



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:

IGIENE DENTALE

**Follow-up a distanza delle
manifestazioni orali
nell' Immunodeficienza
Comune Variabile (CVID)**

Relatore: Prof.ssa
Maria Giovanna Danieli

Tesi di Laurea di:
Asya Ferracuti

Anno Accademico 2021-2022

Sommario

INTRODUZIONE.....	3
IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE.....	6
<i>Epidemiologia.....</i>	6
<i>Eziologia.....</i>	7
<i>Sintomi.....</i>	8
<i>Complicanze.....</i>	9
<i>Disturbi alle vie respiratorie.....</i>	11
<i>Disturbi all'apparato gastrointestinale.....</i>	11
<i>Malattie autoimmuni.....</i>	12
<i>Disturbi linfoproliferativi e granulomatosi.....</i>	13
<i>Tumori.....</i>	13
<i>Diagnosi.....</i>	14
<i>Terapia.....</i>	16
CVID E MANIFESTAZIONI ORALI.....	19
<i>SAR (Stomatite aftosa Ricorrente).....</i>	19
<i>Herpes labialis.....</i>	22
<i>Candida orale.....</i>	25
<i>Cheilite angolare.....</i>	28
<i>Malattia parodontale.....</i>	29
CONTRIBUTO SPERIMENTALE.....	32
<i>GRUPPO A.....</i>	33
<i>GRUPPO B.....</i>	38
RISULTATI.....	41
1. <i>Tempi di diagnosi.....</i>	42
2. <i>Benefici delle terapie.....</i>	44
3. <i>Miglior terapia e migliori presidi.....</i>	46
4. <i>Igiene orale dei pazienti affetti da CVID.....</i>	51
CONCLUSIONI.....	55
BIBLIOGRAFIA.....	56

INTRODUZIONE

L'immunodeficienza Comune Variabile è una patologia caratterizzata da bassi livelli di immunoglobuline sieriche dovuti ad un difetto nel processo di produzione anticorpale che comporta una spiccata suscettibilità ad infezioni batteriche negli individui affetti.

Deve il suo nome al fatto di essere la più frequente tra le immunodeficienze umorali sintomatiche, da cui l'appellativo "comune", mentre l'aggettivo "variabile" deriva dalla forte eterogeneità del quadro clinico che presentano i pazienti: dalle più comuni problematiche agli apparati respiratorio e gastrointestinale a complicazioni di maggior rilevanza come disturbi linfoproliferativi o neoplasie. Sarebbe infatti più corretto definire la CVID come una "sindrome" in quanto comprende una vasta gamma di sintomi e non si manifesta con un quadro clinico preciso in tutti i pazienti.

La maggior parte dei pazienti affetti accusa problematiche a carico dell'apparato respiratorio e gastrointestinale quali:

- patologie infiammatorie ricorrenti
- malattie e citopenie autoimmuni
- linfoproliferazioni policlonali
- Granulomatosi sistemica
- Enteropatie
- più elevato rischio di sviluppare linfomi e neoplasie solide.

Il sistema immunitario oltre a svolgere una funzione protettiva dagli agenti patogeni esterni come batteri, virus o parassiti si occupa anche di riconoscere e ripulire il nostro organismo da cellule senescenti, danneggiate o mutate, la loro mancata eliminazione potrebbe trasformarle in cellule tumorali. Un'insufficienza delle cellule immunitarie riduce l'efficienza del sistema e aumenta il rischio di formazioni neoplastiche e di malattie infiammatorie metaboliche o immunodegenerative.

A causa di questa varietà delle manifestazioni cliniche la diagnosi richiede ancora tempi molto lunghi (in media 4-5 anni) nei quali i pazienti rischiano di sviluppare altre complicanze gravi.

