenetici impongono approcci diagnostici e clinici di carattere multidisciplinare. Ruoli diversificati ma necessariamente coordinati di vari specialisti come l'odontoiatra, lo stomatologo ed il clinico medico potranno migliorare le condizioni orali e la qualità della vita nei pazienti con xerostomia. Esistono tuttavia dei limiti interpretativi di molte disfunzioni salivari, dovuti principalmente alla ancora scarsa conoscenza dei vari componenti salivari e dei loro più fini meccanismi di interazione.

ODONTES s.r.l. • Via Don Luigi Sturzo, 6 • Pero • Milano

Rassegna trimestrale di Odontoiatria
Finito di stampare: Aprile 2017

ANNO I • N. 1 • APRILE • MAGGIO • GIUGNO 2017
progetto grafico: as-ps.it

BIBLIOGRAFIA

1. Turner R.J., Sugiyama H. (2005) Understanding salivary fluid and protein secretion. *Oral Disease* 8:3-11.
2. Haackel R., Hanecke P. (1993) The application of saliva, sweat and tear fluid for diagnostic purposes. *Ann Biol Clin.* 50:903-910.
3. Humphrey S.P., Williamson R.T. (2001) A review of saliva: normal composition, flow and function. *J Prosthet Dent.* 85:162-169.
4. Melvin J.E., Yule D., Shuttleworth T., Begenisich T. (2005) Regulation of fluid and electrolyte secretion in salivary gland acinar cells. *Annu Rev Physiol.* 67:445-69.
5. Proctor G.B., Carpenter G.H. (2007) Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical.* 133:3-18.
6. Bobyock E., Chernick W.S. (1989) Vasoactive intestinal peptide interacts with alpha-adrenergic-P mediated, cholinergic-P-mediated, and substance-P-mediated responses in rat parotid and submandibular glands. *Journal of Dental Research* 68 (11): 1489-1494.
7. Anderson L.C., Garrett J.R. (1998). Neural regulation of blood flow in the rat submandibular gland. *European Journal of Morphology.* 36:213-218.
8. Dawes C. (2005) The unstimulated salivary flow rate after prolonged gum chewing. *Arch Oral Biol.* 50:561-3.
9. Lamkin M.S., Oppenheim F.G. (1993) Structural features of salivary function. *Crit Rev Oral Biol Med.* 4(3-4):251-9.
10. Castle D., Castle A. (1998) Intracellular transport and secretion of salivary proteins. *Crit Rev Oral Biol Med.* 9(1):4-22.
11. Lac G. (2001) Saliva assay in clinical and research biology. *Pathol. Biol* 49:660-7.
12. Schenkels L.C., Veerman E.C., Nieuw Amerongen A.V. (1995) Biochemical composition of human saliva in relation to other mucosal fluids. *Crit Rev Oral Biol Med.* 6(2):161-75.
13. Tabak L.A. (1990) Structure and function of human salivary mucins. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1(4):229-34.
14. Iontcheva I., Oppenheim F.G., Troxler R.F. (1997) Human salivary mucin MG1 selectively forms heterotypic complexes with amylase, proline-rich proteins, statherin, and histatins. *J Dent Res.* 76(3):734-43.
15. Llana-Puy C. (2006) The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 11(5):449-55.
16. Dale B.A., Tao R., Kimball J.R., Jurevic R.J. (2006) Oral antimicrobial peptides and biological control of caries. *BMC Oral Health.* 15:6 Suppl 1:S13.

