



MEDICINA ORALE

Xerostomia: dall'eziologia al trattamento

*Xerostomia: from etiology to treatment*S. Decani^{a,*}, E. Baruzzi^b, I. Marziali^c, M. Tarozzi^a^a Consulente medico, Unità Operativa Odontostomatologia II, Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano^b Medico frequentatore, Unità Operativa Odontostomatologia II, Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano^c Specializzanda in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli Studi di Milano

Ricevuto il

17 gennaio 2012

Accettato il

24 maggio 2012

Disponibile online

17 luglio 2012

*Autore di riferimento:

Sem Decani

sem.decani@hotmail.it

Riassunto

Obiettivi. Xerostomia e ipofunzione delle ghiandole salivari sono condizioni con un'elevata prevalenza nella popolazione generale. Lo scopo della presente monografia è quello di descrivere tali disordini e il loro trattamento, sottolineandone l'associazione con le molteplici patologie che possono essere alla base della loro eziopatogenesi. **Materiali e metodi.** Le principali banche dati internazionali (PubMed ed Embase) sono state consultate per ricercare articoli sull'argomento. **Risultati e conclusioni.** La xerostomia e l'ipofunzione delle ghiandole salivari sono due condizioni con le quali l'odontoiatra deve confrontarsi quotidianamente e che spesso vengono tra loro confuse. L'anatomo-fisiologia delle ghiandole salivari, i metodi di quantificazione del flusso salivare, le possibili patologie che sono all'origine della xerostomia e dell'iposcialia, le probabili conseguenze di queste ultime a livello dell'apparato stomatognatico e le potenziali opzioni terapeutiche sono dati indispensabili per il clinico al fine di riuscire a gestire i pazienti affetti da tali disordini.

Parole chiave:

- Disfunzione salivare
- Flusso salivare
- Ipofunzione delle ghiandole salivari
- Manifestazioni orali
- Xerostomia

Abstract

Objectives. Xerostomia and salivary glands hypofunction are conditions with high prevalence in general population. The aim of this monograph is to describe these disorders and their treatment, emphasizing the link with associated systemic diseases. **Materials and methods.** The main international databases (PubMed and Embase) were searched to retrieve relevant articles. **Results and conclusions.** Xerostomia and salivary glands hypofunction are two conditions which the dentist must face every day and that are often confused with each other. It is really important for the management of these patients the knowledge of anatomical and physiological bases of the salivary glands, methods of salivary flow quantification, systemic diseases and oral manifestations associated, and potential therapeutic options.

Key words:

- Salivary dysfunction
- Salivary flow
- Salivary glands hypofunction
- Oral manifestations
- Xerostomia

1. Introduzione

La saliva svolge un ruolo fondamentale nell'omeostasi orale esercitando un'azione protettiva nei confronti di miceti e batteri, trasportando nutrienti ed enzimi digestivi, lubrificando le mucose orali, permettendo lo svolgimento di importanti funzioni quali la

masticazione, la deglutizione e la fonazione, oltre a possedere un'importante azione remineralizzante [1].

La saliva ha un pH leggermente acido (6,7-7,4 in relazione alla concentrazione di bicarbonato) [2] ed è principalmente composta da acqua (95-99,4%), nonché da sali minerali, elettroliti (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , H_3PO_4^- , HPO_4^- , F^-), ormoni,

enzimi, immunoglobuline e citochine [3]. A essa vengono attribuite importanti funzioni fisiologiche dovute alle proteine e alle glicoproteine presenti. Attualmente non si conosce ancora il ruolo specifico di tutte le componenti salivari, ma è noto il coinvolgimento di alcune nei processi digestivi, nell'attività antibatterica, nell'inibizione dell'adesione microbica e nel mantenimento del bilancio osmotico (tab. I).

Le principali attività anticariogeniche della saliva consistono nella diluizione, nella rimozione degli zuccheri assunti con la dieta e nella capacità di tamponare gli acidi prodotti dalla placca. Inoltre, gli ioni calcio e fosfato possono ripristinare quelli persi durante i processi di demineralizzazione [2].

La saliva è prodotta dalle ghiandole salivari maggiori (parotide, sottomandibolare e sottolinguale) e da centinaia di ghiandole salivari minori. Le prime sono organi pari e simmetrici a secrezione di tipo esocrino. Tra queste, le parotidi contengono solamente cellule sierose e contribuiscono per circa il 25% alla produzione totale della saliva in condizioni basali. Le sottomandibolari contengono approssimativamente lo stesso numero di cellule mucose e sierose e forniscono il 65-70% della saliva totale, mentre le sottolinguali sono formate principalmente da cellule mucose e contribuiscono solo per il 5% all'ammontare della saliva totale.

Il meccanismo di produzione della saliva può essere suddiviso in due fasi.

- La prima fase avviene a livello delle cellule acinari, che sono permeabili all'acqua, secernenti sali (principalmente cloruro di sodio) e considerate l'unico sito di produzione della componente fluida nell'ambito delle ghiandole salivari. Il "fluido primario" così prodotto è isotonico rispetto al plasma. Le cellule acinari secernono, inoltre, circa l'85% della componente proteica salivare.

- La seconda fase avviene durante il passaggio del fluido primario attraverso il sistema duttale, dove la saliva perde parte dei suoi sali poiché le cellule duttali, relativamente impermeabili all'acqua, provvedono principalmente al riassorbimento del cloruro di sodio formando saliva ipotonica [4,5].

Il flusso salivare è controllato dal sistema nervoso autonomo. Lo stimolo nervoso parasimpatico si intensifica durante l'ingestione del cibo, conducendo a un aumento di produzione da parte delle cellule acinari sierose deputate alla produzione della componente acquosa della saliva. In condizione di stimolazione, infatti, la parotide incrementa notevolmente la propria attività arrivando a produrre più del 50% della saliva totale. L'innervazione parasimpatica è fornita alla parotide dal nervo glossofaringeo, che raggiunge la ghiandola attraverso il ganglio otico e alle ghiandole sottomandibolari e sottolinguali dal nervo faciale attraverso il ganglio sottomandibolare. Al contrario, le cellule acinari mucose vengono stimulate dal sistema simpatico che invia fasci nervosi da T1-T3, inducendo un aumento della componente proteica [3].

Il neurotrasmettitore utilizzato dalle sinapsi gangliari sia del sistema parasimpatico sia di quello simpatico è l'acetilcolina, che interagisce con la terminazione postsinaptica attraverso i recettori nicotinici. A differenza del sistema parasimpatico – dove il neurotrasmettitore rilasciato dalla fibra afferente alle cellule della ghiandola è sempre l'acetilcolina che, a questo livello, si lega con i recettori muscarinici situati sulle cellule acinari – le terminazioni postgangliari simpatiche si avvalgono principalmente della noradrenalina, stimolando gli adrenorecettori di tipo α_1 e β_2 .

Mentre le ghiandole salivari maggiori producono saliva a pieno regime solo durante la stimolazione, le ghiandole salivari minori lavorano in modo continuativo durante l'intera giornata.

Tabella I Componenti salivari e funzioni a esse associate

Funzione	Componenti
Lubrificazione delle mucose	Mucina, glicoproteine, acqua
Riparazione delle mucose	Fattore di crescita epidermico, elettroliti, mucina
Formazione e spostamento del bolo alimentare	Mucina, acqua
Processi digestivi iniziali	Amilasi, lipasi, proteasi, nucleasi, mucina, acqua
Antimicrobica	Immunoglobuline, lisozima, istatine, lattoperossidasi, lattoferrina, mucina
Rimineralizzazione	Staterina, proteine ricche in prolina, calcio, fosfato, anioni
Tampone	Bicarbonato, istatine, ioni fosfato
Mediazione gustativa	Acqua, gustina

Le ghiandole salivari minori sono dotate di una struttura meno complessa rispetto alle maggiori. Il loro numero è compreso tra 600 e 1.000 nei diversi soggetti e sono distribuite a livello della mucosa labiale, buccale, palatale e linguale. Queste strutture possiedono una minore o assente innervazione simpatica, mentre la loro principale via di stimolazione è di derivazione parasimpatica. A eccezione delle ghiandole linguali di von Ebner, che secernono saliva a componente sierosa, le ghiandole salivari minori sono prevalentemente a produzione mucosa [6].

Per il clinico è importante conoscere e saper distinguere due differenti condizioni che hanno impatto sulla salute orale e che, spesso, vengono confuse in letteratura: l'ipofunzione delle ghiandole salivari e la xerostomia. Proprio a causa dell'uso improprio di questi due termini nella letteratura scientifica, non è stato possibile verificare la correttezza del loro utilizzo in alcuni degli studi revisionati nella presente monografia. Non si è potuto valutare, inoltre, se i sintomi presi in considerazione e i miglioramenti connessi ai diversi approcci terapeutici fossero o non fossero correlati a segni oggettivi.

- L'ipofunzione delle ghiandole salivari consiste in una notevole riduzione del flusso salivare, sia basale sia stimolato, oltre che in un'alterazione della composizione chimica della saliva stessa.
- La xerostomia è invece definita come una sensazione soggettiva di bocca asciutta, accompagnata o meno da segni di iposalivazione [1].

L'ammontare della produzione media di saliva in un soggetto adulto è di circa 1 L/die, seppur con ampie fluttuazioni, sia in positivo sia in negativo, fino al 50% del valore totale, dovute, per esempio, all'assunzione di cibo e allo stato psicologico del soggetto [7]. Con un intervallo di variabilità piuttosto ampio, si ritiene entro i range di normalità un flusso salivare basale compreso fra 0,25 e 0,5 mL/min [8,9], che può arrivare fino a 0,1 mL/min nelle ore notturne. Il flusso salivare stimolato è solitamente compreso tra 1 e 3 mL/min [8,10].

È possibile porre diagnosi di iposalivazione basandosi sulla rilevazione del flusso salivare, nonostante non vi sia ancora un consenso unanime da parte degli autori su quali valori utilizzare come soglia. Vengono definiti valori patologici quelli inferiori ai range sopra riportati, considerando iposalivazione valori di flusso salivare non stimolato < 0,1-0,2 mL/min e valori di flusso stimolato < 0,5-0,7 mL/min [1,7-17] (tab. II).

La prevalenza della xerostomia, che può essere associata a segni oggettivi di ipofunzione delle ghiandole salivari, è compresa tra lo 0,9% e il 64,8% [14]. L'incidenza aumenta dal 6% a 50 anni al 15% a 65 anni [18]. Secondo altri studi, considerando solo la popolazione geriatrica, il dato di prevalenza si attesta su valori compresi fra il 29% e il 57% [19].

Gli autori dichiarano che lo studio presentato è stato realizzato in accordo con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di

Tabella II Valori fisiologici e in condizioni di iposalivazione del flusso salivare basale e stimolato

	Flusso salivare basale		Flusso stimolato	
	Valori fisiologici (mL/min)	Iposalivazione (mL/min)	Valori fisiologici (mL/min)	Iposalivazione (mL/min)
Edgar, 1992 [8]	0,1-0,5		1,5-3	
Sreebny et al., 1997 [10]	0,3-0,4	< 0,1	1-2	< 0,5
Bergdahl et al., 2000 [11]		< 0,1		
Nederfors, 2000 [17]	> 0,25	< 0,1	> 1	< 0,7
Guggenheimer et al., 2003 [7]		< 0,12-0,16		
Fenoll-Palomares et al., 2004 [12]		< 0,16		
de Almeida del Vigna et al., 2009 [13]	0,25-0,35	< 0,1	1-3	< 0,7
Navazesh et al., 2009 [14]		< 0,1		< 0,7
Hopcraft et al., 2010 [1]		< 0,1-0,2		< 0,7
Jensen et al., 2010 [15]		≤ 0,1		≤ 0,5
Visvanathan et al., 2010 [16]		< 0,1		< 0,7
Wiener et al., 2010 [9]	0,3-0,4	< 0,1		

Helsinki, e che il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti prima del loro arruolamento allo studio.

2.eziopatogenesi

Molti fattori possono contribuire a un'alterazione dei valori fisiologici del flusso salivare basale o stimolato e della composizione stessa della saliva, fra cui cause patologiche (malattie autoimmunitarie e degenerative, infezioni virali), iatrogene (farmaci e terapie oncologiche), psicologiche (ansia, depressione, periodi di stress), traumi, processi infiammatori e infettivi a livello della ghiandole salivari, abitudini voluttuarie e utilizzo di sostanze xerogeniche (tab. III).

2.1. Cause patologiche

2.1.1. Sindrome di Sjögren

La sindrome di Sjögren, o sindrome secca, è una malattia infiammatoria cronica su base autoimmunitaria caratterizzata principalmente da un'infiltrazione linfocitaria focale delle ghiandole esocrine. Colpisce prevalentemente le ghiandole salivari e lacrimali, ma numerose altre manifestazioni sistemiche sono di comune riscontro, in particolar modo a livello tiroideo, polmonare, epatico e renale [20].

Questa sindrome può presentarsi in forma primaria o secondaria, anche se non tutti gli autori sono concordi nel considerarle due entità nosologiche distinte [21]. La sindrome primaria si manifesta con xerostomia e xeroftalmia, mentre la secondaria insorge nell'ambito di una patologia autoimmune già definita, come l'artrite reumatoide o il lupus eritematoso sistemico (LES). La sensazione di "bocca secca" viene riportata in un'elevata percentuale di pazienti, compresa tra il 75,2% e il 95% a seconda degli studi [22,23].

La sindrome di Sjögren è più frequente nelle donne, con un rapporto F:M = 9:1, e la sua prevalenza nella popolazione generale si attesta tra l'1% e il 3%, con un picco attorno ai 50 anni [24-26].

La diagnosi di tale malattia può risultare estremamente complessa, data la vasta gamma dei segni e sintomi associati, la loro scarsa specificità e la loro differente insorgenza temporale nei diversi pazienti [24]. Si rende quindi indispensabile un accurato iter diagnostico basato sulla comparazione di segni, sintomi,

Tabella III Patologie e condizioni frequentemente associate a xerostomia e ipofunzione delle ghiandole salivari

Cause patologiche	Sindrome di Sjögren
	Connettiviti (LES, artrite reumatoide, sclerodermia)
	Infezioni virali (HIV, HCV, HTLV, CMV, EBV)
	Diabete (mellito e insipido)
	Sarcoidosi
	Amiloidosi
	Fibrosi cistica
	Cirrosi biliare primitiva
	Morbo di Parkinson
	Artrite giovanile idiopatica
	Disordini alimentari
	Aplasia
	Sindrome della tripla A
	Morbo di Wilson
Altre (tiroiditi autoimmuni, pancreatiti croniche, morbo celiaco, sindrome di Down, morbo di Wilson, Alzheimer, talassemia major, distrofia miotonica, malattia di Wegener, emocromatosi, malattia di Gaucher, sindrome di Papillon-Lefèvre, sindrome di Prader-Willi, insufficienza renale)	
Cause iatrogene	Farmaci
	Terapie oncologiche
	GVHD
Cause psicologiche	Ansia, depressione, stress
Altre	Traumi
	Processi infiammatori/infettivi
	Abitudini voluttuarie (alcolismo, tabagismo)
	Uso di sostanze xerogeniche
	Carenze nutrizionali
	Disidratazione (ridotto apporto di acqua; eccessiva perdita di liquidi dovuta a febbre, ustioni, sudorazione; emorragie; vomito, diarrea)

Legenda: LES = lupus eritematoso sistemico; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; HCV = virus dell'epatite C; HTLV = virus dei linfociti T dell'uomo; CMV = citomegalovirus; EBV = virus di Epstein-Barr; GVHD = graft-versus-host disease.