Avendo il sistema immunitario compromesso non è raro che questi pazienti siano soggetti a ricorrenti episodi di infezioni batteriche, virali o fungine anche a livello del cavo orale. Tali sintomi possono essere considerati come un campanello d'allarme utile all'intercettazione della patologia. I pazienti

affetti da CVID sono più suscettibili a episodi di *Herpes Labialis*, Candida orale, stomatiti aftose, cheiliti angolari, infiammazione e sanguinamento gengivale. Recenti studi hanno evidenziato la correlazione tra la CVID e patologie come gengivite e parodontite. È molto importante quindi monitorare questi pazienti regolarmente attraverso un programma di sedute di igiene dentale da stabilire in base agli orari e allo stile di vita di ognuno di loro. Un paziente che si sente ascoltato e seguito sarà maggiormente spinto a seguire il trattamento che gli è stato suggerito e sarà in grado di autovalutarsi e auto-monitorarsi.

Questo studio prende in considerazione due campioni di pazienti:

- il primo campione è stato analizzato 8 anni fa da una studentessa di Igiene Dentale che li ha visitati uno ad uno compilando una cartella clinica accurata completa di anamnesi generale e odontoiatrica, indici parodontali e test salivari, fornendo così le informazioni necessarie ad avere un'idea chiara delle condizioni orali di ciascun paziente.
- Il secondo campione è invece composto da alcuni pazienti visitati precedentemente (primo campione) e altri a cui è stata diagnosticata l'immunodeficienza di recente. A tutti sono state poste domande riguardanti la progressione della patologia, dalla diagnosi alla terapia, con una particolare attenzione ai disturbi associati alla cavità orale.

Questo studio ha lo scopo di confrontare i pazienti dei due campioni al fine di:

1. verificare se i tempi di diagnosi siano ancora così lunghi o se, ad oggi, si ha una maggior conoscenza della patologia che ne favorisce l'intercettazione precoce evitando eventuali complicazioni.
2. comprendere se ci siano stati dei miglioramenti effettivi delle condizioni di vita degli affetti da Immunodeficienza Comune Variabile, sia a livello sistemico che orale, grazie alla terapia sostitutiva a base di Immunoglobuline a cui sono stati sottoposti tutti i pazienti
3. stabilire se esiste una terapia più efficace delle altre o farmaci in grado di portare sollievo a tutti quei pazienti affetti da disturbi associati al cavo orale, verificando che non ci siano effetti collaterali rilevanti associati alla terapia o farmaci prescritti.
4. Verificare se i pazienti siano seguiti da un professionista che abbia dato loro corrette istruzioni per un corretto mantenimento del cavo orale e se le condizioni di salute orale dei pazienti siano migliorate

CAPITOLO 1

IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE

L'immunodeficienza comune variabile comprende un gruppo eterogeneo di sintomi o malattie la cui causa è riconducibile ad una ipogammaglobulinemia significativa di origine sconosciuta, accompagnata da incapacità di produrre anticorpi specifici in seguito ad una immunizzazione e suscettibilità alle infezioni specialmente a carico di batteri capsulati.

Epidemiologia

La CVID viene definita "malattia rara" in quanto, secondo le modalità europee, non supera i 5 casi su 10.000 persone. Infatti la sua incidenza, cioè il numero di nuovi casi registrati a settembre del 2021, è stimata da 1:25.000 a 1:50.000, il che la rende la seconda più comune immunodeficienza primitiva in Europa (21% delle immunodeficienze) subito dopo il deficit isolato di IgA che colpisce un soggetto ogni 600 individui, anche questa patologia risulta essere asintomatica e può progredire in CVID. Questi dati non sono però certi visto il ritardo diagnostico della patologia e la mancanza di screening sulla popolazione. Non è quindi corretto affermare che la CVID sia una patologia rara.

Entrambe colpiscono prevalentemente giovani adulti dai 20 ai 40 anni, ma può manifestarsi anche in età infantile (i bambini di età inferiore ai 4 anni sono stati esclusi dai criteri diagnostici in quanto il loro sistema immunitario poco sviluppato potrebbe emulare un'immunodeficienza). Colpisce in egual misura entrambi i sessi mentre è presente una prevalenza di casi nella popolazione nera e asiatica rispetto a quella caucasica.

