

Patologia del cavo orale e apparato cardiovascolare

Dalle nuove acquisizioni della letteratura emerge una chiara correlazione tra stomatopatie e diverse patologie cardiovascolari, soprattutto tra parodontopatie e aterosclerosi. Nell'approccio al paziente con cardiopatia ischemica non dovrebbe perciò essere sottovalutato il possibile ruolo dei batteri parodontopatici

La cavità orale è un vero e proprio complesso apparato, facente parte dello splanocranio, caratterizzato da una marcata plurispecializzazione funzionale.

Nonostante la sua complessità, va sottolineato che la cavità orale è facilmente accessibile e ispezionabile e la sua esplorazione è molto utile poiché, oltre a consentire la raccolta di segni e sintomi di stretto interesse odontostomatologico, permette di rilevare molti segni patognomonicamente di patologie: infatti diverse stomatopatie sono correlate a malattie sistemiche (pemfigo, pemfigoide, AIDS, leucemie, epatopatie, ecc).

In questo lavoro cercheremo di focalizzare, alla luce delle nuove acquisizioni scientifiche, le correlazioni tra stomatopatie e patologie dell'apparato cardiovascolare.

Nella cavità orale sono stati individuati e isolati più di 500 specie di batteri e diversi virus. È proprio l'aspetto batteriologico che caratterizza il collegamento tra cavo orale e apparato cardiovascolare.

I recenti progressi della microbiologia orale che permettono di isolare i batteri (tecnica PCR, PCR real-time) o loro tracce metaboliche nelle sedi di infezioni extra-orali e le tecniche di biologia molecolare che permettono di distinguere i diversi cloni di una stessa specie, hanno suscitato un rinnovato interesse e una maggiore preoccupazione nei confronti delle infezioni del cavo orale e dei potenziali rischi sistemici correlati.

■ Batteriemia e sistema immunitario

La placca batterica dentale costituisce il più concentrato accumulo di differenti batteri dell'organismo umano: delle 500 specie differenti identificate, un considerevole numero sono anaerobie.

La placca dentale è organizzata sotto forma di biofilm batterico, struttura complessa costituita da cellule batteriche adese a una superficie (elemento dentario) e incluse in una vasta matrice extracellulare composta essenzialmente da polisaccaridi e proteine: all'interno di tale struttura i microrganismi possono sopravvivere e proliferare trovando protezione dall'ambiente e dai farmaci.

Qualsiasi procedura invasiva sui tessuti orali, come estrazioni dentarie, trattamenti endodontici, levigature radicolari o altri trattamenti igienici che inducono sanguinamento, provoca il passaggio di microrganismi nel sangue circolante che raramente supera i 15-30 minuti.

L'incidenza e la dimensione della batteriemia sono direttamente proporzionali al grado di infiammazione e di infezione, nonché all'efficienza del sistema immunitario dell'ospite.

In pazienti sani, infatti, il sistema immunitario riesce a controllare qualsiasi batteriemia, mentre in pazienti a rischio, una batteriemia anche poco significativa favorisce l'infezione metastatica a livello di "locus minoris resistentiae".

■ Endocardite batterica

Tra i pazienti a rischio di infezione metastatica al primo posto troviamo i pazienti cardiopatici: la prima "relazione pericolosa" tra cavo orale e apparato cardiovascolare riguarda l'endocardite batterica.

L'endocardite batterica metastatica è un'infezione caratterizzata da un'alterazione infiammatoria di tipo essudativo-proliferativo che può colpire le valvole cardiache, un difetto del setto e l'endocardio murale, producendo vegetazioni sull'endocardio stesso.

La malattia prende origine come conseguenza della localizzazione di microrganismi su vegetazioni sterili, costituite da piastrine e fibrina, che si formano su aree di endotelio traumatizzato, in aree di turbolenza, su cicatrici o in pazienti debilitati con particolari neoplasie.

Streptococchi e stafilococchi sono responsabili di circa l'80% dei casi: di recente si è verificata una riduzione cospicua delle endocarditi da *Streptococcus viridans*, a cui però fa riscontro un aumento di altri streptococchi (per esempio *Streptococcus faecalis* e *bovis*), *Staphylococcus aureus*, germi opportunisti (*Pseudomonas*, *Serratia*, *Difteroidi*) e bacilli anaerobi Gram-negativi (*Fusobacterium*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*).