Tabella IV Criteri diagnostici stabiliti dall'American-European Consensus Group nel 2002 per la diagnosi di sindrome di Sjögren

- Per porre diagnosi di sindrome di Sjögren primaria devono essere soddisfatti 4 criteri su 6 con positività del criterio IV o del criterio VI (oppure 3 su 4 criteri obiettivi: III, IV, V, VI)
- Per porre diagnosi di sindrome di Sjögren secondaria, in aggiunta a una concomitante sindrome autoimmune, sono necessarie la presenza di almeno un criterio fra I e II e la positività di almeno due criteri tra il III, il IV e il V

Criterio I Sintomi oculari	<ul style="list-style-type: none"> • Secchezza oculare quotidiana da più di 3 mesi • Sensazione di sabbia negli occhi • Uso di lacrime artificiali
Criterio II Sintomi orali	<ul style="list-style-type: none"> • Bocca secca da più di 3 mesi • Tumefazione delle ghiandole salivari nell'adulto • Necessità di bere per deglutire cibi asciutti
Criterio III Segni oculari	<ul style="list-style-type: none"> • Test di Schirmer: < 5 mm/5 min • Test al rosa bengala o altri coloranti
Criterio IV Caratteristiche istopatologiche	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrazione linfocitaria focale: focus score $\geq 1/\text{mm}^2$ di tessuto ghiandolare (focus=numero di infiltrati focali composti da oltre 50 linfociti)
Criterio V Interessamento delle ghiandole salivari	<ul style="list-style-type: none"> • Flusso salivare basale $\leq 1,5 \text{ mL}/15 \text{ min}$ • Scintigrafia delle ghiandole salivari • Scialografia parotidea
Criterio VI Autoanticorpi	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpi anti-Ro (SSa) • Anticorpi anti-La (SSb)

Fonte: Vitali C, et al. Ann Rheum Dis 2002;61(6):554-8.

esami strumentali e di laboratorio. I criteri diagnostici attualmente accettati sono quelli stabiliti nel 2002 dall'American-European Consensus Group [27], che prendono in considerazione sintomi oculari e orali, segni oculari, caratteristiche istopatologiche, coinvolgimento delle ghiandole salivari e profilo autoimmune (tab. IV). Vengono ritenuti criteri di esclusione per la diagnosi pregressi trattamenti radianti del distretto testa-collo, infezione da virus dell'epatite C (HCV), positività al virus dell'immunodeficienza umana (HIV), preesistente linfoma, sarcoidosi, graft-versus-host disease (GVHD) e assunzione di farmaci anticolinergici.

Per porre diagnosi di sindrome di Sjögren primaria devono essere soddisfatti:

- 4 criteri su 6 con positività del criterio IV o del criterio VI;
- 3 su 4 criteri obiettivi (III, IV, V, VI).

Per formulare diagnosi di sindrome di Sjögren secondaria, in aggiunta a una concomitante sindrome autoimmune, si rendono necessarie la presenza di almeno un criterio fra I e II e la positività di almeno due criteri fra il III, IV e V.

Clinicamente le labbra di questi pazienti appaiono asciutte e screpolate, la lingua risulta eritematosa, lobulata e fissurata.

Spesso si osservano tumefazioni bilaterali della parotide, caratterizzate da cicliche e frequenti ricorrenze alternate a periodi di remissione. L'insorgenza di linfomi non-Hodgkin rappresenta la complicanza più grave e temibile legata a questa patologia, dato che i soggetti affetti da sindrome di Sjögren mostrano un rischio specifico aumentato di 44 volte rispetto alla popolazione generale [28].

Gli aspetti istopatologici della sindrome comprendono la presenza di un infiltrato linfocitario localizzato attorno ai dotti ghiandolari e costituito principalmente da cellule T (CD4+), ma anche da cellule B (approssimativamente il 20% dell'infiltrato) e plasmacellule, che può estendersi fino a coinvolgere l'epitelio acinare, con conseguente acutizzazione delle disfunzioni e possibili ingrossamenti delle ghiandole salivari [24,26].

Si possono osservare modificazioni nella composizione e nel profilo proteico salivare: i livelli di lattoferrina, microglobulina-2 e lisozima risultano aumentati, mentre si riducono i valori dell'amilasi e dell'anidrasi carbonica [26].

Per la sindrome di Sjögren secondaria a disordini autoimmuni è riportata una prevalenza compresa fra il 27% e il 66,7% [29].

Vengono inclusi in questo gruppo patologie quali il LES, l'artrite reumatoide e la sclerodermia.

2.1.2. Lupus eritematoso sistemico

Il LES comporta un'ampia varietà di sintomi che coinvolgono i distretti cutaneo, muscolo-scheletrico, ematologico e sierologico. Il decorso della malattia prevede ricorrenti infiammazioni acute e croniche, alternate a periodi di remissione. Le donne, soprattutto nella fascia d'età compresa fra i 30 e i 40 anni, sono più colpite rispetto agli uomini. La prevalenza della patologia è di 20-150 casi/100.000 [30].

La patogenesi del LES consiste nella formazione di immunocomplessi solubili (ipersensibilità di tipo III), composti prevalentemente da immunoglobuline IgG e IgM, a livello renale, polmonare e articolare. Il danno tessutale diretto è mediato dalle piastrine e dai neutrofilii.

Lesioni tipiche a carico del cavo orale comprendono gengivite desquamativa, erosioni mucose e, soprattutto negli stadi avanzati di malattia, secchezza orale, oculare e cutanea [31].

Lo studio del profilo autoimmunitario è di fondamentale importanza per la diagnosi di LES. È stata osservata l'esistenza di una stretta associazione fra la presenza delle diverse classi di autoanticorpi e l'aspetto clinico della patologia: anticorpi anti-RNP sono associati alla presenza del fenomeno di Raynaud, anti-SSa e anti-SSb a quella di sindrome secca e gli antiribosomiali alla presenza di sintomi ematologici [32].

La prevalenza della xerostomia in pazienti affetti da LES è compresa fra l'8 e il 30% nei diversi studi [29,33]; non è stata tuttavia riscontrata associazione fra la sensazione di secchezza orale e un'effettiva iposalivazione [33].

2.1.3. Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è un disordine sistemico autoimmune, caratterizzato da iperplasia sinoviale e infiammazione cronica [34], che si accompagna spesso a diverse manifestazioni extrarticolari. La prevalenza nella popolazione adulta è stimata fra lo 0,2 e l'1%; le donne risultano tre volte più colpite rispetto agli uomini. L'eziopatogenesi di questa malattia è multifattoriale e particolarmente complessa e sembrano coinvolte predisposizioni ereditarie, agenti infettivi e difetti del sistema immunitario [35].

L'associazione fra tale patologia e la sindrome di Sjögren è stata dibattuta sin dalla sua scoperta e attualmente non sono ancora

state chiarite né la frequenza né l'esistenza di quest'associazione [34]. I diversi studi pubblicati affermano che la prevalenza della sindrome secca nei pazienti con artrite reumatoide oscilla fra il 25% e il 65% [33,36].

La riduzione del flusso salivare e le modificazioni nella composizione della saliva sembrerebbero dovute all'infiltrazione linfocitaria ghiandolare [37], anche se non tutti gli studi condotti sull'argomento hanno rivelato una stretta associazione fra xerostomia e iposalivazione nei pazienti affetti da artrite reumatoide [35].

2.1.4. Sclerodermia

La sclerodermia è la manifestazione iniziale di una malattia degenerativa, la sclerosi progressiva sistemica, così denominata da Goetz nel 1945. L'insorgenza della patologia è più frequente nelle donne (F:M = 4:1), con un picco di incidenza fra i 30 e i 50 anni; la prevalenza negli Stati Uniti è di 400 affetti su 1 milione. La sclerodermia coinvolge numerosi organi e tessuti, quali la cute, il tratto gastrointestinale, l'apparato respiratorio, renale, cardiovascolare e genitourinario. La patogenesi comporta un'anomala ed eccessiva deposizione di collagene di tipo I e III, a causa dell'iperattivazione dei fibroblasti nei vari distretti. Le manifestazioni orali comprendono alterazioni delle ghiandole salivari con segni e sintomi di iposalivazione, a causa della fibrosi progressiva attorno ai capillari, ai dotti escretori e agli acini delle ghiandole salivari [31].

Uno studio condotto nel 2006 da Wangkaew et al. [29] riporta un dato di prevalenza della xerostomia nei pazienti affetti da sclerodermia pari al 16%.

2.1.5. HIV

La malattia delle ghiandole salivari associata a HIV (HIV-SGD), intesa come sindrome secca e ingrossamento delle ghiandole salivari, è stata documentata in letteratura a partire dal 1992 [38]. La prevalenza della xerostomia e dell'ipofunzione ghiandolare è stata riportata in una percentuale variabile di soggetti sieropositivi, compresa tra il 2 e il 10% [39].

Fra il 1995 e il 1996 è stato condotto uno studio multicentrico in 6 città statunitensi, arruolando 581 donne sieropositive e 152 donne sieronegative. La xerostomia è stata indagata mediante la somministrazione di un questionario; l'ipofunzione delle ghiandole salivari è invece stata saggiata mediante l'ispezione visiva, la palpazione e la registrazione delle quantità di flusso salivare

basale e stimolato prodotto in 5 min. Un'ipofunzione delle ghiandole salivari veniva definita a seguito della rilevazione di un flusso basale < 0,1 mL/min e/o di un flusso stimolato < 0,7 mL/min [39]. La condizione di sieropositività è stata identificata come fattore di rischio sia per la xerostomia sia per l'ipofunzionalità ghiandolare; anche l'assunzione di terapie antiretrovirali si è rivelata essere un fattore di rischio associato, benché il meccanismo mediante il quale il trattamento induca effetti antiseccretori non è stato chiarito. La riduzione del flusso salivare stimolato nei pazienti HIV positivi è forse da riferire ai danni subiti dalla ghiandola parotide negli stadi avanzati di malattia. Anche la conta dei CD4 è stata associata all'ipofunzione ghiandolare; essa riflette la condizione del sistema immunitario e quindi l'entità dei danni indotti dall'HIV: al suo decrescere, aumenta l'incidenza dei problemi di iposalivazione [40]. Risultati dello stesso studio, aggiornati al 2008, riferiscono di una riduzione del flusso salivare stimolato in donne che assumono trattamento antiretrovirale HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy); non si riscontrano, invece, effetti evidenti sul flusso basale. Si osserva, inoltre, una riduzione del flusso salivare sia basale sia stimolato in pazienti che seguono regimi terapeutici comprendenti un inibitore della proteasi [14]. Questo dato risulta in accordo con quanto riportato nel 2001 da Scully et al. [41], che individuarono un rischio di sviluppare xerostomia pari al 7% nei pazienti in terapia con gli inibitori della proteasi. Anche gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa possono causare xerostomia come effetto collaterale: la didanosina, in particolare, comporta sensazione di bocca secca in più di un terzo dei pazienti che la assumono [41].

Uno studio del 2009 [42] ha valutato l'obiettivo riduzione del flusso salivare in un gruppo di 100 soggetti affetti da HIV, comparando i dati con un gruppo di soggetti sieronegativi: nel 50% dei pazienti è stata rilevata una grave riduzione del flusso salivare e solo nel 24% il flusso salivare risultava nei range quantitativi di normalità. Nel gruppo controllo tali valori si sono attestati, rispettivamente, al 18% e al 50%.

Le alterazioni qualitative del flusso salivare sono state invece analizzate in uno studio del 2003 [38] in cui, prelevando campioni salivari da 139 soggetti sieropositivi e confrontandoli con campioni prelevati da 50 soggetti sieronegativi, si è osservata un'oggettiva riduzione degli elettroliti delle proteine antimicrobiche e antifungine e delle sostanze con potere antiossidante.

La prevalenza della xerostomia risulta aumentata in soggetti che hanno assunto la terapia antiretrovirale in modo discontinuativo

(18,7%) o che hanno modificato lo schema terapeutico (18,4%) rispetto a pazienti che hanno assunto la terapia in modo continuativo (13,1%) [43].

2.1.6. HCV

L'infezione da HCV, oltre ai classici danni epatici virus-indotti, può essere associata a un ampio spettro di manifestazioni extraepatiche [44], che interessano circa il 70-74% dei pazienti; fra i tessuti coinvolti vi sono anche le ghiandole salivari [45].

Uno studio francese condotto nel 1992 da Haddad et al., riportato da de Mattos Camargo Grossmann et al. [46], documentò per la prima volta l'associazione tra i disordini delle ghiandole salivari e l'infezione da HCV, descrivendo una prevalenza di sialoadeniti del 57% nei pazienti con infezione da HCV e suggerendo un possibile meccanismo autoimmunitario alla base dell'infiltrazione linfocitaria delle ghiandole salivari.

Queste sialoadeniti presentano un quadro istopatologico similare a quello della sindrome di Sjögren, dalla quale differiscono per la disposizione dell'infiltrato linfocitario, evidente a livello pericapillare anziché periduttale, per la mancata distruzione dei dotti delle ghiandole salivari e per l'assenza di autoanticorpi specifici, anti-Ro (SSa) e anti-La (SSb), e delle classiche manifestazioni sistemiche della sindrome di Sjögren [47,48].

Attualmente si ritiene che la xerostomia e l'ipofunzione delle ghiandole salivari siano complicanze abbastanza comuni nei soggetti affetti da epatite C cronica, con dati di prevalenza simili e compresi, rispettivamente, tra il 10% e il 35% e tra il 13% e il 33%, sebbene non sia scientificamente comprovata una forte associazione fra le due condizioni [49].

Numerosi studi mostrano come in più dell'80% dei pazienti affetti da HCV esistano alterazioni delle ghiandole salivari e lacrimali, che si presentano generalmente con segni istologici di sialoadeniti, sebbene spesso in assenza di oggettività di secchezza orale o oculare [50].

È ancora controverso il ruolo diretto/indiretto del virus nella xerostomia e nelle sialoadeniti riscontrate nei pazienti con epatite cronica [46].

2.1.7. Cirrosi biliare primitiva

La cirrosi biliare primitiva è una patologia epatica autoimmunitaria che, in circa il 70% dei casi, risulta essere associata ad altri disordini autoimmunitari, tra i quali la sindrome di Sjögren [51]. Più del 90% dei pazienti affetti da questa patologia esprime autoanticorpi anti-mitocondrio, presenti anche nella saliva.