Eziologia

La CVID è dovuta ad una mutazione genetica che avviene in maniera sporadica nella popolazione. Tuttavia esiste un 20% dei casi in cui l'insorgenza della patologia è familiare, di questi l'80% è a trasmissione autosomica dominante e il restante 20% è a trasmissione autosomica recessiva.

Grazie ai progressi della tecnologia è possibile ad oggi utilizzare metodiche innovative come sequenziatori NGS (New Generation Sequencing) che consentono di eseguire indagini su tutto il genoma (GWAS, genome wide association study) di vasti campioni di popolazione al fine di identificare la presenza di SNP (single nucleotide polymorphisms) e quali sono i profili poligenici più a rischio. Purtroppo i dati sono difficili da reperire vista la rarità della patologia, ma dai risultati ottenuti è possibile suddividere i pazienti affetti da CVID in 2 gruppi:

- il 10-25% di loro presentano difetti ad un singolo gene
- gli altri presentano il coinvolgimento di più fattori sia genetici che ambientali, per studiarli dobbiamo quindi ricorrere all'epigenetica.

L'epigenetica è una branca della biologia molecolare che studia i meccanismi in grado di influenzare l'attività dei geni senza alterarne la scrittura. Tra i principali troviamo la metilazione del DNA, alterazione delle proteine istoniche e modifiche ai microRNA.

Intervenendo su determinati fattori e modificando il proprio stile di vita è possibile ridurre il rischio di manifestare la patologia o sviluppare dei farmaci che ne modifichino lo sviluppo. Più si avanza con l'età e più l'epigenetica ha un impatto importante rispetto alla genetica ed entrambe ci accompagnano per tutta la vita. Tra i fattori esterni che aumentano il rischio di patologie troviamo:

- alimentazione e assunzione di macronutrienti
- obesità
- fumo
- inquinamento
- stress
- predisposizione genetica
- infezioni
- farmaci

Sintomi

Come già accennato in precedenza la CVID non si manifesta con un quadro clinico ben definito ma i sintomi variano da individuo a individuo e dipendono da predisposizione genetica e fattori epigenetici vari.

Sono tuttavia presenti dei sintomi che possono essere considerati importanti "campanelli d'allarme" per diagnosticare la patologia. Secondo l'organizzazione no profit Jeffrey Model Foundation pazienti che presentano questi segnali dovrebbero essere sottoposti ad esami di accertamento e monitorati nel tempo:

Disturbi alle vie respiratorie	Disturbi gastrointestinali	Infezioni ricorrenti	Storia familiare	Ritardo nella crescita/ deficit attenzione
Più di due episodi di sinusite in un anno	Diarrea cronica	Micobatteri inusuali o opportunistici		
Più di due episodi di otite in un anno (70%)	Calo ponderale	Severe virali in un anno: Raffreddore Herpes Verruche Condilomi		
Più di due episodi di polmonite in un anno per più anni (75-80%)		Fungine come candidosi orale persistente		
		Cutanee gravi o ascessi		
		Necessità di terapia antibiotica endovenosa per eradicare ogni tipo di infezione		

Complicanze

Nel 20% dei casi la CVID viene diagnosticata nell'età infantile in quanto i pazienti presentano grande suscettibilità ad ogni tipo di infezione, ma di norma i sintomi insorgono dalla seconda alla quarta decade di vita.

Secondo lo studio di Cunningham-Rundles (1999):