Tutti questi bacilli sono stati isolati nel cavo orale in forma saprofitica o in corso di patologia.

I sintomi dell'endocardite, che può manifestarsi in forma sub-acute o acuta, iniziano solitamente entro due settimane dall'evento precipi-

tante e sono rappresentati da febbre moderata e soffi cardiaci costantemente presenti.

Per quanto riguarda la profilassi dell'endocardite batterica, tale procedura è obbligatoria per determinati pazienti cardiopatici mentre è facoltativa per altri pazienti (tabella 1).

Per quanto riguarda i pazienti cardiopatici in cui la profilassi è facoltativa, bisogna tenere presente che il rischio di infezione metastatica può aumentare se la cardiopatia si associa ad altre patologie, come diabete mellito di tipo 2, trapianto d'organo, protesi articolari (entro i primi due anni), immunodepressione, splenectomia.

Il protocollo standard per la profilassi dell'endocardite batterica durante procedure invasive nel cavo orale, suggerito e aggiornato nel 2006 dalla British Society for Antimicrobial Chemotherapy Cardiology, prevede la somministrazione di 3 grammi di amoxicillina per os 1 ora prima dell'intervento.

In merito ai vari protocolli di profilassi, nessun regime ha dimostrato una provata efficacia nella prevenzione dell'endocardite batterica e il fallimento della prevenzione si può verificare per ciascun trattamento.

Le incertezze su questa problematica sono principalmente attribuibili alla bassa incidenza dell'endocardite batterica che è rimasta la stessa degli anni '40 (11-50 casi per milione di abitanti/anno), epoca in cui è stata introdotta la profilassi antibiotica.

Comunque, per l'operatore è preferibile e doveroso attenersi ai protocolli di profilassi per evitare implicazioni medico-legali.

Malattia reumatica con interessamento miocardico

Il danno cardiaco, oltre che per infezione metastatica, si può verificare anche per un meccanismo immunologico causato da un'ipersensibilità indotta dallo Streptococco beta emo-

litico di gruppo A di Lancefield (*Streptococcus pyogenes*), che insieme ad altri membri del genere *Streptococcus* formano la flora batterica predominante del cavo orale.

Siamo nel capitolo della cosiddetta malattia reumatica con interessamento miocardico, altra "relazione pericolosa" tra cavo orale e apparato cardiocircolatorio.

La teoria della malattia focale o infezione focale, che risale ad oltre cent'anni fa, ha svolto un ruolo fondamentale in medicina per circa 30 anni (1907-1937), portando all'estrazione massiva di denti compromessi endodonticamente. Durante i decenni successivi, con il miglioramento delle terapie endodontiche, si è sviluppato un quasi disinteresse sulla teoria delle malattie focali; ma i recenti progressi della microbiologia e della biologia molecolare hanno suscitato un rinnovato interesse e una maggiore preoccupazione nei confronti di foci infiammatori cronici com'è appunto il granuloma dentario, considerato che sono stati individuati altri batteri e, soprattutto, si è stabilita la presenza degli Herpes virus nel contesto dei granulomi dentari (*Citomegalovirus* e virus di Epstein-Barr) il cui ruolo è ancora oggetto di studio.

Più che di granuloma si dovrebbe parlare di reazione granulomatosa, cioè di reazione infiammatoria cronica che si localizza a livello del periapice dentario a seguito di patologia pulpale cronica con necrosi della stessa. Tale lesione è caratterizzata da una popolazione cellulare (macrofagi, linfociti, fibroblasti) che comunemente troviamo in altre lesioni granulomatose dell'organismo, come il granuloma tubercolare, il granuloma brucellare, il granuloma da corpo estraneo.

Finalisticamente il granuloma dentario va considerato come una barriera creata dall'organismo, a livello del forame apicale, al passaggio di batteri, virus e tossine provenienti dal canale radicolare.