17. Kang JG, Kim SH, Ahn TY. (2006) Bacterial diversity in the human saliva from different ages. *J Microbiol.* 44(5):572-6.
18. Ogasawara A., Komaki N., Akai H., Hori K., Watanabe H., Watanabe T., Mikami T., Matsumoto T. (2007) Hyphal formation of *Candida albicans* is inhibited by salivary mucin. *Biol Pharm Bull.* 30(2):284-6.
19. Brandtzaeg P. (1971) Human secretory immunoglobulins. Concentration of parotid IgA and other secretory proteins in relation to the rate of flow and duration of secretory stimulus. *Arch Oral Biol* 16:1295-310.
20. Levine MJ. (1993) Salivary macromolecules. A structure/function synopsis. *Ann N Y Acad Sci.* 694:11-6.
21. Scully C., Felix D.H. (2005) Oral medicine update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation. *Br Dent J.* 199:423-7.
22. Ettinger R.L. (1996) Xerostomia: a symptom which acts like a disease. *Age ageing.* 25: 409-412.
23. Dawes C. (1987) Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J. Dent. Res.* 66:648-653.
24. Persson R.E., Isutzu K.T., Truelove E.L., et al. (1991) Differences in salivary flow rates in elderly subjects using xerostomatic medications. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 77:42-46.
25. Locker D. (1993) Subjective reports of oral dryness in an older adult population. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 21:390-397.
26. Streckfus C.F., Baur U., Brown L.J. et al. (1998) Effects of estrogen status and aging on salivary flow rates in healthy caucasian women. *Gerodontology* 44: 32-39.
27. Bergdahl M., Bergdahl J., Johansson I. (1997) Depressive symptoms in individuals with idiopathic subjective dry mouth. *J. Oral Pathol. Med.* 26: 448-450.
28. Mirowski GW, Hilton JF, Greenspan D. et al. (1998) Association of cutaneous and oral diseases in HIV-infected men. *Oral Dis.* 4: 16-21.
29. Field E.A., Longman L.P., Bucknall R. et al. (1997) The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 35:96-103.
30. Kho S.L., Lee S.W., Chung S.C. et al. (1999) Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 88: 316-329.
31. Meurman, JH, Collin HL, Niskanen L. et al (1998) Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects. The role of the autonomic nervous system. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 86:69-76.

32. Bagheri H., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M. et al. (1999) A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharm.* 22, 213-215.
33. Dawson L.A., Anzai Y., Marsh L.H. et al. (1999) Patterns of locoregional recurrence following intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45 (3) (suppl): 150.
34. Ship G.A., Hu K. (2004) Radiotherapy-induced salivary dysfunction. *Seminars Oncol.* 31(6 Suppl 18):29-36.
35. Scully C. (2003) Drug effect on salivary gland: dry mouth. *Oral Disease* 9:165-176.
36. Szabadi E., Tavernor S. (1999) Hypo- and hyper-salivation induced by psychoactive drugs. Incidence, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 11, 449-466.
37. Milosevic A, Agrawal N, Redfearn PJ, et al. (1999) The occurrence of toothwear in users of Ecstasy. *Community Dent. Oral* 27: 283-287.
38. Smith R.G., Burtner A.P. (1994) Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Spec. Care Dentist* 14:96-102.
39. Spielman A.I. (1990) Interaction of saliva and taste. *J Dent Res.* 69:838-43.
40. Stayton P.S., Drobny G.P., Shaw W.J. et al. (2003) Molecular recognition at the protein-hydroxyapatite interface. *Crit Rev Oral Biol Med* 14(5):370-376.
41. Goobes R., Goobes G., Campbell C.T. et al. (2006) Thermodynamics of Statherin Adsorption onto Hydroxyapatite. *Biochemistry.* 45, 5576-5586.
42. Baker S.R., Pankhurst C.L., Robinson P.G., (2006) Utility of two oral health-related quality-of-life measures in patients with xerostomia. *Community Dent Oral Epidemiol.* 34(5):351-62.
43. Aguirre A., Testa-Weintraub L.A., Banderas J.A. et al. (1993) Sialochemistry: a diagnostic tool? *Crit Rev Oral Biol Med.* 4:343-50.
44. Bolscher J., Veerman E., Van Nieuw Amerongen A. et al. (1995) Distinct populations of high-M(r) mucins secreted by different human salivary glands discriminated by density-gradient electrophoresis. *Biochem J.* 309 (Pt 3):801-6.
45. Amerongen A.V.N., Veerman E.C.I. (2002) Saliva the defender of the oral cavity. *Oral Diseases* 8:12-22.
46. Välimaal H., Waris M., Hukkanen V. et al. (2002) Salivary Defense Factors in Herpes Simplex Virus Infection. *J Dent Res* 81(6):416-421.
47. Spielman A.I. (1998) Chemosensory function and dysfunction. *Crit Rev Oral Biol Med* 9:267-91.

48. Vitali C et al. (2002) Classification criteria for Sjogren syndrome: a revised version of European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 61:554.
49. Gupta A., Epstein J.B., Sroussi H. (2006) Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc.* 72(9):841-6.
50. Nusai S., Rubinow A. (1999) The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjögren's syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 28:360-367.
51. Hamada T., Nakane T., Kimura T., Arisawa K., Yoneda K., Yamamoto T., Osaki T. (1999) Treatment of xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: a clinical trial. *Am. J. Med. Sci.* 318:164-151.
52. Atkinson J.C., Grisius M., Massey W. (2005) Salivary hypofunction and xerostomia: Diagnosis and treatment. *Dent Clin N Am* 49:309-26.

XXXI

Congresso Italiano di Stomatologia



FIRENZE 24-29 SETTEMBRE 1956