	ETÀ MEDIA DI INSORGENZA DEI SINTOMI	ETÀ MEDIA DI DIAGNOSI
MASCHI	23	29
FEMMINE	28	33

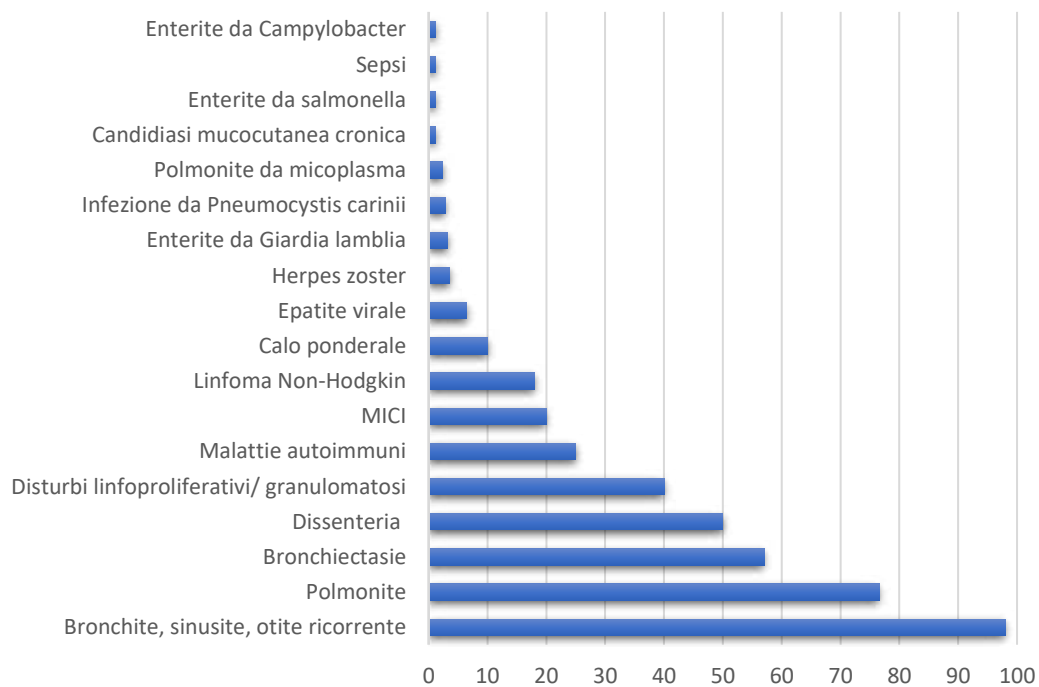
Come è possibile notare la diagnosi aveva un ritardo medio di 5-6 anni che ad oggi è diminuito ad una media di 4-5 anni, un lasso di tempo decisamente ancora troppo lungo dovuto perlopiù all'insorgenza tardiva dei sintomi. Circa il 5% dei pazienti risulta essere asintomatico e non necessita di terapia, ma semplicemente di monitoraggio nel tempo. In questi casi la diagnosi è stata possibile solo grazie ad esami di routine o effettuati per altri scopi.

Ad ogni modo ignorare i campanelli d'allarme o non capirne la causa in breve tempo porta ad un importante ritardo nella diagnosi che, specialmente nei pazienti sintomatici, evolve in complicanze gravi in diversi distretti dell'organismo: vie respiratorie, gastrointestinali, sistema linfatico, cute, ecc...

La diagnosi tardiva è ad oggi un problema rilevante per i pazienti affetti da tale patologia in quanto rischiano di andare incontro a disturbi anche molto debilitanti:

COMPLICANZE INFETTIVE	%
Bronchite, sinusite, otite ricorrente	98
Polmonite	76,6
Bronchiectasie	57
Dissenteria	50
Disturbi linfoproliferativi/granulomatosi	40
Malattie autoimmuni	25
MICI	20
Linfoma Non-Hodgkin	18
Calo ponderale	10
Epatite virale	6,5
Herpes zoster	3,6
Enterite da <i>Giardia lamblia</i>	3,2
Infezione da <i>Pneumocystis carinii</i>	2,8
Polmonite da micoplasma	2,4
Candidiasi mucocutanea cronica	1,2
Enterite da <i>salmonella</i>	1,2
Sepsi	1,2
Enterite da <i>Campylobacter</i>	1,2

Distribuzione delle complicazioni infettive in percentuale dei pazienti affetti da CVID



Disturbi alle vie respiratorie

La principale problematica che colpisce la maggior parte dei pazienti affetti da questa patologia è la sinusite cronica definita come patologia infiammatoria a carico dei seni paranasali caratterizzata da rinorrea. La secrezione di muco bianco è indice di un'infezione di natura virale, se il muco è giallastro l'infezione è batterica. In entrambi i casi si avrà l'ostruzione delle vie aeree provocando insufficienza respiratoria, dolore a livello dei seni paranasali e se grave anche cefalea e febbre. Può addirittura arrivare a coinvolgere i seni nasali (rinosinusite) o le strutture ossee adiacenti (osteomielite).