L'interessamento epiteliale non si riscontra unicamente in sede biliare, ma anche a livello di altre ghiandole esocrine [52]. Secchezza oculare e orale sono frequenti nei pazienti affetti da cirrosi biliare primitiva e in oltre il 90% dei casi sono presenti segni di sialoadeniti [53].

2.1.8. Fibrosi cistica

La fibrosi cistica è una malattia genetica, causata dalla mutazione del gene CFTR (regolatore del trasporto transmembrana della fibrosi cistica), che codifica per l'omonima proteina. La proteina CFTR, in condizioni di normalità, funziona come canale per il passaggio di ioni (in particolare cloro), a livello delle cellule dell'epitelio respiratorio e dei dotti escretori delle ghiandole esocrine. L'alterata secrezione degli ioni cloro, con conseguente ritenzione di sodio e riassorbimento di acqua, conduce a un aumento di densità e viscosità del muco [54]. Anche la composizione salivare subisce modificazioni: molti studi concordano nell'evidenziare un aumentato quantitativo di calcio, fosfati, lipidi, fosfolipidi, glicolipidi, acido urico e delle proteine totali, in particolare nella saliva prodotta a livello della ghiandola sottomandibolare.

Nei pazienti affetti da fibrosi cistica la saliva contiene, inoltre, un'insolita forma del fattore di crescita epidermico e aumentati livelli di prostaglandine E2 [55]. Il flusso salivare stesso può risultare ridotto, causando sintomi di secchezza orale [54].

2.1.9. Diabete

Il diabete mellito è un disordine metabolico cronico che affligge circa 285 milioni di persone nel mondo, pari al 6,4% della popolazione globale. Sono stati individuati due tipi di diabete [56]. L'attuale classificazione eziologica ne identifica quattro tipi [57]:

- tipo 1, caratterizzato dalla distruzione delle cellule β pancreatiche, che generalmente porta a un deficit assoluto d'insulina;
- tipo 2, può variare da una predominante insulino-resistenza con deficit d'insulina relativo a un prevalente difetto secretorio con insulino-resistenza;
- altri tipi specifici, dovuti per esempio a difetti genetici nella funzionalità delle cellule β o nell'azione dell'insulina, disordini endocrini, patologie autoimmunitarie, infezioni, induzione da parte di farmaci o sostanze chimiche;
- diabete gestazionale.

I pazienti affetti da diabete sono più soggetti a xerostomia rispetto alle persone sane, ma non sempre questo si associa a

una diminuzione del flusso salivare. Alcuni studi hanno evidenziato una riduzione del flusso salivare sia basale sia stimolato nei pazienti con diabete di tipo 1 e 2 [58,59], mentre altri non hanno riscontrato differenze tra i pazienti diabetici e la popolazione sana.

Sebbene diversi studi abbiano dimostrato manifestazioni secondarie della patologia a livello del cavo orale, quali maggiore suscettibilità alle infezioni e ritardo nella guarigione delle ferite, gli effetti sulla componente salivare rimangono ancora poco chiari. È stata riscontrata anche una variazione nella composizione della saliva nei pazienti diabetici, in particolare un aumento del contenuto di proteine. Le alterazioni neurologiche e del microcircolo, caratteristiche del paziente diabetico, potrebbero essere responsabili della variazione del flusso e della composizione salivare [58].

La diminuzione della funzione delle ghiandole salivari nei pazienti diabetici potrebbe anche essere conseguenza dell'inadeguato controllo della patologia e, quindi, secondaria ai disturbi metabolici. Il diabete di tipo 2 può essere considerato un fattore di rischio per l'iposalivazione, a causa delle modificazioni strutturali indotte dalla patologia, quali atrofia acinare e infiltrazione adiposa [56].

Rimane ancora da dimostrare se la xerostomia e l'ipofunzione salivare siano una conseguenza diretta di tale patologia [60].

2.1.10. Sarcoidosi

La sarcoidosi è un disordine multisistemico dall'eziologia sconosciuta, caratterizzato dalla presenza di granulomi non caseosi. È una patologia che si presenta più comunemente tra la seconda e la quarta decade di vita, con prevalenza leggermente superiore nelle donne rispetto agli uomini. Un coinvolgimento salivare è spesso presente in questa condizione, ma solo nel 6% dei casi si rende manifesto con tumefazione delle ghiandole parotidi. L'interessamento delle parotidi, che nella maggior parte dei casi risulta essere bilaterale, può manifestarsi con dolore o essere asintomatico e generalmente comporta una diminuzione del flusso salivare a causa della sostituzione di parte del tessuto ghiandolare fisiologico con i granulomi tipici di tale condizione. Solo raramente il coinvolgimento parotideo risulta essere il primo segno della patologia [61]. L'associazione della tumefazione parotidea con febbre, uveite e paralisi, in genere transitoria, del nervo faciale è definita "sindrome di Heerfordt".

L'interessamento simultaneo delle ghiandole salivari e lacrimali, con conseguente xerostomia e xeroftalmia, può simulare i

sintomi della sindrome di Sjögren. La radiografia del torace, la ricerca di anticorpi anti-Ro e anti-La e la biopsia della ghiandola salivari minori sono in questo caso dirimenti [62].

La peculiarità istopatologica della sarcoidosi consiste in un granuloma compatto, rotondo o ovale, costituito da cellule epitelioidi disposte in senso radiale con nuclei pallidi. I linfociti presenti vengono osservati solitamente alla periferia del granuloma. Cellule giganti multinucleate sono di frequente riscontro tra le cellule epitelioidi, all'interno del granuloma sarcoideo, e spesso presentano inclusioni citoplasmatiche, come corpi asteroidi o corpi di Schaumann. È assente la caseificazione [63].

2.1.11. Amiloidosi

Con il termine amiloidosi ci si riferisce a un eterogeneo gruppo di disordini, dall'eziologia sconosciuta, associati alla deposizione extracellulare di una proteina amiloide fibrillare insolubile in diversi organi e tessuti [64]. La sua classificazione si basa sulla proteina fibrillare deposta. Dal punto di vista biochimico sono stati definiti due tipi principali di amiloide e numerose forme meno comuni:

- il primo tipo, AL, si riscontra nell'amiloidosi primitiva e in quella associata al mieloma multiplo;
- il secondo tipo, AA, nei pazienti con amiloidosi secondaria (o reattiva) [65].

La concomitante esistenza di amiloidosi AL e sindrome di Sjögren primaria è rara e in letteratura sono documentati soltanto pochi casi [66]. Secchezza oculare e secchezza orale possono essere sintomi riferiti da pazienti con anamnesi positiva per amiloidosi.

La biopsia delle ghiandole salivari minori è uno mezzo sicuro e altamente sensibile per la diagnosi di questa patologia [64,66]. Istopatologicamente si evidenziano depositi di sostanza amiloide attorno al dotto salivare e atrofia della ghiandola, in assenza di infiltrato linfocitario e segni di sialoadenite cronica, tipici della sindrome di Sjögren.

2.1.12. Morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson è un disordine comune, con una prevalenza stimata di 120 affetti/100.000. Difficoltà di masticazione e deglutizione si presentano già nei primi stadi di malattia in circa un terzo dei pazienti.

Un aspetto caratteristico del morbo di Parkinson è il fenomeno del "drooling", di cui è riportata una prevalenza

significativamente aumentata in questi pazienti rispetto alla popolazione generale [67]. Sebbene inizialmente il drooling venisse attribuito a un aumento della produzione salivare, studi recenti hanno dimostrato una riduzione del flusso salivare nei pazienti con Parkinson e una possibile associazione di tale effetto con l'assunzione di levodopa [68]. Uno studio del 2006 [69] conferma l'effettiva riduzione del flusso salivare in pazienti affetti da morbo di Parkinson e un'alterazione nella composizione della saliva, con aumento di elettroliti e amilasi, ma, in contrasto con quanto precedentemente riportato, un miglioramento dell'iposalivazione in seguito a trattamento con levodopa o carbidopa.

2.1.13. Artrite giovanile idiopatica

L'artrite giovanile idiopatica è la patologia reumatica più comune nei bambini, con una prevalenza di 1/1.000 e un'incidenza di un nuovo caso su 10.000 bambini/anno. I pazienti affetti da questa malattia mostrano una diminuzione del flusso salivare, sia basale sia stimolato, oltre a una variazione nella composizione della saliva stessa [70,71].

2.1.14. Virus dei linfociti T dell'uomo

Il virus dei linfociti T dell'uomo (HTLV) è un oncovirus appartenente alla famiglia dei *Retroviridae*. HTLV-1 è stato il primo retrovirus umano a essere identificato e venne isolato per la prima volta nel 1980. HTLV-1 è collegato a due differenti disordini: leucemia/linfomi a cellule T dell'adulto e mielopatia HTLV-associata/paraparesi spastica tropicale. Quest'ultima è una patologia immuno-mediata a lenta progressione del midollo spinale, associata all'infezione del retrovirus umano T-linfotropico (HTLV-1) e caratterizzata da debolezza spastica di entrambe le gambe.

Molti studi riportano la xerostomia come sintomo frequente nei pazienti affetti da tale patologia, cercando come spiegazione un'associazione dell'infezione virale con la sindrome di Sjögren o con condizioni simili [72,73]. I meccanismi alla base della sindrome secca HTLV-correlata differiscono, però, da quelli della sindrome di Sjögren, non rivelando alcuna alterazione di tipo immunologico [74].

2.1.15. Disordini alimentari

Problemi a carico del cavo orale, legati all'anoressia e alla bulimia nervosa, possono manifestarsi dopo circa 6 mesi

dall'inizio del comportamento alimentare scorretto (restrizioni caloriche, vomito). Le manifestazioni orali differiscono in base al disordine alimentare in questione. Tuttavia, xerostomia, ipofunzione delle ghiandole salivari, ingrossamento parotideo e atrofia delle mucose possono essere associati sia all'anoressia sia alla bulimia nervosa.

Altri possibili segni intraorali includono erosioni dentali, carie, malattia parodontale e lesioni a carico dei tessuti molli, quali cheiliti angolare, ulcerazioni, candidosi e glossiti causate dalle carenze nutrizionali o le tipiche lesioni a carico del palato molle e della faringe causate dai tentativi di vomito autoindotto [75].

2.1.16. Aplasia

L'agenesia delle ghiandole salivari maggiori è una condizione molto rara, la cui incidenza rimane attualmente sconosciuta [76]. È stata documentata per la prima volta da Gruber nel 1885 e da allora sono stati riportati in letteratura solo 43 casi [77]. Può interessare tutte le ghiandole salivari maggiori, essere parziale, totale o multipla e monolaterale o bilaterale [76]. L'aplasia può comparire come patologia singola o in associazione ad altre, quali la microsomia emifacciale, la sindrome di Treacher-Collins o altre anomalie facciali.

Il sintomo principale è la xerostomia, ciò nonostante i pazienti affetti da aplasia congenita lamentano generalmente scarsa sintomatologia rispetto ad altri soggetti con ipofunzione delle ghiandole salivari, proprio perché i segni e i sintomi sono presenti sin dalla nascita [77].

2.1.17. Altre patologie

Numerose altre condizioni possono essere associate a disfunzioni salivari: tiroiditi autoimmuni, diabete insipido, pancreatiti croniche, morbo celiaco, sindrome di Down, sindrome della tripla A, morbo di Wilson, talassemia major, distrofia miotonica, malattia di Wegener, emocromatosi, malattia di Gaucher, sindrome di Papillon-Lefèvre, sindrome di Prader-Willi, infezione da citomegalovirus e da virus di Epstein-Barr, insufficienza renale, carenze nutrizionali e disidratazione [10,14,60].

2.2. Cause iatrogene

2.2.1. Farmaci

La xerostomia è la reazione avversa legata all'assunzione di farmaci che più comunemente colpisce la cavità orale.

Costituisce, infatti, l'80% di tutte le reazioni avverse che coinvolgono il distretto oro-facciale, seguita da disgeusia (47,5%) e stomatiti (33,9%). È stato osservato come più di 600 farmaci siano associati a xerostomia, accompagnata o meno da ipofunzione delle ghiandole salivari [78].

La xerostomia è un sintomo comune nei soggetti anziani. Per molti anni la causa è stata attribuita a un declino naturale della funzione salivare, mentre recentemente si è osservato come la secchezza orale nell'anziano sia comunemente associata all'utilizzo di farmaci, che contribuiscono significativamente alla riduzione della produzione di saliva, sia interagendo con il sistema nervoso autonomo sia influenzando direttamente sulle cellule acinari. L'utilizzo di medicine, infatti, è l'indicatore migliore per stimare il rischio di secchezza orale, rispetto a parametri come l'età o il genere [79]. L'assunzione di più farmaci contemporaneamente predispone con maggiore frequenza allo sviluppo di xerostomia [7,16].

Nella maggior parte dei casi la xerostomia è un effetto indesiderato atteso, dose-dipendente e reversibile con la sospensione del trattamento, poiché ai dosaggi normalmente utilizzati la maggior parte dei farmaci non danneggia la struttura delle ghiandole. A conferma di ciò, una peculiarità dell'iposcialia farmaco-correlata è il mantenimento della normale risposta delle ghiandole salivari agli stimoli gustativi (per esempio, citrato al 2%). È stata inoltre osservata una relazione temporale tra l'inizio della terapia o l'aumento della dose e la sensazione di secchezza.

Numerosi meccanismi possono essere implicati nella genesi della xerostomia farmaco-indotta, ma il principale sembrerebbe essere quello anticolinergico [78]. I recettori muscarinici per l'acetilcolina sono classificati in cinque tipi diversi (M_1 - M_5); il recettore M_3 media la neurotrasmissione parasimpatica colinergica delle ghiandole salivari e lacrimali, mentre i rimanenti agiscono a livello di altri distretti (sistema nervoso autonomo, sistema nervoso centrale, stomaco, cuore, polmoni). La maggior parte dei farmaci anticolinergici o con azione simpaticomimetica non ha, tuttavia, selettività per i vari tipi recettoriali, pertanto coinvolge anche i recettori deputati al controllo della secrezione salivare nella propria azione.

A livello delle ghiandole salivari sono presenti, inoltre, numerosi altri recettori che rispondono a sostanze endogene, fra cui α_{1A} , β_1 , H_2 , il che suggerisce la possibile sensibilità di queste strutture a numerosi farmaci, per esempio agli agenti antagonisti di tali recettori [80].

Tabella V Principali classi farmacologiche associate a xerostomia e ipofunzione delle ghiandole salivari

Farmaci anticolinergici	Farmaci simpatico-mimetici	Altri farmaci
<ul style="list-style-type: none"> • Atropina e derivati • Antidepressivi triciclici • Antistaminici • Antipsicotici • Antagonisti dei recettori muscarinici per il trattamento della sindrome della vescica iperattiva • Antagonisti dei recettori alfa per il trattamento dell'iscuria • Diuretici 	<ul style="list-style-type: none"> • Antipertensivi (in particolare agonisti del recettore α_1, β-bloccanti e ACE-inibitori) • Antidepressivi (agonisti della serotonina) • Inibitori dell'appetito • Decongestionanti e farmaci per il raffreddore • Broncodilatatori 	<ul style="list-style-type: none"> • Miorilassanti • Oppioidi, benzodiazepine, ipnotici e sostanze di abuso • Antagonisti del recettore H_2 e inibitori di pompa protonica • Chemioterapici • Farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'HIV • Retinoidi

Altri meccanismi di induzione dell'iposcialia sono rappresentati dalla disidratazione indotta da diuretici e sali di litio.