La disposizione e il significato anatomo-patologico delle cellule, nel granuloma dentario, è la stessa degli altri granulomi: al centro i macrofa-

Tabella 1

Profilassi dell'endocardite batterica

Pazienti cardiopatici in cui la profilassi antibiotica è obbligatoria

> Categoria ad alto rischio

- Protesi valvolare
- Pregressi episodi di endocardite batterica
- Shunt polmonari ricostruiti chirurgicamente
- Cardiopatie congenite cianogene (trasposizione delle grandi arterie, tetralogia di Fallot)

> Categoria a rischio moderato

- Altre malformazioni congenite (diverse da quelle indicate sopra e di seguito)
- Disfunzioni valvolari acquisite (per es. malattia cardiaca reumatica)
- Cardiomiopatia ipertrofica
- Prolasso della valvola mitralica con rigurgito e/o lembi ispessiti

Pazienti cardiopatici in cui la profilassi antibiotica è facoltativa

> Categoria a rischio trascurabile

- Difetto isolato del setto atriale
- Correzione chirurgica di difetti del setto atriale, ventricolare (oltre 6 mesi) o dotto arterioso pervio
- By-pass coronarico
- Prolasso della valvola mitralica senza rigurgito valvolare
- Soffi fisiologici, funzionali o innocenti
- Pregressa malattia di Kawasaki senza disfunzione valvolare
- Pregressa febbre reumatica senza disfunzione valvolare
- Pacemaker cardiaco (intravascolare ed epicardiaco) e defibrillatori impiantati

Fonte: Società Italiana di Parodontologia. Progetto terapia: strategie per il controllo dell'infezione. 2003

Figura 1



Ortopantomografia (particolare) con grossa reazione granulomatosa a carico di premolare inferiore

Figura 2



Completo riassorbimento del granuloma dopo opportuna terapia canalare

gi, a diretto contatto con la noxa patogena, quindi i linfociti e all'esterno i fibrociti. È da sottolineare come recenti ricerche abbiano dimostrato la notevole importanza che riveste il sistema immunitario nell'eziopatogenesi del granuloma. In esso infatti sono stati messi in evidenza linfociti T helper, killer e suppressor, linfociti B, IgE, IgM, IgG come pure fattori del complemento, IL1 e IL4 e TNF-alfa. Infatti nell'evoluzione delle reazioni apicali possono verificarsi tutti i tipi di reazioni immunitarie proposte da Gell e Coombs.

La malattia reumatica con interessamento del miocardio può essere spiegata sia con un meccanismo di ipersensibilità tipo III sia con un meccanismo di autoimmunità. Nella prima ipotesi patogenetica, la continua produzione di antigeni da parte del focolaio infettivo cronico (granuloma) porta alla formazione di immunocomplessi circolanti che presentano alcune caratteristiche di patogenicità, essendo in quantità elevata, dimensioni ridotte e in eccesso di antigene: ne consegue la precipitazione che avviene preferenzialmente nelle strutture vascolari a filtro e flusso ematico turbolento (sinovia articolare, coroide, glomeruli renali, endocardio). Una volta depositatisi, i complessi immuni inducono localmente delle lesioni infiammatorie che determinano le manifestazioni cliniche.

Le lesioni cardiache, nel decorso della malattia reumatica, possono verificarsi, come accennato, anche per un meccanismo di autoimmunità, per cui un'infezione diviene responsabile di una malattia che si mantiene anche dopo la soppressione del focus che l'ha innescata. Il fenomeno dell'autoimmunità, anche se ancora non del tutto chiarito, viene collegato sia al cosiddetto mimetismo molecolare, alla somiglianza cioè tra antigeni microbici e antigeni della membrana cellulare dell'ospite che determina una reattività crociata tra antigeni microbici (non self) e antigeni tissutali (self), sia alla cosiddetta denaturazione del mosaico antigenico delle strutture cellulari, con conseguente formazione di autoantigeni, secondaria alla flogosi cronica.

Anche se lo streptococco di Lancefield raramente è stato isolato dal canale radicolare degli elementi dentari, un'azione simile è stata ipotizzata per altri batteri soprattutto Gram-negativi, tramite l'azione di un antigene lipopolisaccaride della parete cellulare (LPS o endotossina). Queste endotossine, chiamate anche superantigeni per la caratteristica di legarsi a un numero estremamente alto di linfociti T-helper, promuovono un massiccio incremento di citochine proinfiammatorie e questo continuo rilascio in circolo, dovuto alla persistenza del focus infiammatorio, può causare lesioni a distanza

(lesioni da immunocomplessi) o alterare l'omeostasi immunitaria dell'organismo (autoimmunità).