La sinusite è causata perlopiù da batteri capsulati come *Streptococcus pneumoniae* o *aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia Coli*.

Episodi ricorrenti di sinusite, otite, bronchite, polmonite a lungo andare possono danneggiare le vie respiratorie sia alte che basse portando a patologie croniche gravi come bronchiectasie.

Disturbi all'apparato gastrointestinale

I pazienti affetti da COVID presentano una forte alterazione della flora microbica intestinale che li rende particolarmente suscettibili ad infezioni batteriche a carico di protozoi. Tra i patogeni più frequentemente responsabili troviamo infatti l'*Helicobacter pylori* e la *Giardia lamblia*. Tali infezioni costituiscono un rischio importante nell'insorgenza di gastriti e coliti croniche che provocano dissenteria e se cronicizzano possono causare:

- Malassorbimento con conseguente calo ponderale
- MICI (Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali)
- Varie enteropatie (celiachia, gastrite e colite linfocitarie, granulomatosi intestinali, ecc...)

Malattie autoimmuni

Si tratta di un gruppo di patologie caratterizzate da una iperattività del sistema immunitario che produce autoanticorpi, cioè immunoglobuline non mirate verso i parassiti patogeni ma verso cellule self riconoscendole come estranee o nocive. Una sorta di autodistruzione dell'organismo che se non controllata rischia di distruggere porzioni di tessuti rilevanti e recare danno all'intero apparato.

Nonostante l'iperattività immunitaria possa risultare contrastante con l'immunodeficienza che caratterizza la CVID è bene tenere a mente come questa patologia derivi da una serie di mutazioni geniche che colpiscono i loci che regolano il sistema immunitario, quindi un'alterazione dei sistemi di riconoscimento del non self è tutt'altro che improbabile.

Sono anzi piuttosto comuni nei pazienti immunodeficienti fenomeni di autoimmunità:

- ITP (piastrinopenia autoimmune o trombocitopenia immune o porpora autoimmune trombocitopenica)
- AHIA (anemia emolitica autoimmune)
- Altre malattie autoimmuni organo-specifiche:
 - Cute (vitiligine, psoriasi, alopecia, ecc...)
 - Tratto gastro-intestinale (anemia perniciosa, gastrite atrofica, ecc...)
 - Sistema endocrino (tiroiditi varie, diabete, ecc...)

Nel 15% dei casi le malattie autoimmuni costituiscono il campanello d'allarme per ulteriori accertamenti, rappresentano quindi l'esordio dei sintomi della patologia.

Disturbi linfoproliferativi e granulomatosi

In seguito ad un'infezione importante non è raro che pazienti affetti da Immunodeficienza presentino disturbi linfoproliferativi granulomatosi. Si tratta di flogosi (infiammazioni) di tipo granulomatoso, ovvero caratterizzate da formazioni rotondeggianti di tessuto infiammatorio localizzato nell'interstizio di diversi organi come fegato, milza, intestino, cute o polmoni (questi ultimi risultano essere i più frequentemente colpiti per gli individui affetti da questo tipo di patologia).

Ma la flogosi granulomatosa non è l'unico disturbo che affligge questi pazienti. La ricerca mostra come siano frequenti anche episodi di linfoproliferazione policlonale, un'iperstimolazione del sistema immunitario che porta alla formazione di cloni linfoidi B causando l'aumento di dimensioni dei linfonodi che li ospitano.

I principali disturbi linfoproliferativi riscontrabili in pazienti affetti da CVID sono la linfadenopatia generalizzata e la splenomegalia (ingrossamento della milza).

Tumori

Pazienti con questo tipo di problematiche vanno costantemente monitorati in quanto presentano un aumentato rischio di sviluppare tumori gastrointestinali e LNH (linfoma non-Hodgkin), ovvero causati da una incontrollata riproduzione di linfociti T o B.