Le categorie di farmaci che più frequentemente causano xerostomia sono gli antidepressivi triciclici, gli antipsicotici, le benzodiazepine, l'atropina, i β -bloccanti e gli antistaminici (tab. V).

Alcuni farmaci come idralazina, busulfano, chinidina solfato e tiabendazolo possono portare a una condizione simile alla sindrome di Sjögren primaria che però, a differenza della sindrome propriamente detta, può essere transitoria e non mostra un aumento dei marker ematici autoimmuni [81].

L'utilizzo di farmaci svolge un ruolo fondamentale nella riduzione del flusso salivare non stimolato, mentre fattori psicologici come ansia e stress possono contribuire ad aumentare la percezione di secchezza [78,80].

È importante che il medico conosca gli effetti indesiderati che le varie classi farmacologiche comportano a livello delle ghiandole salivari, in modo da evitare l'insorgenza di xerostomia o ridurne l'entità mediante un'appropriata scelta della molecola e del suo dosaggio.

2.2.2. Graft-versus-host disease

La GVHD è una complicanza che può insorgere a seguito del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche. Tale complicanza, mediata da linfociti T autoreattivi, insorge quando il sistema immunitario del donatore, riconoscendo come estranei ("non-self") i tessuti del ricevente, instaura una reazione immunitaria contro gli stessi.

Esistono una forma acuta e una forma cronica di GVHD, distinguibili tradizionalmente in relazione al momento della

manifestazione, anche se attualmente la classificazione si basa principalmente sulle manifestazioni cliniche e sulle figure istopatologiche [82].

Dati di letteratura suggeriscono un coinvolgimento orale dei pazienti che presentano GVHD cronica (cGVHD) compreso fra il 50 e l'83% [83].

In molti casi le lesioni orali della cGVHD possono costituire la prima o addirittura l'unica manifestazione di tale patologia. Le mucose orali risultano essere il tessuto maggiormente interessato (eritema, atrofia delle mucose e lesioni lichenoidi), seguito in ordine di prevalenza dalle ghiandole salivari [84]. Il coinvolgimento ghiandolare comporta la comparsa di secchezza orale, modificazioni nella composizione della saliva e alterazioni istopatologiche delle ghiandole salivari minori [82].

La xerostomia è stata riportata in circa il 50% dei pazienti affetti da cGVHD e sembrerebbe essere indotta da un'alterazione delle ghiandole salivari sostenuta da disfunzioni immunologiche. A questo livello possono infatti essere presenti infiltrati linfocitari simili a quelli riscontrati nella sindrome di Sjögren, dai quali differiscono per un numero inferiore di linfociti e per la mancata organizzazione degli stessi in foci [85]. Studi riguardanti il flusso salivare hanno evidenziato una riduzione di quello stimolato in circa il 45-60% dei pazienti; è stato inoltre riportato un cambiamento nella composizione della saliva con una significativa riduzione delle proteine salivari, incluse le IgA e i fattori antiossidanti [85].

Dal punto di vista istopatologico, le ghiandole salivari evidenziano un infiltrato linfocitario a livello periduttale, intralobulare o dei dotti escretori maggiori, con atrofia, fibrosi e distruzione degli acini [86].

2.2.3. Radioterapia

I tumori del distretto testa-collo possono essere trattati con la sola chirurgia o mediante l'associazione di quest'ultima con la radioterapia (RT) e/o la chemioterapia (CT).

Tra gli effetti collaterali di questi trattamenti, somministrati sia singolarmente sia in concomitanza secondo i diversi protocolli, vi è anche la riduzione del flusso salivare. Nel caso della RT la riduzione del flusso salivare è dovuta al danno diretto dei fasci ionizzanti sui tessuti ghiandolari, le cui cellule acinari tendono ad andare incontro ad apoptosi o necrosi esitando in fibrosi ghiandolare e atrofia dei lobuli. La letteratura scientifica dimostra che gli effetti della RT sulle ghiandole salivari possono essere definiti dose-dipendenti; in media, dosi di radiazioni fino a 20 Gy portano a una perdita del 50% circa delle cellule acinari, mentre per dosi superiori la perdita può raggiungere il 90% [87].

Il danno durante la radiazione ionizzante terapeutica è dovuto alla localizzazione superficiale delle ghiandole salivari maggiori rispetto alla massa neoplastica da irradiare [15].

Per i più comuni carcinomi che colpiscono il distretto testa-collo il trattamento radioterapico prevede una dose compresa tra 50 e 70 Gy, frazionata in un massimo di 2 Gy al giorno, per 5 giorni consecutivi la settimana, nell'arco di 5-7 settimane [88].

Negli ultimi anni, oltre al trattamento convenzionale radioterapico eseguito con collimatori di fasci ionizzati di "vecchia generazione", sono state introdotte alcune tipologie di trattamento che permettono di risparmiare il più possibile i tessuti sani dagli effetti ionizzanti della RT. Tra le metodologie di radiazione transcutanea oggi disponibili vi sono:

- la radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-Conformal Radiotherapy, 3D-CRT), la quale garantisce una distribuzione dei fasci ionizzanti in base alla massa tumorale da irradiare, in modo da aumentare la dose radiante diretta alla massa tumorale e diminuire gli effetti sui tessuti sani, che vengono maggiormente risparmiati rispetto alla tecnica convenzionale;
- la radioterapia a intensità modulata (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT), la quale permette di modulare la dose di radiazione, anche per masse tumorali di morfologia particolarmente complessa o per la loro stretta vicinanza a strutture particolarmente sensibili o critiche, che non possono supportare dosi radianti elevate.

Altre irradiazioni del tessuto ghiandolare salivare possono derivare dall'utilizzo dello iodio radioattivo (^{131}I), impiegato per alcuni tumori tiroidei.

Nel caso della RT convenzionale, quando tutte le ghiandole salivari sono nel campo d'azione del fascio ionizzante, come nel caso del carcinoma naso-faringeo, la riduzione del flusso salivare risulta importante. Nei restanti casi la risposta dei tessuti ghiandolari è variabile; viene comunque riportata una precoce riduzione del flusso salivare durante la prima settimana di trattamento radiante, seguita da una seconda fase al raggiungimento della dose terapeutica.

In letteratura la prevalenza dell'iposalivazione post-RT convenzionale viene riportata intorno all'80% durante il trattamento radioterapico; dopo 3 mesi il dato di prevalenza scende al 70%, per poi risalire al 90% a 2 anni dal termine della terapia. Differentemente dai valori sopra riportati, la prevalenza dell'iposalivazione conseguente a 3D-CRT e IMRT tende a essere superiore rispetto a quella riportata in seguito al trattamento convenzionale nel primo anno (con valori che si attestano prossimi al 90% dei soggetti sottoposti a RT), per poi ridursi in modo significativo tra il primo e secondo anno scendendo a poco meno del 70% oltre il secondo anno dal termine della terapia radiante [15].

2.2.4. Chemioterapia

Tra le complicanze che insorgono nei soggetti sottoposti alla CT la mucosite è certamente la più frequente, ma i chemioterapici impiegati per il trattamento oncologico possono causare anche una riduzione del flusso salivare. È noto come le complicanze della CT possano essere indipendenti o additive a quelle indotte dalla RT [89], mentre la sola CT, quando somministrata per tumori di distretti differenti da quello testa-collo, può causare xerostomia e iposalivazione nella metà dei casi trattati [90].

3. Diagnosi

Per distinguere i pazienti che lamentano xerostomia da coloro che mostrano un'ipofunzione ghiandolare è necessario un approccio diagnostico sistematico; è possibile, pertanto, affiancare al dato anamnestico e all'esame obiettivo intra ed extra-orale test diagnostici ed esami strumentali (tab. VI).

Tabella VI Test diagnostici ed esami strumentali di cui è utile avvalersi per una corretta valutazione della riduzione del flusso salivare unitamente a un'approfondita raccolta anamnestica e all'accurata ispezione dei tessuti intra ed extraorali

Anamnesi	<ul style="list-style-type: none"> • Malattie locali/sistemiche • Traumi • Terapie farmacologiche
Sintomi	<ul style="list-style-type: none"> • Sensazione di secchezza orale durante i pasti • Necessità di assumere liquidi durante i pasti • Difficoltà di deglutizione • Sensazione di ridotta salivazione
Esame obiettivo	<p>Extraorale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Labbra • Ghiandole salivari maggiori • Linfonodi <p>Intraorale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tessuti molli • Parodonto • Denti
Misurazione del flusso salivare	<ul style="list-style-type: none"> • Basale • Stimolato • Parotideo, sottolinguale, sottomandibolare (mediante incannulazione del dotto)
Analisi sialochimica	
Esami di laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Emocromo completo con formula • Profilo autoimmune (anti-SSa, anti-SSb, fattore reumatoide) • Immunoglobuline sieriche • Sedimentazione eritrocitaria
Esami strumentali	<ul style="list-style-type: none"> • Sialografia • Scintigrafia • Risonanza magnetica • Ecografia
Biopsia	<ul style="list-style-type: none"> • Ghiandole minori • Agoaspirazione • Ghiandole maggiori

I sintomi strettamente associati a un'oggettiva diminuzione del flusso salivare sono la sensazione di secchezza orale durante il pasto, la necessità di bere durante l'assunzione di cibo, la difficoltà durante la deglutizione e la percezione di una riduzione del flusso salivare. Di contro, la sensazione di secchezza orale

durante la notte o al risveglio, l'utilizzo di gomme da masticare o caramelle e la necessità di tenere un bicchiere d'acqua sul comodino sono informazioni non necessariamente associate a un'obiettiva riduzione del flusso salivare.

È importante ottenere un'anamnesi medica completa che identifichi qualsiasi condizione patologica o terapia che possa causare ipofunzione delle ghiandole salivari o essere associata a xerostomia [4]. Successivamente è corretto procedere all'esecuzione di un'accurata ispezione extra e intraorale che prenda in considerazione sia i tessuti duri sia i tessuti molli.

I segni extraorali tipici comprendono labbra secche e screpolate e un possibile aumento unilaterale o bilaterale di volume delle ghiandole salivari maggiori, che può presentarsi con ricorrenze e accompagnato o meno da algia [5, 16].

La xerostomia è raramente una manifestazione solitaria. Infatti, quando presente da diverso tempo, induce una varietà di altri segni e sintomi orali [91]. L'esame obiettivo del cavo orale di questi pazienti mostra modificazioni nell'aspetto dei tessuti molli: la lingua appare infiammata, secca e di colore rosso intenso, spesso lobulata e fissurata, e possono comparire aree di atrofia delle papille filiformi (figg. 1 e 2) [5,16,22,23,91]; la mucosa buccale appare pallida e asciutta [91] e spesso si nota un diminuito o assente accumulo di saliva a livello del pavimento orale. Tessuti così disidratati e fragili sono più soggetti a sviluppare lesioni traumatiche, soprattutto in pazienti portatori di protesi, a causa della mancata lubrificazione. Tali pazienti mostrano frequentemente lesioni cariose rampanti – soprattutto se si tratta di soggetti anziani con numerosi restauri dentali e di pazienti in cui le recessioni gengivali abbiano esposto la superficie radicolare – oltre a segni di candidosi eritematosa, pseudomembranosa e di cheilite angolare [5].

La sintomatologia lamentata dai pazienti comprende anche stomatopirosi, disfagia, disfonia, disgeusia, alitosi e difficoltà nell'utilizzo di protesi mobili, anche a causa della ridotta ritenzione conseguente all'iposalivazione [5,22,23,91].

Una prima analisi macroscopica può essere effettuata osservando la saliva che fuoriesce dagli orifici dei dotti escretori delle ghiandole salivari maggiori, e più precisamente: a livello delle mucose geniene, in corrispondenza dei primi molari superiori, per i dotti di Stenone; sul pavimento orale, ai lati della caruncola sottolinguale, per i dotti di Warthon. Se il liquido appare opaco o purulento, è corretto ipotizzare una problematica di tipo infettivo a carico delle ghiandole corrispondenti.

Fig. 1

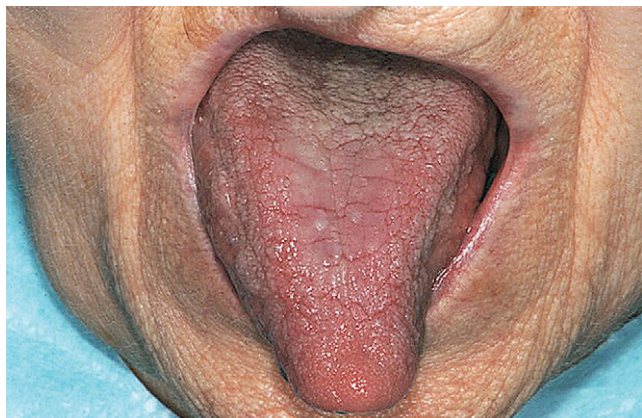


Fig. 2



Fig. 1 Atrofia del dorso linguale in paziente con notevole riduzione del flusso salivare

Fig. 2 Lingua eritematosa con estese aree depapillate e aspetto lucido, fissurato e lobulato in paziente affetto da iposalivazione

Possono, inoltre, essere analizzate sia la quantità sia la qualità della saliva mediante metodiche di sialometria e sialochimica, rispettivamente. Si considera utile ai fini diagnostici combinare le variabili rilevate con la prima e la seconda tecnica per ottenere una maggiore sensibilità del test: per esempio, negli stadi precoci della sindrome di Sjögren, la sialometria non evidenzia rilevanti riduzioni del flusso, mentre la composizione salivare mostra già alterazioni significative. La sialometria è una metodica veloce e non invasiva che si avvale dell'utilizzo di un imbuto di piccole dimensioni, di una provetta graduata e di una pallina di cera o paraffina; è eseguibile alla poltrona e facilmente

riproducibile (fig. 3a-c). La misurazione del flusso salivare è un dato di fondamentale importanza per distinguere le xerostomie dovute ad alterazioni salivari da quelle idiopatiche [92].

La sialometria può essere eseguita sia mediante la raccolta di un campione della saliva totale (che rappresenta la secrezione combinata di tutte le ghiandole salivari) sia con la raccolta della saliva di una singola ghiandola.

Il primo metodo è il più semplice e il più utilizzato, richiede pochi minuti e non necessita di strumenti specifici per la raccolta del campione. Presenta però alcuni limiti, in quanto non è in grado di identificare il differente coinvolgimento nella patologia delle diverse ghiandole e il campione ottenuto può risultare contaminato da placca, siero, residui di cibo e altre componenti non salivari. La raccolta del secreto di una specifica ghiandola può rivelare, invece, il coinvolgimento differenziale delle ghiandole [93].