Attualmente l'approccio specialistico nei confronti dei granulomi dentari è certamente conservativo per l'elemento dentario interessato; infatti, la terapia canalare, secondo protocolli standardizzati, determina il completo riassorbimento del granuloma che si trasforma in tessuto osteoide e poi in osso con completa "restitutio ad integrum" del tessuto periapicale (figure 1 e 2).

Parodontopatia: fattore di rischio cardiovascolare

Terza "relazione pericolosa" tra cavo orale e apparato cardiovascolare è la parodontopatia come fattore di rischio cardiovascolare.

Negli ultimi anni numerosi studi su questo argomento stanno mettendo in luce aspetti fino ad ora sottovalutati riguardo l'influenza che alcune patologie croniche del cavo orale, come appunto le parodontopatie, possono avere sulle condizioni generali del soggetto; in particolare stanno emergendo sperimentazioni sempre più convincenti circa i rapporti tra parodontopatie e malattie cardiovascolari.

La parodontopatia è una malattia cronica, caratterizzata da fasi di quiescenza e fasi di attività del tessuto di sostegno dei denti causata da

una flora microbica in presenza di una predisposizione individuale; il passaggio dalla fase di quiescenza a quella di attività è legato probabilmente al viraggio della flora batterica causale da forme Gram-positive e mobili a forme Gram-negative e immobili, cui appartengono le specie maggiormente patogene.

I batteri principalmente responsabili, riconosciuti ormai dalla maggior parte dei parodontologi, sono cinque, tutti Gram-negativi e, ad eccezione del primo che è aerobio facoltativo, tutti anaerobi obbligati: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia* e *Prevotella tanneriae*.

L'attenzione dei ricercatori si è focalizzata sul possibile ruolo dei microrganismi nella fisiopatologia dell'aterosclerosi, in quanto numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza di una associazione tra infezione da *Chlamydia pneumoniae* e malattie cardiovascolari. L'analisi di campioni di tessuto vascolare rimossi chirurgicamente ha dimostrato la presenza di *C. pneumoniae* nel 50-75% di tutte le placche aterosclerotiche. Altri studi su ateriomi carotidei hanno isolato oltre alla *C. pneumoniae* anche *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ed *Helicobacter pylori*.

È probabile che l'azione locale di questi microrganismi possa contribuire allo sviluppo delle placche aterosclerotiche: ciò potrebbe spiegare la natura focale di questa malattia.

L'aterosclerosi è una malattia multifattoriale caratterizzata dal punto di vista anatomo-patologico da tre tipi di placca: strie lipidiche, placche fibrose e lesioni complicate.

Com'è risaputo il primo movens del processo aterosclerotico è l'aumento dei livelli di colesterolo LDL circolante, che attraversano l'endotelio e si accumulano nelle porzioni interne della tunica intima, dove vanno incontro a una serie di modificazioni che comprendono l'aggregazione, l'ossidazione e la degradazione delle loro componenti. Questi lipidi modificati agiscono come molecole

di segnalazioni per la liberazione di citochine chemiotattiche che richiamano all'interno dell'intima macrofagi e linfociti.

Il macrofago, definito come la cellula prototipale dell'aterosclerosi, tramite recettori spazzino ingloba grandi quantità di LDL ossidate trasformandosi in cellula schiumosa carica di lipidi.

La caratteristica di questi recettori spazzino è quella di riconoscere schemi macromolecolari con raggruppamenti di cariche negative che sono presenti sulle LDL ossidate come pure sulle endotossine batteriche. È probabile che la famiglia dei recettori spazzino possa essersi sviluppata, durante l'evoluzione dell'essere umano, allo scopo di conferire una protezione dall'endotossinemia; infatti, oltre alle LDL ossidate, sono stati proposti altri antigeni di natura batterica (*Chlamydia pneumoniae* e altri batteri Gram-negativi) e virali (*Cytomegalovirus* ed *Herpes simplex 1*) come candidati alla pro-