Diagnosi

Tutti questi quadri clinici non bastano a formulare una diagnosi ufficiale in quanto non rivelano l'effettiva carenza di immunoglobuline sieriche nel torrente circolatorio, ma sono una conseguenza osservabile di un deficit nel funzionamento del sistema immunitario, alcuni pazienti non presentano nemmeno un sintomo. Pertanto, dobbiamo considerare tali manifestazioni cliniche come dei semplici campanelli d'allarme che richiedono ulteriori approfondimenti.

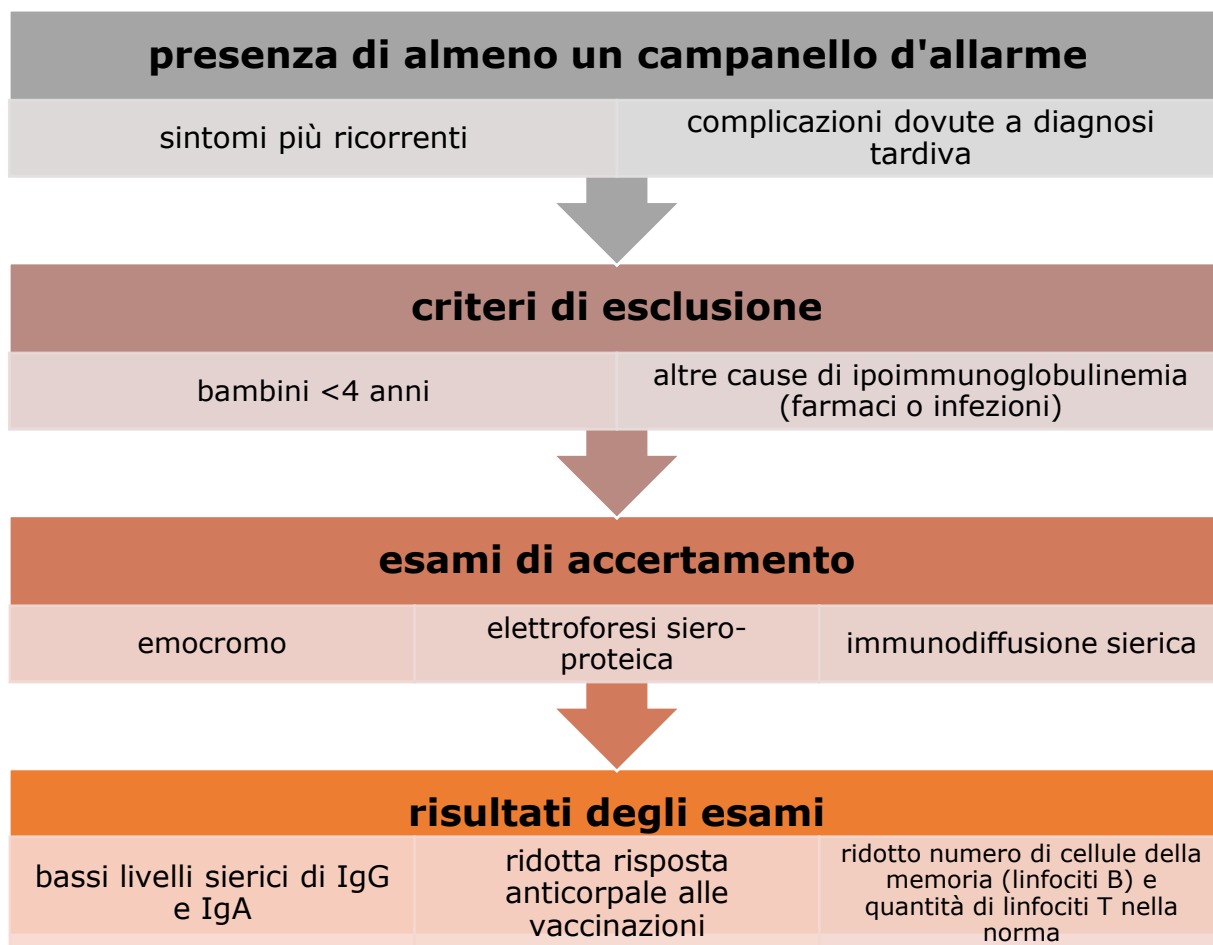
Al fine di confermare o escludere un'ipotetica immunodeficienza i pazienti che presentano uno o più sintomi correlati a CVID devono essere sottoposti ad alcuni esami ematici:

- ✚ **Emocromo**
- ✚ **Elettroforesi siero-proteica**
- ✚ **Immunofissazione sierica:** identifica quale classe di immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) causano bande anomale nell'elettroforesi

Sono esami che consentono di visualizzare un ipotetico deficit di immunoglobuline sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo. Esistono poi metodi più specifici:

- ✚ **Tipizzazione linfocitaria:** individua una carenza linfocitaria ed eventuali anomalie nel processo maturativo dei linfociti B
- ✚ **Ricerca di anticorpi antitetano:** viene effettuata prima e dopo la vaccinazione antitetanica per verificare se ci sia o meno una risposta al vaccino (in caso di risposta ridotta o assente è possibile affermare che il sistema immunitario del paziente in questione è compromesso)

Riassumendo la diagnosi effettiva dell'Immunodeficienza Comune Variabile secondo i criteri diagnostici dell'ESID (European Society for Immunodeficiencies) andrebbe effettuata seguendo diversi step:



Terapia

Nel 1952 Ogden Burton, un immunologo americano, davanti ad un raro caso di agammaglobulinemia (mancata produzione di anticorpi dovuta ad una mutazione del cromosoma X) ha effettuato delle trasfusioni di plasma contenente immunoglobuline come terapia sostitutiva notando un significativo miglioramento nel paziente che risultava meno suscettibile alle infezioni. Questo evento ha aperto la strada per l'uso delle IVIG (IntraVenous ImmunoGlobulin) ovvero una terapia sostitutiva di immunoglobuline che negli anni '80 è diventata la terapia standard per molte malattie autoimmuni, infiammatorie ed immunologiche come la COVID.

Ad oggi l'IVIG rimane il trattamento di scelta con dosaggi che variano da 0 a 0,6 grammi pro kg ogni 3 o 4 settimane che consentono al paziente di raggiungere i 600 mg/dl di immunoglobuline necessarie alla profilassi delle infezioni principali, impedendone il peggioramento. Il dosaggio preciso e l'intervallo tra una somministrazione e l'altra viene stabilito in base alle condizioni del paziente e al suo catabolismo (se il catabolismo è accelerato serviranno dosi maggiori o un intervallo di breve durata).

Tuttavia l'endovenosa non è l'unica via di somministrazione, ad oggi viene praticata anche la sottocutanea (SCIG: SubCutaneous Immunoglobulin) che per alcuni pazienti risulta essere più efficace:

IVIG		SCIG	
<i>vantaggi</i>	<i>svantaggi</i>	<i>vantaggi</i>	<i>svantaggi</i>
permette la somministrazione di ampi volumi di Ig consentendo una frequenza mensile	<p>richiede un buon accesso venoso</p> <p>può causare effetti collaterali sistemici (nausea, cefalea, affaticamento, ecc...)</p> <p>deve essere effettuata in ospedale perché richiede una supervisione medico-infermieristica</p>	<p>accesso venoso non richiesto</p> <p>priva di effetti collaterali sistemici, ma possono provocare arrossamento e prurito a livello locale</p> <p>permette l'autosomministrazione, lasciando maggior libertà al paziente</p>	<p>dosaggio da 0,1 a 0,2 grammi pro kg che obbliga a praticare il procedimento in 4/6 siti diminuendo l'intervallo di tempo tra una somministrazione e l'altra</p>

Gli effetti collaterali sia sistemici che locali, immediati e a lungo termine, possono essere facilmente bloccati con la sospensione della terapia e la sua sostituzione. Nel caso di shock anafilattico da allergia si procede con la somministrazione di steroidi e adrenalina.