Criteri obiettivi per la definizione di flusso salivare ridotto, basale o stimolato, consistono nella raccolta di un prelievo salivare $< 0,1-0,2$ mL/min e $< 0,5-0,7$ mL/min, rispettivamente.

Altre metodiche di valutazione delle quali ci si può avvalere per giungere a una corretta diagnosi comprendono alcuni esami strumentali: la scintigrafia, la risonanza magnetica, la sialografia e l'ecografia.

- La scintigrafia è un'indagine che prevede l'iniezione per via endovenosa di tecnezio, una sostanza che emette radiazioni γ e che viene assorbita e successivamente secreta dalle ghiandole salivari. Attraverso l'analisi della distribuzione del tracciante nel tempo, è possibile stimare la funzionalità del tessuto acinare delle ghiandole sottomandibolari e parotidi.
- La risonanza magnetica può risultare utile nell'identificazione di masse solide o cistiche e di anomalie delle ghiandole e dei linfonodi adiacenti.
- La scialografia valuta l'anatomia dei dotti, l'integrità degli acini e la presenza di eventuali calcoli o masse, mediante l'infiltrazione attraverso un sottile ago di un mezzo di contrasto radiopaco nello sbocco del dotto di una delle ghiandole salivari maggiori.
- L'ecografia è una procedura non invasiva ed efficace per identificare eventuali modificazioni del parenchima ghiandolare o per evidenziare strutture perighiandolari, intra o extraduttali, come le cisti.

Anche la valutazione degli esami ematochimici può rivelarsi un importante mezzo per determinare l'associazione della xerostomia con altre patologie che ne sono alla base. Pazienti con

Fig. 3a



Fig. 3b



Fig. 3c



Fig. 3a-c a,b) Provetta graduata e imbuto di piccole dimensioni necessari all'esecuzione di una sialometria per la registrazione del flusso salivare basale. c) Paziente durante l'esecuzione dell'esame diagnostico

artrite reumatoide, LES o sclerosi sistemica possono mostrare anemia, leucopenia, aumento della sedimentazione eritrocitaria e presenza di autoanticorpi o fattore reumatoide. La presenza di autoanticorpi anti-La e anti-Ro è fortemente associata alla sindrome di Sjögren, così come quella di autoanticorpi antimitocondrio alla cirrosi biliare primitiva. Numerose altre patologie associate alla xerostomia e all'ipofunzione delle ghiandole salivari sono correlate ad alterazioni di determinati parametri di laboratorio e, per questo, è importate indagare ogni possibile dubbio attraverso la prescrizione di esami ematochimici [7].

Un altro valido aiuto per giungere a una diagnosi definitiva della patologia ghiandolare è la biopsia delle ghiandole salivari. Quando possibile, si preferisce effettuare il prelievo bioptico in corrispondenza delle ghiandole salivari minori, poiché a questo livello risultano più semplici sia l'esecuzione chirurgica sia la lettura del campione prelevato. Questa tecnica può fornire il criterio diagnostico definitivo per patologie quali la sindrome Sjögren, la sarcoidosi, l'amiloidosi, i linfomi, ma anche per infezioni virali sostenute da HIV e HCV.

Infine, l'agoaspirato di una ghiandola salivare ingrossata seguito da un'analisi immunoistochimica può risultare utile per differenziare un infiltrato linfocitario policlonale benigno da un infiltrato monoclonale maligno come quello dei linfomi [4].

4. Conseguenze

La saliva è un liquido biologico di fondamentale importanza per numerose funzioni, che si riflettono sia sulla vita sociale sia sulla salute generale dei pazienti. La detersione del cavo orale, la deglutizione, il gusto, la fonazione e la digestione possono risultare compromessi in pazienti con iposalivazione, portando a complicanze e manifestazioni che possono coinvolgere l'apparato stomatognatico (tab. VII).

Tra i segni di frequente riscontro in pazienti con una significativa ipofunzione ghiandolare si ricordano processi cariosi a carico degli elementi dentari, accumulo di placca e tartaro, gengiviti e parodontiti. Anche le infezioni orali, specialmente quelle sostenute da patogeni opportunisti come *Candida albicans*, e l'ingrossamento delle ghiandole salivari, conseguente a sialoadenite, si osservano frequentemente in pazienti con disfunzione ghiandolare moderata o severa [14].

La ridotta salivazione può anche essere causa di difficoltà durante gli atti masticatori e la deglutizione, soprattutto di cibi secchi o in assenza di continua assunzione di acqua durante il pasto [94], così come nella ritenzione delle protesi rimovibili [14]. Inoltre in questi pazienti sono di comune riscontro alitosi, sintomatologia urente a carico delle mucose orali e difficoltà nell'assunzione di cibi piccanti [94].

Tabella VII Effetti a carico del distretto orale conseguenti alla condizione di iposalivazione, che comporta una riduzione di tutte le funzioni fisiologicamente svolte dalla saliva

Riduzione delle funzioni salivari	Conseguenze
Detersione dei tessuti orali	• Carie, parodontopatie, alitosi
Tampone	• Carie (acidificazione del pH)
Rimineralizzazione	• Carie
Antimicrobica	• Candidosi, alitosi (proliferazione dei batteri produttori di composti solfurei volatili)
Mediazione gustativa	• Disgeusia
Lubrificazione e idratazione delle mucose	• Labbra secche e screpolate, lingua atrofica e fissurata, mucose orali pallide, fragili e asciutte, ridotta ritenzione e difficoltà nella rimozione delle protesi, lesioni traumatiche delle mucose orali, disfonia
Formazione e spostamento del bolo alimentare, processi digestivi iniziali	• Disfagia e modificazioni della dieta

4.1. Qualità di vita

L'indice della qualità di vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL) viene descritto come un concetto multidimensionale che riflette la percezione che il paziente ha del proprio stato fisico, psichico e sociale rispetto alla malattia da cui è affetto e ai sintomi a essa correlati. Questo valore, relazionato alla salute orale (OHRQoL), racchiude al suo interno numerosi aspetti: dal dolore al discomfort, dalle limitazioni della funzionalità dell'apparato stomatognatico alla percezione del paziente nei confronti del proprio stato di salute [1].

Data questa premessa, appare evidente come l'iposalivazione possa influire negativamente sul valore di OHRQoL: tale condizione, infatti, può costringere i pazienti a modificare molte delle loro attività quotidiane. La ridotta produzione di saliva può inoltre portare a restrizioni nell'alimentazione e alla dilatazione dei tempi dedicati al pasto, mentre l'alterazione del gusto percepito può ridurre il piacere del cibo. Considerata, infine, l'importanza della lubrificazione dei tessuti intraorali durante l'eloquio, è possibile una limitazione nelle relazioni interpersonali.

In uno studio effettuato su pazienti affetti da sindrome di Sjögren utilizzando il questionario di OHRQoL, è risultato che i soggetti con iposalivazione mostrano livelli di soddisfazione inferiori rispetto al gruppo controllo in tutti gli ambiti indagati. Le differenze risultano significative nelle categorie "limitazioni fisiche", "funzione sociale", "energia e vitalità", "bruciore", "percezione di salute" [95].

4.2. Manifestazioni orali

In condizione di iposalivazione si verifica una riduzione dell'attività di detersione dei tessuti orali – dunque un prolungamento del tempo di contatto tra le superfici dentali e i cibi, compresi quelli acidi o contenenti zucchero – che, associata a una diminuzione della capacità tampone, tende a dilatare il tempo di acidificazione indotto dall'ingestione di zuccheri con la dieta. La presenza di un ambiente a pH acido esercita inoltre una pressione selettiva nei confronti della flora batterica, favorendo la crescita dei batteri acidogeni e portando a un aumento del loro numero nella saliva e nella placca, oltre a una più rapida formazione e deposizione del biofilm che ricopre le superfici dentali [94,96,97].

La saliva costituisce una riserva di ioni calcio e fosfato necessari alla rimineralizzazione delle superfici dentali. È stato dimostrato, infatti, come il processo di demineralizzazione/rimineralizzazione sia dinamico, caratterizzato da un continuo scambio di ioni tra le superfici dentali e l'ambiente circostante. La mancanza di saliva sposta l'equilibrio verso la demineralizzazione, favorendo così la formazione di carie, [97] come evidenziato da diversi studi in cui i pazienti affetti da iposalivazione mostravano una maggiore prevalenza di lesioni cariose rispetto al gruppo controllo, sia al colletto sia occlusali [1] (fig. 4a,b).

Per quanto concerne la malattia parodontale, esistono pareri controversi riguardo agli effetti della xerostomia nella sua patogenesi. Si pensa che la saliva non eserciti un effetto diretto nei confronti dei batteri parodontopatogeni contenuti all'interno

Fig. 4a



Fig. 4a,b Carie rampanti in pazienti affetti da iposalivazione

delle tasche, poiché la fuoriuscita del fluido crevicolare dal solco gengivale impedirebbe l'ingresso delle componenti antibatteriche della saliva all'interno della tasca parodontale [1]. Inoltre, aspetti di frequente riscontro in pazienti con iposalivazione – quali l'aumento dell'indice di placca e di sanguinamento, la perdita dell'osso alveolare, l'aumento della profondità di sondaggio e la perdita di attacco – inducono a ipotizzare che la spiegazione non risieda in un effetto diretto da parte della saliva, ma consista piuttosto nell'accumulo di placca conseguente alla riduzione del flusso salivare [94].

L'effetto detergente della saliva e le sue componenti antimicotiche, quali lisozima, istatina, lattoferrina e calprotectina, rappresentano l'immunità innata deputata a difendere l'ospite dall'invasione dei patogeni. Una riduzione del flusso salivare è quindi sinonimo di una riduzione delle difese dell'ospite [23] e per questo motivo diversi studi riportano come la mancanza di saliva aumenti la suscettibilità a livello della cavità orale e dell'orofaringe alle infezioni opportunistiche sostenute principalmente da *Candida albicans* [7]. Sebbene alcuni trial clinici non mostrino una diversa prevalenza di infezione da parte del micete in pazienti con iposalivazione rispetto a gruppi controllo, esistono evidenze scientifiche che suggeriscono una relazione inversa tra il flusso salivare e la presenza di *Candida albicans* nella saliva ed è risaputo che un elevato quantitativo del micete è spesso associato alla presenza di segni clinici di candidosi [1] (fig. 5a,b).

Fig. 4b



Sono generalmente i pazienti totalmente o parzialmente edentuli a mostrare maggiore suscettibilità nei confronti di questa infezione [94] e a presentare più frequentemente anche i segni di una particolare forma di candidosi, la cheilite angolare [23]. Occorre però sottolineare come possano aumentare il rischio di infezione anche il fumo, il diabete e la dieta, soprattutto se ricca di carboidrati fermentabili [98], così come i trattamenti corticosteroidi o immunosoppressivi utilizzati per il trattamento delle connettiviti, quali la sindrome di Sjögren. L'aumentato rischio d'infezione da parte di questo micete può dunque essere attribuibile alla sola riduzione del flusso salivare o risultare dalla concomitanza di più fattori [7].

Uno studio del 2010 [99] ha osservato la diversa incidenza di candidosi orale in due gruppi di pazienti oncologici, di cui solo il primo sottoposto a radioterapia. I risultati di questo studio hanno evidenziato una prevalenza di tale infezione 5 volte superiore nei pazienti radiotrattati; infatti, il 55,2% dei pazienti del primo gruppo mostrava segni di candidosi, contro solo l'11,8% del secondo.

I pazienti oncologici sono fortemente suscettibili all'infezione da *Candida*, non solo per l'iposalivazione indotta dal trattamento, ma anche a causa dell'immunosoppressione e del frequente uso di farmaci assunti per la cura della malattia di base [98] (fig. 6a-c).

La saliva svolge due ruoli importanti anche nella percezione del gusto: la sua funzione a breve termine consiste nella solubilizzazione delle sostanze gustative, nell'interazione chimica fra le componenti salivari e le particelle gustative e nella diffusione e diluizione di queste sostanze nella saliva; a lungo termine la saliva preserva la salute e la funzione dei recettori gustativi,

Fig. 5a



Fig. 5b

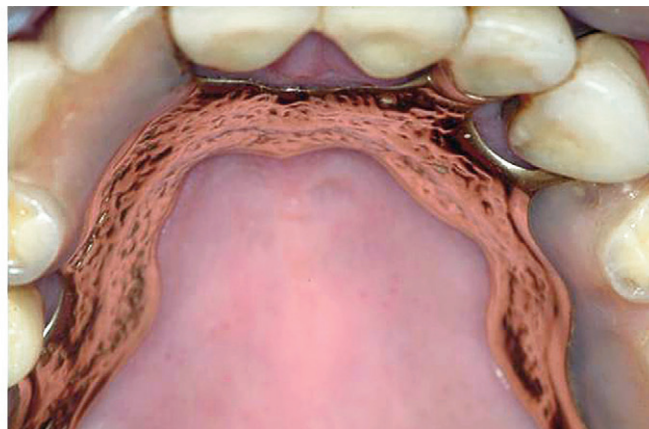


Fig. 6a



Fig. 6b

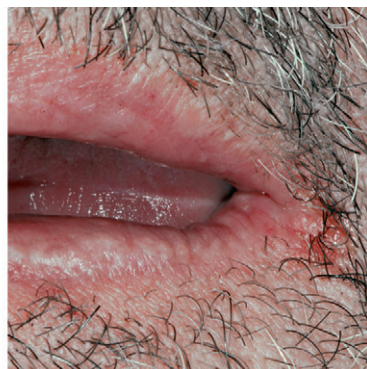


Fig. 6c



Fig. 5a,b a) Stomatite da protesi di secondo grado a livello dell'arcata mascellare in paziente affetto da iposalivazione. b) Stesso paziente con manufatto protesico in sede

Fig. 6a-c a) Atrofia del dorso linguale e segni di cheilite angolare in paziente affetto da importante iposalivazione conseguente a radioterapia per carcinoma spinocellulare del cavo orale. b,c) Lesione crostosa a carico della commissura labiale sinistra nello stesso paziente

proteggendoli da infezioni e da stress meccanici e chimici. Esistono due metodi di rilevazione della funzione gustativa.

- Il primo è il test elettrogustometrico, che consiste nell'applicazione di stimoli elettrici nelle aree della mucosa orale in cui risiedono i recettori del gusto. Rileva quantitativamente la funzione gustativa e viene utilizzato per valutare eventuali disfunzioni nervose conseguenti a traumi o infezioni a carico delle vie sensoriali.
- Il secondo test consiste nell'applicazione in specifiche aree del cavo orale (punta e porzione posteriore della lingua, palato molle) di dischetti imbevuti di diverse soluzioni chimiche che inducono una risposta gustativa (esistono quattro soluzioni diverse per la rilevazione del salato, dell'amaro, del dolce e

dell'acido). Si tratta di una metodica di rilevazione qualitativa.

I pazienti che lamentano alterazioni gustative spesso percepiscono diversamente solo il sapore del glutammato, per il quale non esistono test di accertamento, mentre la percezione degli altri quattro gusti risulta nella norma. Studi recenti mostrano, inoltre, come il sapore del glutammato costituisca il più importante stimolo gustativo alla secrezione salivare, seguito dal senso dell'acido [100].