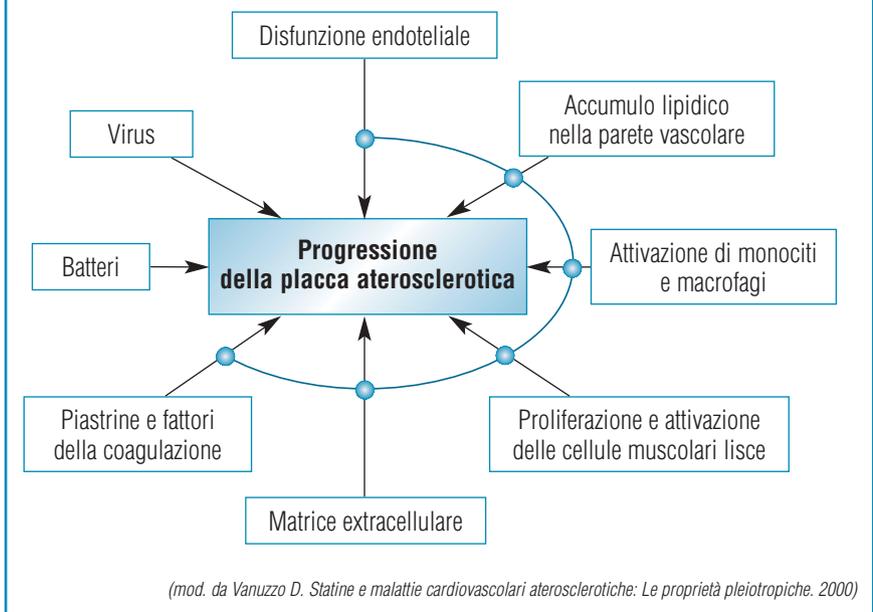
gressione della malattia aterosclerotica in quanto questi antigeni agiscono direttamente sui macrofagi per promuovere l'infiammazione.

Una volta formatasi la stria lipidica può rimanere tale senza dare problemi clinici oppure, stimolata dallo stress emodinamico e/o dall'attivazione infiammatoria, progredire verso una placca aterosclerotica con restringimento del lume dell'arteria. La placca si forma a seguito della liberazione, da parte dei macrofagi, di fattori di crescita che stimolano la migrazione e la divisione delle cellule muscolari lisce, nonché la formazione del cappuccio fibroso; il nucleo lipidico viene in questo modo fisicamente separato dalla superficie endoteliale e la placca si stabilizza (figura 3).

Lo sviluppo di complicanze cliniche acute richiede in genere il verificarsi di un ulteriore evento patogenetico, come la formazione di un trombo sulla placca che è andata incontro ad una fissurazione superficiale. Affin-

Figura 3

Batteri e virus tra i fattori implicati nella progressione della placca

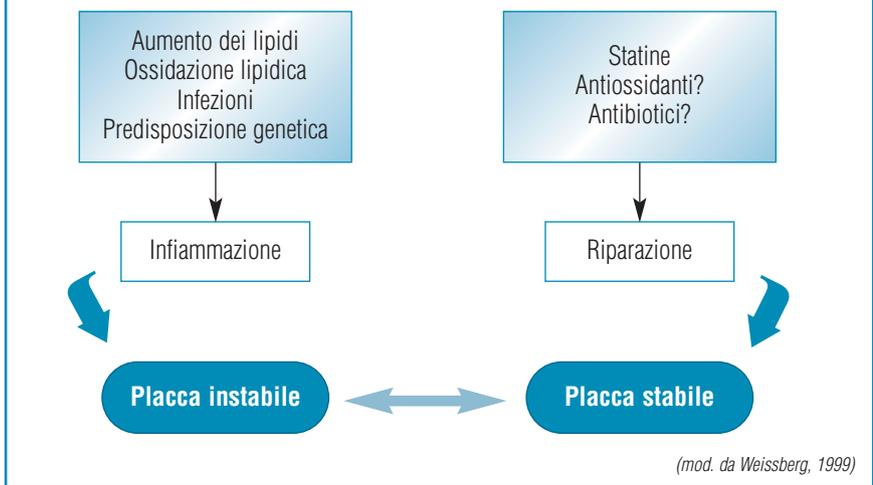


ché la placca aterosclerotica possa rompersi è necessario un processo di attivazione della stessa: l'abbondante presenza di macrofagi, cellule T e mastociti attivati nelle vicinanze della sede di rottura ci dice che l'attivazione è dovuta a un meccanismo infiammatorio. Questa interpretazione è confermata anche dall'aumento nel siero della proteina C reattiva, marker infiammatorio che è direttamente correlato

al rischio coronarico; anche nel paziente parodontopatico l'aumento della proteina C reattiva risulta essere un reperto frequente. Le cellule infiammatorie, già presenti nella placca fibrosa stabile, possono essere attivate, oltre che da lipidi proinfiammatori e citochine, anche da antigeni batterici in corso di batteriemie, come dimostrato dall'isolamento degli stessi nella placca aterosclerotica (figura 4).