L'associazione fra iposalivazione e disordini gustativi è dibattuta in letteratura e, a fronte di studi che sostengono una forte correlazione fra le due condizioni, altri non rilevano significative differenze nel flusso salivare stimolato fra pazienti con e senza

disturbi percettivi [22,101]. La prevalenza di quest'associazione è molto variabile e dipendente dalla causa primaria di xerostomia. Le alterazioni gustative sono comunque di frequente riscontro nei pazienti con xerostomia radioindotta o in quelli affetti da sindrome di Sjögren.

In uno studio del 2010 [100], condotto in un gruppo di soggetti anziani, il 26,6% mostrava disgeusia. In uno studio condotto su 81 pazienti affetti da sindrome di Sjögren [11], il 40% avvertiva gusto metallico in bocca; il 63% degli individui con alterazioni del gusto riferiva anche soggettiva xerostomia in assenza di alterazioni del flusso salivare oggettivabili.

Una riduzione del flusso salivare e una variazione nella sua composizione possono portare, inoltre, all'accumulo e alla deposizione di uno spesso strato di cellule esfoliate e detriti alimentari sulle superfici dentali, sui tessuti molli e sul dorso linguale, creando l'habitat ideale per la proliferazione di numerosi microrganismi, soprattutto anaerobi, alcuni dei quali responsabili dell'alitosi.

I composti solforati volatili (CSV) prodotti in seguito al metabolismo batterico sono stati identificati come i principali responsabili del cattivo odore emanato dal cavo orale. Gli studi effettuati su questo argomento hanno mostrato che non sembrerebbe esistere una correlazione tra l'aumento di CSV oltre il valore soglia e fattori come età, sesso, fumo, patologie sistemiche e utilizzo di farmaci; hanno invece evidenziato una significativa associazione con il livello di igiene orale, la secchezza orale, la sensazione di bruciore, l'utilizzo di protesi durante la notte e la presenza di una spessa patina sul dorso linguale [102]. Tuttavia, pochi sono gli studi che hanno dimostrato una correlazione tra diminuzione del flusso salivare e aumento dei livelli di CSV.

Uno studio svolto nel 2003 da Koshimune et al. [103] ha attestato che le variazioni del flusso salivare, se mantenute entro i range di normalità, non influiscono sulla formazione di alito cattivo. Al contrario, i soggetti in cui il flusso salivare non stimolato risulta $< 0,1$ mL/min hanno mostrato una quantità di CSV significativamente maggiore. Una riduzione anche importante del flusso salivare stimolato ($< 0,7$ mL/min), invece, non sembrerebbe correlata all'aumento della quantità di sostanze responsabili di alitosi [103].

4.3. Prevenzione e trattamento delle complicanze orali

Una volta accertata la presenza di una problematica a carico delle ghiandole salivari, è importante sviluppare con il

paziente un programma di prevenzione volto a minimizzare il rischio di complicanze orali. Una corretta strategia prevede che questi soggetti si sottopongano a frequenti controlli odontoiatrici [5].

Una riduzione del flusso salivare fa sì che vengano a mancare le naturali azioni di rimineralizzazione e protezione tipiche della saliva, a causa della mancanza degli ioni calcio e fosfato. Per compensare questo deficit, si rendono necessarie altre fonti: sono stati sviluppati numerosi prodotti rimineralizzanti a base di fluoro, il quale è in grado di abbassare la prevalenza della carie sia diminuendo la demineralizzazione (riducendo la solubilità dello smalto) sia aumentando la rimineralizzazione (dovuta al richiamo di ioni calcio e fosfato sulla superficie del dente). Tali prodotti sono disponibili in diverse formulazioni (collutori, dentifrici e gel) e il loro utilizzo è raccomandato nei pazienti con iposalivazione. Oltre all'impiego di questi presidi durante le quotidiane manovre di igiene orale domiciliare, una corretta strategia preventiva dovrebbe prevedere l'applicazione professionale di vernici al fluoro con scadenza trimestrale [97], l'esecuzione di sigillature dei solchi occlusali e la rigorosa osservazione di una dieta non cariogenica [7].

In risposta alla secchezza orale, spesso i pazienti scelgono un'alimentazione liquida o semiliquida, ricca di carboidrati fermentabili; al contrario, è importante raccomandare ai pazienti di masticare, in quanto i meccanorecettori parodontali e la stimolazione meccanica della lingua possono aumentare la secrezione salivare [2]. È consigliabile una notevole riduzione degli alimenti ricchi di zuccheri raffinati che possono essere sostituiti con lo xilitolo, un dolcificante che non può essere fermentato dai batteri e che impedisce la formazione della carie, riducendo il quantitativo di acido prodotto dai batteri.

Altri approcci preventivi nei confronti della carie comprendono l'impiego della clorexidina [97]. Questa molecola è stata studiata per oltre 30 anni come agente antimicrobico per il controllo chimico della placca e per la prevenzione della carie, grazie alla sua azione batteriostatica a basse concentrazioni e battericida a concentrazioni più elevate.

La clorexidina possiede un ampio spettro d'azione, che comprende Gram positivi e negativi, funghi e lieviti. Oltre a mostrare una particolare efficacia nei confronti di *Streptococcus mutans*, tale antisettico si è rivelato in grado di inibire la formazione della placca batterica e la produzione di acidi. La persistenza del suo

effetto è dipendente dalla concentrazione del principio attivo. In base ai risultati di una revisione sistematica del 2011 [104] è possibile concludere che, quando vengono effettuate frequentemente manovre di igiene orale professionale e vengono seguite con attenzione le istruzioni di igiene orale domiciliare, l'effetto aggiuntivo della clorexidina è nullo o molto scarso; viceversa, in assenza di pulizie professionali e di osservanza delle istruzioni di igiene orale, la clorexidina può fornire effetti benefici ai pazienti che necessitano particolare attenzione nei confronti della propria salute orale.

Numerosi altri accorgimenti devono essere presi in considerazione nei pazienti portatori di protesi rimovibili in cui sussista una riduzione del flusso salivare.

Per quanto riguarda i portatori di protesi rimovibili, è importante che i pazienti siano consapevoli dell'importanza della ritenzione di questa tipologia di manufatti, così come della necessità di ridurre al minimo il tempo del suo utilizzo, nel caso in cui venga notata una riduzione del flusso salivare [7]. Le protesi devono essere tenute in acqua durante la notte e la superficie a contatto con la mucosa orale dovrebbe essere cosparsa di saliva artificiale. Alcuni autori suggeriscono il ricorso a protesi con aree vuote che fungano da riserve per la saliva artificiale [2,94]. Pazienti portatori di protesi totali con sintomi di xerostomia sono maggiormente a rischio di sviluppare altre complicanze come, per esempio, irritazioni causate dalla protesi stessa [7] o le tipiche forme di candidosi da protesi, che possono essere prevenute immergendo quotidianamente la protesi in acido benzoico o in soluzioni con clorexidina allo 0,12% o ipoclorito di sodio all'1% [4].

I pazienti che sviluppano candidosi secondaria a xerostomia possono essere trattati con farmaci antimicotici, topici (soluzioni, unguenti e gel) o sistemici [7]. Le terapie antimicotiche sistemiche vengono generalmente riservate ai pazienti immunocompromessi o a quelli refrattari alla terapia topica. Entrambe le modalità di somministrazione sembrerebbero presentare limiti, che includono le possibili interazioni farmacologiche delle terapie sistemiche e la scarsa compliance dei pazienti nell'effettuare sciacqui ripetuti durante la giornata e nell'evitare il consumo di cibi e bevande per almeno un'ora dopo averli eseguiti. Inoltre la nistatina, comunemente utilizzata in sospensione orale per il trattamento delle micosi, possiede all'interno della sua formulazione un alto contenuto di zuccheri, pari a circa il 50%, che può contribuire all'insorgenza di carie [2,4].

5. Trattamento della xerostomia

Il trattamento del paziente xerostomico è un delicato processo che si articola su svariati fronti. Oltre alla terapia mirata alla stimolazione del flusso salivare, risulta molto importante educare il paziente alla modificazione delle abitudini scorrette, al mantenimento di una dieta equilibrata e di una scrupolosa igiene orale, oltre che all'attuazione di un protocollo di prevenzione delle complicanze, come precedentemente descritto.

Sono consigliabili l'abolizione della posizione prona durante il riposo, che favorisce la respirazione orale, il collocamento di umidificatori in camera da letto, la limitazione dell'assunzione di sostanze xerogeniche, quali alcol e caffeina, e l'eliminazione di abitudini voluttuarie associate alla riduzione del flusso salivare, come il fumo di tabacco o di *Cannabis sativa* [2,105].

Il consumo di caramelle e bibite zuccherate deve essere scoraggiato, mentre l'utilizzo di gomme da masticare senza zucchero deve essere raccomandato, così come il mantenimento di un elevato grado di idratazione. È ideale l'assunzione di acqua fresca durante il giorno e di latte ai pasti: l'acqua è utile alla pulizia e all'idratazione delle mucose, ma non costituisce un reale sostituto della saliva mancando di azione tampone, proteine protettive e mucine lubrificanti, mentre il latte, contenendo componenti umettanti, facilita la masticazione e la deglutizione del bolo alimentare. Sono altresì consigliate da alcuni autori l'applicazione di olio d'oliva sulle mucose orali e un'alimentazione priva sia di cibi acidi o piccanti, che possono irritare le mucose, sia di sostanze in grado di indurre disidratazione [2].

Un transitorio sollievo della sintomatologia associata all'iposcialia può manifestarsi attraverso la stimolazione meccanica della capacità funzionale residua delle ghiandole salivari, masticando gomme o caramelle prive di zucchero o contenenti xilitolo [97].

Nei pazienti sottoposti a radioterapia, oltre all'utilizzo di farmaci sialogoghi e di trattamenti terapeutici alternativi, sono stati studiati e riportati in letteratura molteplici approcci preventivi, tra cui l'impiego di sostanze radioprotettive (amifostina) o il trasferimento chirurgico delle ghiandole sottomandibolari negli spazi sottomentali per preservarle dall'irradiazione, ma senza il raggiungimento di un consenso unanime sulla loro utilità [106]. L'efficacia dell'utilizzo di amifostina per la prevenzione del danno ghiandolare è stata testata anche per l'associazione di radioterapia e chemioterapia in un trial clinico randomizzato effettuato

su 132 soggetti trattati con cisplatino e radioterapia, senza però mostrare alcun effetto benefico [107].

Le xerostomie farmaco-associate possono essere gestite con successo semplicemente sostituendo, quando possibile, la terapia medica in atto con una equivalente o paragonabile per effetti terapeutici. Un esempio è costituito dalla prescrizione di inibitori selettivi del reuptake della serotonina al posto degli antidepressivi triciclici, essendo i primi meno frequentemente associati a xerostomia [80]. Strategie alternative alla sostituzione possono essere adottate per diminuire la secchezza orale, come la somministrazione dei farmaci ad azione anticolinergica durante le ore diurne e non prima di coricarsi, in modo da ridurre l'iposalivazione nelle ore notturne, quando il flusso salivare è già fisiologicamente minore. Un'altra possibilità, quando i dosaggi dei farmaci possono essere suddivisi, è quella di frazionare la loro assunzione durante la giornata; essendo infatti la xerostomia farmaco-indotta dipendente dalla dose, la ripartizione in dosi più piccole comporterebbe una riduzione della severità di questo effetto indesiderato [5].

Il trattamento delle xerostomie associate a patologie autoimmunitarie, come la sindrome di Sjögren primaria o secondaria, si basa sull'utilizzo di farmaci in grado di modulare la risposta immunitaria, quali interferone- α , corticosteroidi, idrossiclorochina, rituximab e altri immunosoppressori [4,60,108].

Di recente è stato studiato l'impiego delle cellule staminali per la rigenerazione del tessuto ghiandolare salivare, ma la validità di tale approccio sarà valutabile solo in futuro [109,110].

Attualmente il trattamento di elezione rimane la stimolazione della funzione salivare residua mediante terapie sistemiche, farmaci sialogoghi e rimedi alternativi o l'utilizzo di prodotti topici.

5.1. Agonisti dei recettori muscarinici

Gli agonisti dei recettori muscarinici sono farmaci che possono essere utilizzati, grazie ai loro effetti parasimpatico-mimetici, nel trattamento di pazienti con ipofunzione della ghiandole salivari, a condizione che queste ultime possiedano ancora una funzione residua.

La pilocarpina è un alcaloide di origine naturale, ottenuto dalle foglie di un arbusto sudamericano del genere *Pilocarpus*. È un agonista non selettivo dei recettori muscarinici, quindi con azione diretta su tutti i sottotipi recettoriali (M_1 - M_5). La somministrazione orale di pilocarpina è stata approvata dalla Food and Drug Administration per il trattamento della xerostomia indotta

da radioterapia del distretto testa-collo e per quella conseguente alla sindrome di Sjögren, ma alcuni studi ne hanno testato l'efficacia anche nei confronti della xerostomia farmaco-correlata, di quella secondaria alla GVHD cronica e a disordini autoimmunitari [4,108,111].

La pilocarpina somministrata per os produce effetti a distanza di 20 minuti dall'ingestione, mostra il proprio picco d'azione dopo circa un'ora ed è efficace fino a un massimo di 2-3 ore. La dose consigliata è di 5 mg per os, 3-4 volte al giorno. A questa posologia la pilocarpina è in grado di esercitare un buon effetto terapeutico, che non si riscontra invece a dosaggi inferiori (2,5 mg), limitando il più possibile la sua tossicità. I principali effetti avversi associati all'uso di questo farmaco sono sudorazione, cefalea, aumento della frequenza urinaria, vasodilatazione, dispepsia, lacrimazione e nausea [112-114]. Non possedendo selettività per i sottotipi di recettori muscarinici, la pilocarpina può interagire anche a livello cardiaco e polmonare. La stimolazione dei recettori muscarinici a livello centrale può invece comportare confusione, agitazione e sindromi simil-parkinsoniane caratterizzate da tremori a riposo [111].

Un trial clinico randomizzato controllato del 2002 [115] ha indagato gli effetti di una formulazione a base di pilocarpina per sciacqui orali, a due differenti concentrazioni (1% e 2%), rilevando un incremento del flusso salivare in seguito all'assunzione di entrambe le preparazioni. La somministrazione topica potrebbe essere un valido metodo per ridurre o minimizzare gli effetti indesiderati legati all'assunzione di questo farmaco, ma attualmente mancano dati scientificamente rilevanti che provino l'effettiva efficacia e sicurezza di tale modalità di trattamento.