Figura 4

Dinamicità della placca



Possiamo quindi affermare che i batteri o loro prodotti metabolici o di disgregazione (endotossine), provenienti da foci infiammatori cronici (tasche parodontali) sono in grado non solo di favorire l'accrescimento della placca aterosclerotica, ma anche di determinarne l'attivazione con conseguente fissurazione e trombosi.

Effetti dei farmaci

L'ultima "relazione pericolosa" tra patologia del cavo orale e apparato cardiovascolare è, per così dire, una relazione inversa, nel senso che la patologia del cavo orale (iperplasia gengivale) è un effetto collaterale della terapia con calcioantagonisti. In verità l'iperplasia gengivale è un evento piuttosto raro ed il caso documentato in figura 5 è stato l'unico da noi osservato.

Dal punto di vista fisiopatologico si ipotizza che tale disturbo possa dipendere da un aumento della stimolazione di una sottopopolazione di fibroblasti particolarmente sensibili a questi farmaci: si suppone che il blocco del trasporto intracellulare di calcio diminuisca la captazione dell'acido folico, sostanza indispensabile per l'attività della collagenasi (enzima che degrada la matrice extracellulare) con conseguente accumulo di tessuto fibroso. Condizione favorente e aggravante è la scarsa igiene orale e soprattutto dentale con accumulo di placca e tartaro che rappresenta un ulteriore stimolo irritativo per i fibroblasti; infatti l'iperplasia gengivale non interessa le zone edentule.

Figura 5

Iperplasia gengivale



■ Conclusioni

La relazione tra parodontopatie e aterosclerosi è quella che affascina maggiormente gli studiosi ed è attualmente oggetto di numerose ricerche. L'infezione parodontale viene vista sempre più non solo come una malattia del cavo orale, ma come una malattia sistemica. È stato inoltre accertato che l'attivazione o la riattivazione di un processo flogistico sistemico può costituire una delle più importanti cause di rottura delle placche aterosclerotiche coronariche, con conseguente scatenamento delle sindromi coronariche acute.

Sono in corso diversi studi clinici, soprattutto nei paesi scandinavi, sulla terapia antibiotica in pazienti sopravvissuti a infarto del miocardio: in uno di questi, su 141 pazienti ricoverati per episodi di infarto miocardio o angina pectoris in Finlandia e caratterizzato dall'uso della claritromina, si è scoperto, nell'arco di tre mesi, che i

pazienti senza parodontite mostrava una riduzione significativa nella ricorrenza di eventi infartuali, mentre questo risultato positivo era completamente assente nei soggetti con parodontite (Paju e al. *Atherosclerosis* 2006; 188: 412-9).

In un altro studio sull'aterosclerosi carotidea su 411 pazienti, si è visto che nell'arco di sette mesi l'11.7% del campione mostrava segni di progressione dell'aterosclerosi carotidea indipendenti dai tradizionali fattori di rischio, ma strettamente correlati, invece, allo stato di salute del cavo orale dei pazienti stessi e gli autori concludono che la presenza di infiammazione, di malattia parodontale e una trascurata igiene orale sono elementi correlati alla patologia vascolare (Schillinger e al. *Stroke* 2006; 37: 2271-6).

■ Riflessioni

Considerato quanto esposto, è auspicabile che i medici di medicina

generale che hanno in carico pazienti con cardiopatia ischemica, così come gli specialisti cardiologi, prendano atto di queste recenti acquisizioni sulla patogenesi dell'aterosclerosi e non sottovalutino, nell'interesse dei pazienti stessi, il possibile ruolo giocato dai batteri, soprattutto parodontopatici, nella cardiopatia ischemica.

Ecco perché, nell'approccio al paziente affetto da cardiopatia ischemica, è doveroso, dopo la prescrizione della terapia farmacologica, invitare il cardiopatico a modificare gli stili di vita (abolizione del fumo, dieta iposodica e ipocalorica, incremento dell'attività fisica aerobia, ecc.), e metterlo in guardia dalla presenza e persistenza nell'organismo di eventuali foci infiammatori cronici e, considerato che si tratta di foci a prevalente localizzazione stomatologica, lo inviti ad effettuare un controllo dello stato di salute del cavo orale.