La cevimelina cloridrato è un analogo dell'acetilcolina con un'elevata affinità per i recettori muscarinici M_3 , collocati a livello dell'epitelio delle ghiandole salivari e lacrimali. Nel 2002 è stata approvata dalla Food and Drug Administration per il trattamento della xerostomia nei pazienti affetti da sindrome di Sjögren [116]. La dose raccomandata di cevimelina per il trattamento della secchezza orale nei pazienti affetti da sindrome di Sjögren è di 30 mg per os, 3 volte al giorno. Questo farmaco viene metabolizzato dagli isoenzimi CYP2D6 e CYP3A3/4 del citocromo P450 ed escreto principalmente a livello renale. Il suo profilo farmacocinetico mostra un picco di concentrazione plasmatica dopo 1,53 ore e un'emivita compresa tra 3,3 e 5,1 ore [117]. Grazie alla sua elevata selettività per i recettori M_3 , la cevimelina è in grado di aumentare la secrezione salivare minimizzando gli

effetti avversi a livello cardiaco e polmonare, dove sono collocati i recettori M_2 e M_4 [5].

Numerosi studi dimostrano l'efficacia di questo farmaco nel ridurre la sensazione di secchezza orale e nell'aumentare il flusso salivare in soggetti affetti da sindrome di Sjögren [116,118], mentre altri non condividono gli stessi risultati [119].

L'utilizzo di 30 mg di cevimelina 3 volte al giorno sembrerebbe essere ben tollerato e portare a miglioramento della xerostomia, mentre dosaggi di 60 mg 3 volte al giorno sono associati a un notevole aumento degli effetti indesiderati, in particolare disordini del tratto gastrointestinale [118]. I principali effetti avversi causati dall'assunzione della cevimelina sono: aumento della sudorazione, cefalea, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e dispepsia. La frequenza degli effetti a livello cardiaco o polmonare è minore, se paragonata a quella della pilocarpina; ciò nonostante, la somministrazione di entrambi i farmaci è controindicata nei soggetti con asma, ipertensione, in terapia con β -bloccanti o con ulcera gastrica [4].

5.2. Trattamenti topici

I prodotti topici utilizzati nell'ambito della terapia per la xerostomia sono trattamenti palliativi, volti cioè al controllo della sintomatologia.

Sono a oggi disponibili numerosi sostituti salivari in grado di riprodurre le proprietà fisiche della saliva, che annoverano fra le proprie componenti glicoproteine e sostanze antibatteriche [106], con pH neutro e un quantitativo di elettroliti approssimativamente simile a quello della saliva [16].

Sebbene i sostituti salivari si siano mostrati capaci di procurare sollievo nei confronti delle complicanze orali legate all'iposalivazione, il loro effetto è di brevissima durata. Non è stato, inoltre, riscontrato alcun incremento né del flusso salivare basale né di quello stimolato in seguito al loro impiego [4].

I sostituti salivari possono avere come componente principale mucine animali, carbossimetilcellulosa (CMC), idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), idrossietilcellulosa (HEC), poliglicerilmetacrilato (PGM), ossido di polietilene, gomma xantana, estratto di semi di lino, olio di colza e *Aloe vera* e sono disponibili in diverse formulazioni (gel, collutori o spray).

In base a una revisione del 2010 [106] i gel a base di HPMC sembrerebbero avere una maggiore capacità nel ridurre la

sensazione di xerostomia e il discomfort orale rispetto a quelli a base di CMC; inoltre è stata rilevata una maggiore efficacia dei sostituti con HEC rispetto ai gel contenenti PGM, particolarmente utili in pazienti con forme severe di xerostomia. Gli effetti palliativi della CMC sembrerebbero essere comparabili a quelli delle mucine spray (ottenute dallo stomaco del maiale), dei gel all'*Aloe vera* e degli spray all'olio di colza.

In generale, se l'iposalivazione è severa e il flusso salivare risulta estremamente ridotto, l'applicazione di un sostituto salivare ad alta viscosità (gel) può procurare sollievo durante la notte e quando le attività quotidiane non richiedono particolari sforzi. Durante il giorno, un prodotto con caratteristiche meno viscoso, simile alla saliva naturale e quindi a base di sostanze come acido poliacrilico, gomma xantana o mucina, può costituire la scelta ideale. Se l'ipofunzione salivare risulta moderata, sono indicati i sostituti della saliva con una viscoelasticità piuttosto bassa, come quelli a base di CMC, HPMC e mucina, associati a un gel per fornire sollievo durante la notte o in periodi di grave secchezza orale. Quando la sensazione di xerostomia non si associa a iposalivazione l'utilizzo di sostituti salivari non sembrerebbe aver alcun effetto [106].

Non vi sono sufficienti evidenze cliniche che dimostrino la netta superiorità di un composto rispetto a un altro e alcuni studi asseriscono addirittura l'individualità degli effetti terapeutici nei confronti dei diversi sostituti, anche se una revisione condotta da Shiboski et al. [120] evidenzia una leggera preferenza dei pazienti nei confronti dei prodotti contenenti mucina rispetto a quelli a base di CMC.

Si ritiene indicato, pertanto, che il paziente provi i diversi prodotti e selezioni in modo autonomo quello in grado di conferire il maggiore sollievo dalla sintomatologia [4].

Esistono anche alternative terapeutiche a base di sostanze naturali quali l'acido ascorbico (vitamina C) che può essere somministrato in compresse, o l'acido malico, contenuto in frutti quali mele e pere [16].

Un'altra sostanza in grado di stimolare la produzione salivare è l'acido citrico. Uno studio del 2011 [121] ha comparato l'efficacia dei sostituti salivari con una soluzione a base di acido citrico al 3%. Un significativo miglioramento della sintomatologia si è potuto riscontrare a 15 minuti dalla somministrazione di entrambi i prodotti. Lo stesso miglioramento si è evidenziato a un'ora di distanza in maggior percentuale nei pazienti trattati con acido citrico (56%) rispetto a quelli a cui

era stato somministrato il sostituto salivare (39%). La maggiore durata d'azione dell'acido citrico potrebbe essere spiegata dalla stimolazione che è in grado di esercitare nei confronti delle ghiandole salivari, sia maggiori sia minori. Il clinico deve comunque considerare i possibili effetti collaterali dei trattamenti a base di sostanze acide, quali per esempio, ipersensibilità ed erosioni dentali, demineralizzazione dei tessuti duri e riduzione del pH salivare.

5.3. Ossigeno iperbarico

Terapie con ossigeno iperbarico sono state utilizzate a partire dagli anni Cinquanta per il trattamento di svariate condizioni, quali la sifilide, la sclerosi multipla, gli infarti miocardici e le cancrene [122]. Attualmente l'ossigeno iperbarico viene usato in pazienti radiotrattati con conseguenze a carico dei tessuti duri o molli. Il razionale d'impiego di questa tecnica si basa sulla sua capacità di aumentare l'ossigenazione dei tessuti, stimolare la proliferazione di monociti e fibroblasti e favorire la sintesi del collagene a livello dei tessuti irradiati, oltre a promuovere la neoangiogenesi, portando a un incremento della vascolarizzazione [123]. Tale metodica viene utilizzata a scopo sia profilattico sia terapeutico nei confronti dell'osteoradionecrosi dei mascellari, una delle complicanze a lungo termine più temibili della radioterapia nel distretto testa-collo [122].

Alcuni studi presenti in letteratura suggeriscono una riduzione della sensazione di xerostomia dopo l'utilizzo di ossigeno iperbarico per il trattamento di osteoradionecrosi; tuttavia, data l'assenza di gruppi controllo, i miglioramenti riportati non sono attribuibili con certezza alla sola terapia iperbarica. In ogni caso, potrebbero essere proprio l'aumentata vascolarizzazione o la mobilitazione delle cellule staminali a spiegare i miglioramenti in pazienti con xerostomia radioindotta dopo l'uso di ossigeno iperbarico. Un altro possibile meccanismo potrebbe consistere nella modulazione del sistema di segnale delle citochine, i cui messaggi proinfiammatori sembrerebbero svolgere un ruolo essenziale nel danno arrecato alle ghiandole salivari durante la terapia radiante.

In conclusione, la terapia con ossigeno iperbarico potrebbe potenzialmente rappresentare un valido trattamento nei confronti dei danni ghiandolari causati dalla radioterapia, considerando anche l'esiguità degli effetti collaterali a essa associati [123].

5.4. Agopuntura

L'uso dell'agopuntura per il trattamento della xerostomia apparve nella letteratura scientifica occidentale per la prima volta nel 1981 [124].

Gli effetti indotti da questo trattamento sembrerebbero essere sia di origine fisiologica sia basati su meccanismi psicologici. La stimolazione mediante l'uso di aghi può fungere da attivatore artificiale di sistemi biologici naturali. Studi sperimentali effettuati su soggetti sani hanno dimostrato che sia la tecnica manuale sia l'elettroagopuntura sono in grado di aumentare la concentrazione di neuropeptidi salivari, che sembrerebbero capaci di modulare il complesso processo della secrezione salivare [125]. Esistono in letteratura alcuni studi che forniscono risultati incoraggianti, suggerendo un effettivo aumento del flusso salivare, mentre altri non rilevano differenze statisticamente significative nell'incremento del flusso salivare tra i soggetti trattati e i controlli [106].

Il risultato di una revisione sistematica non indica una reale efficacia dell'agopuntura nel trattamento della xerostomia, poiché attualmente mancano in letteratura trial clinici randomizzati scientificamente rilevanti che permettano di giudicare le potenzialità di tale trattamento [125]. Ciò nonostante, alcuni autori consigliano comunque l'utilizzo di questa tecnica, in quanto è considerata una terapia priva di effetti collaterali.

5.5. Elettrostimolazione

La stimolazione del riflesso salivare attraverso l'applicazione di un elettrostimolatore si è dimostrata un valido trattamento alternativo in pazienti radiotrattati o affetti da sindrome di Sjögren. Questo ausilio terapeutico è in grado di alleviare il sintomo della xerostomia e di aumentare il flusso salivare, in assenza di rilevanti effetti collaterali locali o sistemici [126].

L'elettrostimolazione può essere eseguita sia a livello cutaneo sia direttamente sulle mucose orali [127]. Alcuni anni fa è stata dimostrata la validità di un dispositivo extraorale (TENS), applicato a livello parotideo, nell'incrementare la produzione salivare in soggetti sani, probabilmente in seguito alla stimolazione diretta nei confronti del nervo auricolotemporale [128]. Più recentemente, sono stati ideati e testati su pazienti con xerostomia dispositivi intraorali provvisti di elettrodi da posizionarsi in prossimità del nervo linguale. La sensazione di secchezza orale è risultata ridotta a seguito dell'applicazione del dispositivo per

10 min. all'interno del cavo orale e la metodica è apparsa sicura, oltre che utile al trattamento [127].

Attualmente la ricerca in questo campo si sta focalizzando sullo sviluppo di dispositivi di dimensioni molto ridotte, che possano essere applicati, per esempio, su impianti dentali, per offrire una soluzione accettabile e di semplice fruizione, soprattutto ai pazienti anziani.

6. Conclusioni

Xerostomia e ipofunzione delle ghiandole salivari sono condizioni che si presentano con un'elevata prevalenza nella popolazione generale. L'odontoiatra deve essere in grado di riconoscerle, trattarle e intervenire sulle possibili complicanze orali, ricordando sempre che questi disordini possono rappresentare parte dei segni e dei sintomi di patologie primarie di varia natura (immunitaria, virale, iatrogena). La gestione di tali pazienti non è quindi da considerarsi di esclusiva competenza odontoiatrica, ma richiede spesso un approccio multidisciplinare.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Finanziamenti allo studio

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente studio.

Bibliografia

- Hopcraft MS, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J* 2010; 55(3):238–44.
- Diaz-Arnold AM, Marek CA. The impact of saliva on patient care: A literature review. *J Prosthet Dent* 2002;88(3):337–43.
- Farnaud SJ, Kosti O, Getting SJ, Renshaw D. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. *Scientific World Journal* 2010;10:434–56.
- Napeñas JJ, Brennan MT, Fox PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology* 2009;97(2):76–83.
- Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(3):535–43.
- Eliasson L, Carlén A. An update on minor salivary gland secretions. *Eur J Oral Sci* 2010;118(5):435–42.
- Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003;134(1):61–9.
- Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 1992;172(8):305–12.
- Wiener RC, Wu B, Crout R, Wiener M, Plassman B, Kao E, et al. Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults. *J Am Dent Assoc* 2010;141(3):279–84.
- Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth—2nd edition. *Gerodontology* 1997;14(1):33–47.
- Bergdahl M, Bergdahl J. Perceived taste disturbance in adults: prevalence and association with oral and psychological factors and medication. *Clin Oral Investig* 2002;6(3):145–9.
- Fenoll-Palomares C, Muñoz Montagud JV, Sanchiz V, Herreros B, Hernández V, Mínguez M, et al. Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96(11):773–83.
- de Almeida del Vigna P, Grégio AM, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract* 2008;9(3):72–80.
- Navazesh M, Mulligan R, Karim R, Mack WJ, Ram S, Seirawan H, et al. Oral Substudy of the Women's Interagency HIV Study Collaborative Study Group. Effect of HAART on salivary gland function in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *Oral Dis* 2009;15(1):52–60.
- Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18(8):1039–60.
- Visvanathan V, Nix P. Managing the patient presenting with xerostomia: a review. *Int J Clin Pract* 2010;64(3):404–7.
- Nederfors T. Xerostomia and hyposalivation. *Adv Dent Res* 2000;14:48–56.
- Johansson AK, Johansson A, Unell L, Ekbäck G, Ordell S, Carlsson GE. A 15-yr longitudinal study of xerostomia in a Swedish population of 50-yr-old subjects. *Eur J Oral Sci* 2009;117(1):13–9.
- Gonsalves WC, Wrightson AS, Henry RG. Common oral conditions in older persons. *Am Fam Physician* 2008;78(7):845–52.
- Lavoie TN, Lee BH, Nguyen CQ. Current concepts: mouse models of Sjögren's syndrome. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:549107. Epub 2010 Dec 30.
- Hernández-Molina G, Avila-Casado C, Cárdenas-Velázquez F, Hernández-Hernández C, Calderillo ML, Marroquín V, et al. Similarities and differences between primary and secondary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2010; 37(4):800–8.
- Gomez FE, Cassís-Nosthas L, Morales-de-León JC, Bourges H. Detection and recognition thresholds to the 4 basic tastes in Mexican patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(4):629–36.
- Ergun S, Cekici A, Topcuoglu N, Migliari DA, Külekçi G, Tanyeri H, et al. Oral status and Candida colonization in patients with Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(2):e310–5.
- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164(12):1275–84.
- Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(Suppl. 3):iii3–4.
- Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J Dent Res* 2008;87(4):308–18.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554–8.
- Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Poveda R, Jiménez Y, Sarrión G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(7):E325–30.
- Wangkaew S, Kasitanon N, Sivasomboon C, Wichainun R, Sukitawut W, Louthrenoo W. Sicca symptoms in Thai patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma: a comparison with age-matched controls and correlation with disease variables. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24(4):213–21.
- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365(22): 2110–21.

31. Albilal JB, Lam DK, Clokie CM, Sándor GK. Systemic lupus erythematosus: a review for dentists. *J Can Dent Assoc* 2007;73(9):823–8.
32. Hoffman IE, Peene I, Meheus L, Huizinga TW, Cebeaucuer L, Iseberg D, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1155–8.
33. Gilboe IM, Kvien TK, Uhlig T, Husby G. Sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1103–9.
34. Moen K, Bertelsen LT, Hellem S, Jonsson R, Brun JG. Salivary gland and temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Oral Dis* 2005;11(1):27–34.
35. Aliko A, Ciancaglini R, Alushi A, Tafaj A. Sicca symptoms, and lacrimal and salivary flow in Albanian patients with rheumatoid arthritis. *J Oral Pathol Med* 2010;39(8):651–6.
36. Brun JG, Madland TM, Jonsson R. A prospective study of sicca symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49(2):187–92.
37. Zalewska A, Waszkiewicz N, Szajda SD, Waszkiel D. Impact of salivary flow and lysozyme content and output on the oral health of rheumatoid arthritis patients. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011;65:40–5.
38. Lin AL, Johnson DA, Stephan KT, Yeh CK. Alteration in salivary function in early HIV infection. *J Dent Res* 2003;82(9):719–24.
39. Navazesh M, Mulligan R, Barrón Y, Redford M, Greenspan D, Alves M, et al. Women's Interagency HIV Study participants. A 4-year longitudinal evaluation of xerostomia and salivary gland hypofunction in the Women's Interagency HIV Study participants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95(6):693–8.
40. Navazesh M, Mulligan R, Komaroff E, Redford M, Greenspan D, Phelan J. The prevalence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a cohort of HIV-positive and at-risk women. *J Dent Res* 2000;79(7):1502–7.
41. Scully C, Diz Dios P. Orofacial effects of antiretroviral therapies. *Oral Dis* 2001;7(4):205–10.
42. Cavasin Filho JC, Giovani EM. Xerostomy, dental caries and periodontal disease in HIV+ patients. *Braz J Infect Dis* 2009;13(1):13–7.
43. Silverberg MJ, Gore ME, French AL, Gandhi M, Glesby MJ, Kovacs A, et al. Prevalence of clinical symptoms associated with highly active antiretroviral therapy in the Women's Interagency HIV Study. *Clin Infect Dis* 2004;39(5):717–24.
44. Henderson L, Muir M, Mills PR, Spence E, Fox R, McCrudden EA, et al. Oral health of patients with hepatitis C virus infection: a pilot study. *Oral Dis* 2001;7(5):271–5.
45. Grossmann Sde M, Teixeira R, Oliveira GC, Gleber-Netto FO, Araújo FM, Carmo MA. Xerostomia, hyposalivation and sialadenitis in patients with chronic hepatitis C are not associated with the detection of HCV RNA in saliva or salivary glands. *J Clin Pathol* 2010;63(11):1002–7.
46. de Mattos Camargo Grossmann S, Teixeira R, de Oliveira GC, do Carmo MA. Detection of HCV RNA in saliva does not correlate with salivary flow or xerostomia in patients with chronic hepatitis C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(6):851–6.
47. Carrozzo M, Gandolfo S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(2):115–27.
48. Nawito Z, Amin A, El-Fadl SA, Abu El Einen K. Sicca complex among Egyptian patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Rheumatol* 2011;30(10):1299–304.
49. Ferreira MC, Prieto MH, Rodríguez SB, Vázquez RL, Iglesias AC, Dios PD. Whole stimulated salivary flow in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Oral Pathol Med* 2002;31(2):117–20.
50. Carrozzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 1. Sialadenitis and salivary glands lymphoma. *Oral Dis* 2008;14(2):123–30.
51. Ikuno N, Mackay IR, Jois J, Omagari K, Rowley MJ. Antimitochondrial auto-antibodies in saliva and sera from patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(12):1390–4.
52. Tanaka A, Nezu S, Uegaki S, Mikami M, Okuyama S, Kawamura N, et al. The clinical significance of IgA antimitochondrial antibodies in sera and saliva in primary biliary cirrhosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1107:259–70.
53. Tsuneyama K, Van De Water J, Yamazaki K, Suzuki K, Sato S, Takeda Y, et al. Primary biliary cirrhosis an epithelitis: evidence of abnormal salivary gland immunohistochemistry. *Autoimmunity* 1997;26(1):23–31.
54. Minarowska A, Minarowski L, Karwowska A, Sands D, Dabrowska E. The activity of cathepsin D in saliva of cystic fibrosis patients. *Folia Histochem Cytobiol* 2007;45(3):165–8.
55. Greabu M, Battino M, Mohora M, Totan A, Didilescu A, Spinu T, et al. Saliva—A diagnostic window to the body, both in health and in disease. *J Med Life* 2009;2(2):124–32.
56. Montaldo L, Montaldo P, Papa A, Caramico N, Toro G. Effects of saliva substitutes on oral status in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010;27(11):1280–3.
57. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl. 1):S64–71.
58. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant RJ, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92(3):281–91.
59. Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L, Gomez de Ferraris ME, Peydró A. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11(4):E309–14.
60. von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(Suppl):S57.e1–S57.e15.
61. Teymoortash A, Werner JA. Parotid gland involvement in sarcoidosis: sonographic features. *J Clin Ultrasound* 2009;37(9):507–10.
62. Drosos AA, Voulgari PV, Psychos DN, Tsifetaki N, Bai M. Sicca syndrome in patients with sarcoidosis. *Rheumatol Int* 1999;18(5–6):177–80.
63. Ahmad Y, Shahri NS, Hussein H, Said MS. Case review of sarcoidosis resembling Sjogren's syndrome. *J Clin Med Res* 2010;2(6):284–8.
64. Sacsquispe SJ, Antúnez-de Mayolo EA, Vicetti R, Delgado WA. Detection of AA-type amyloid protein in labial salivary glands. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16(2):e149–52.
65. Rajagopala S, Singh N, Gupta K, Gupta D. Pulmonary amyloidosis in Sjogren's syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Respirology* 2010;15(5):860–6.
66. Delèvaux I, André M, Amoura Z, Kémény JL, Piette JC, Aumaitre O. Concomitant diagnosis of primary Sjögren's syndrome and systemic AL amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(7):694–5.
67. Bakke M, Larsen SL, Lautrup C, Karlsborg M. Orofacial function and oral health in patients with Parkinson's disease. *Eur J Oral Sci* 2011;119(1):27–32.
68. Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA, Panisset M. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(2):204–7.
69. Tumilasci OR, Cersósimo MG, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(5):660–7.
70. Brik R, Rosen I, Savulescu D, Borovoi I, Gavish M, Nagler R. Salivary antioxidants and metalloproteinases in juvenile idiopathic arthritis. *Mol Med* 2010;16(3–4):122–8.
71. Walton AG, Welbury RR, Foster HE, Wright WG, Thomason JM. Sialochemistry in juvenile idiopathic arthritis. *Oral Dis* 2002;8(6):287–90.
72. Martins FM, Casseb J, Penalva-de-Oliveira AC, de Paiva MF, Watanuki F, Ortega KL. Oral manifestations of human T-cell lymphotropic virus infection in adult patients from Brazil. *Oral Dis* 2010;16(2):167–71.
73. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, et al. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(3):365–71.

74. Giozza SP, Santos SB, Martinelli M, Porto MA, Muniz AL, Carvalho EM. Salivary and lacrimal gland disorders and HTLV-1 infection. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2008;109(3):153–7.
75. DeBate RD, Tedesco LA, Kerschbaum WE. Knowledge of oral and physical manifestations of anorexia and bulimia nervosa among dentists and dental hygienists. *J Dent Educ* 2005;69(3):346–54.
76. Pham Dang N, Picard M, Mondié JM, Barthélémy I. Complete congenital agenesis of all major salivary glands: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(4):e23–7.
77. Taji SS, Savage N, Holcombe T, Khan F, Seow WK. Congenital aplasia of the major salivary glands: literature review and case report. *Pediatr Dent* 2011;33(2):113–8.
78. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(4):221–39.
79. Field EA, Fear S, Higham SM, Ireland RS, Rostron J, Willetts RM, et al. Age and medication are significant risk factors for xerostomia in an English population, attending general dental practice. *Gerodontology* 2001;18(1):21–4.
80. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003;9(4):165–76.
81. Darwaza A, Lamey PJ, Connell JM. Hydrallazine-induced Sjögren's syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988;17(2):92–3.
82. Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, Pavletic SZ, Atkinson JC. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis* 2008;14(5):396–412.
83. Hull KM, Kerridge I, Schifter M. Long-term oral complications of allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(2):265–70.
84. Imanguli MM, Atkinson JC, Mitchell SA, Avila DN, Bishop RJ, Cowen EW, et al. Salivary gland involvement in chronic graft-versus-host disease: prevalence, clinical significance, and recommendations for evaluation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(10):1362–9.
85. Lew J, Smith JA. Mucosal graft-vs-host disease. *Oral Dis* 2007;13(6):519–29.
86. Soares AB, Faria PR, Magna LA, Correa ME, de Sousa CA, Almeida OP, et al. Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J Oral Pathol Med* 2005;34(6):368–73.
87. Porter SR, Fedele S, Habbab KM. Xerostomia in head and neck malignancy. *Oral Oncol* 2010;46(6):460–3.
88. Cheng SC, Wu VW, Kwong DL, Ying MT. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol* 2011;84(1001):393–402.
89. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol* 2011;47(6):441–8.
90. Furuse J, Nagashima F. Inhibitor of MEK1/2, selumetinib, for biliary tract cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(5):579–81.
91. Márton K, Madléna M, Bánóczy J, Varga G, Fejérdy P, Sreebny LM, et al. Unstimulated whole saliva flow rate in relation to sicca symptoms in Hungary. *Oral Dis* 2008;14(5):472–7.
92. Kalk WW, Vissink A, Stegenga B, Bootsma H, Nieuw Amerongen AV, Kallenberg CG. Sialometry and sialochemistry: a non-invasive approach for diagnosing Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61(2):137–44.
93. Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Nieuw Amerongen AV. Sialometry and sialochemistry: diagnostic tools for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1110–6.
94. Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil* 2007;34(10):711–23.
95. Rostron J, Rogers S, Longman L, Kaney S, Field EA. Health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome and xerostomia: a comparative study. *Gerodontology* 2002;19(1):53–9.
96. Eliasson L, Carlén A, Almståhl A, Wikström M, Lingström P. Dental plaque pH and micro-organisms during hyposalivation. *J Dent Res* 2006;85(4):334–8.
97. Su N, Marek CL, Ching V, Grushka M. Caries prevention for patients with dry mouth. *J Can Dent Assoc* 2011;77:b85.
98. Meurman JH, Grönroos L. Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections. *Oral Oncol* 2010;46(6):464–7.
99. Deng Z, Kiyuna A, Hasegawa M, Nakasone I, Hosokawa A, Suzuki M. Oral candidiasis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143(2):242–7.
100. Sasano T, Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Sekine-Hayakawa Y, Kawai M, Uneyama H. Application of umami taste stimulation to remedy hypogeusia based on reflex salivation. *Biol Pharm Bull* 2010;33(11):1791–5.
101. Toida M, Nanya Y, Takeda-Kawaguchi T, Baba S, Iida K, Kato K, et al. Oral complaints and stimulated salivary flow rate in 1188 adults. *J Oral Pathol Med* 2010;39(5):407–19.
102. Nalcaci R, Baran I. Oral malodor and removable complete dentures in the elderly. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(6):e5–9.
103. Koshimune S, Awano S, Gohara K, Kurihara E, Ansai T, Takehara T. Low salivary flow and volatile sulfur compounds in mouth air. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96(1):38–41.
104. Slot DE, Vaandrager NC, Van Loveren C, Van Palenstein Helderman WH, Van der Weijden GA. The effect of chlorhexidine varnish on root caries: a systematic review. *Caries Res* 2011;45(2):162–73.
105. Versteeg PA, Slot DE, van der Velden U, van der Weijden GA. Effect of cannabis usage on the oral environment: a review. *Int J Dent Hyg* 2008;6(4):315–20.
106. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section; Oral Care Study Group; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 2010;18(8):1061–79.
107. de Castro Jr G, Guindalini RS. Supportive care in head and neck oncology. *Curr Opin Oncol* 2010;22(3):221–5.
108. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97(1):28–46.
109. Coppes RP, Stokman MA. Stem cells and the repair of radiation-induced salivary gland damage. *Oral Dis* 2011;17(2):143–53.
110. Lin CY, Chang FH, Chen CY, Huang CY, Hu FC, Huang WK, et al. Cell therapy for salivary gland regeneration. *J Dent Res* 2011;90(3):341–6.
111. Hendrickson RG, Morocco AP, Greenberg MI. Pilocarpine toxicity and the treatment of xerostomia. *J Emerg Med* 2004;26(4):429–32.
112. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury 3rd PL, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159(2):174–81.
113. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304(4):452–60.
114. Tomiita M, Takei S, Kuwada N, Nonaka Y, Saito K, Shimojo N, et al. Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2010;20(5):486–90.
115. Bernardi R, Perin C, Becker FL, Ramos GZ, Gheno GZ, Lopes LR, et al. Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(1):105–10.
116. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):6–17.
117. Voskoboinik B, Babu K, Hack JB. Cevimeline (Evxac[®]) overdose. *J Med Toxicol* 2011;7(1):57–9.
118. Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhutter CW, Lockhart PB, Tindall E, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1293–300.
119. Leung KC, McMillan AS, Wong MC, Leung WK, Mok MY, Lau CS. The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome in southern Chinese patients: a randomised double-blind, placebo-controlled crossover study. *Clin Rheumatol* 2008;27(4):429–36.

120. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiødt M. Management of salivary hypo-function during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(Suppl):S66.e1–S66.e19.
121. Femiano F, Rullo R, di Spirito F, Lanza A, Festa VM, Cirillo N. A comparison of salivary substitutes versus a natural sialogogue (citric acid) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction: a clinical, randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112(1):e15–20.
122. Spiegelberg L, Djasim UM, van Neck HW, Wolvius EB, van der Wal KG. Hyperbaric oxygen therapy in the management of radiation-induced injury in the head and neck region: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(8):1732–9.
123. Forner L, Hyldegaard O, von Brockdorff AS, Specht L, Andersen E, Jansen EC, et al. Does hyperbaric oxygen treatment have the potential to increase salivary flow rate and reduce xerostomia in previously irradiated head and neck cancer patients?. A pilot study. *Oral Oncol* 2011;47(6):546–51.
124. Braga FP, Lemos Junior CA, Alves FA, Migliari DA. Acupuncture for the prevention of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Braz Oral Res* 2011;25(2):180–5.
125. Jedel E. Acupuncture in xerostomia—A systematic review. *J Oral Rehabil* 2005;32(6):392–6.
126. Strietzel FP, Martín-Granizo R, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna M, Reichart PA et al. Electrostimulating device in the management of xerostomia. *Oral Dis* 2007;13(2):206–13.
127. Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GR, Alajbeg I, Pejda S, Vuletić L, et al. Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: a multicenter, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):180–90.
128. Hargitai IA, Sherman RG, Strother JM. The effects of electrostimulation on parotid saliva flow: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):316–20.