Esiste una terza via di somministrazione che è stata usata in passato: via intramuscolare. Consente l'iniezione di un volume minimo di Ig (massimo 2 ml) per evitare dolore ed irritazione dei tessuti muscolari, in aggiunta la massa muscolare e la vascolarizzazione del sito variano da individuo a individuo e possono influenzare l'assorbimento delle Ig rendendo l'effetto terapeutico meno prevedibile. A causa di queste complicazioni il suo utilizzo ad oggi è praticamente nullo.

Ad oggi la ricerca ha reso possibile una nuova modalità terapeutica che associa i principali vantaggi delle terapie sopraelencate. Si tratta di una terapia a frequenza mensile per via sottocutanea in un unico sito che sfrutta la nuova tecnologia "drug delivery" per la dispersione delle immunoglobuline. Tale effetto si ottiene mediante un pretrattamento a base di ialuronidasi umana ricombinante, un enzima in grado di scindere l'acido ialuronico presente nel sottocute formando degli spazi reversibili e transitori attraverso i quali le

immunoglobuline riescono a farsi strada facilmente, consentendo un miglior assorbimento. La ialuronidasi è già presente nel nostro organismo per degradare e riprodurre l'acido ialuronico fisiologicamente, con il pretrattamento non si fa altro che potenziare temporaneamente questo effetto.

Questa nuova terapia ha rappresentato un'importante svolta per gli affetti da immunodeficienze in quanto esiste un forte rapporto tra la tipologia di trattamento e la qualità di vita: un iter diagnostico-terapeutico travagliato e doloroso può risultare stressante sia per il paziente che per i suoi cari, un'autogestione della propria patologia migliora sensibilmente lo stato psicologico e sociale degli individui e facilita l'organizzazione e la razionalizzazione delle spese sanitarie (un risparmio di 2.200€ per paziente secondo il giornale italiano di Health Technology Assessment).

Nonostante i notevoli vantaggi della SCIG rispetto alla IVIG in Italia la percentuale di individui ad utilizzarla risulta inferiore al 90% (a differenza di altri Paesi europei) a causa dell'intolleranza di alcuni pazienti.

In Italia il farmaco viene distribuito gratuitamente dal Sistema Sanitario Nazionale che però non fornisce gli strumenti per la somministrazione a domicilio (pompe infusionali). Di certo è una mancanza che va colmata, ad oggi si può contare sul supporto delle aziende farmaceutiche, medici e centri di cura.

CAPITOLO 2

CVID E MANIFESTAZIONI ORALI

Come sopraccitato l'Immunodeficienza Comune Variabile consiste in un deficit anticorpale, specialmente di IgG e IgA. Le IgG sono le più diffuse nel torrente circolatorio, principali responsabili della risposta a lungo termine mentre le IgA si trovano soprattutto a livello delle mucose (tratto respiratorio, gastrointestinale e urogenitale). Ne deriva che una carenza di queste immunoglobuline rende gli individui affetti particolarmente suscettibili ad infezioni a livello delle mucose orali. Non è raro, infatti, che pazienti affetti da CVID manifestino ricorrenti episodi di stomatiti aftose, Herpes Labialis, Candidosi orale, cheilite angolari, gengivite, ipoplasia dello smalto.

Le manifestazioni orali della CVID non vanno ignorate in quanto hanno maggior probabilità di peggiorare e cronicizzare andando ad incidere negativamente sulla qualità di vita del paziente. Una semplice infiammazione gengivale se trascurata potrebbe tramutarsi in parodontite anche in pazienti sani, coloro che presentano immunodeficienza sono sottoposti ad un rischio maggiore. In particolare, la CVID prevede una mancata regolazione della produzione di citochine del TNF α (Tumor Necrosis factor) che rende le gengive particolarmente fragili e soggette ad episodi di necrosi dei tessuti molli con ulcerazioni importanti che a loro volta aumentano il rischio di invasioni batteriche e parodontiti aggressive.

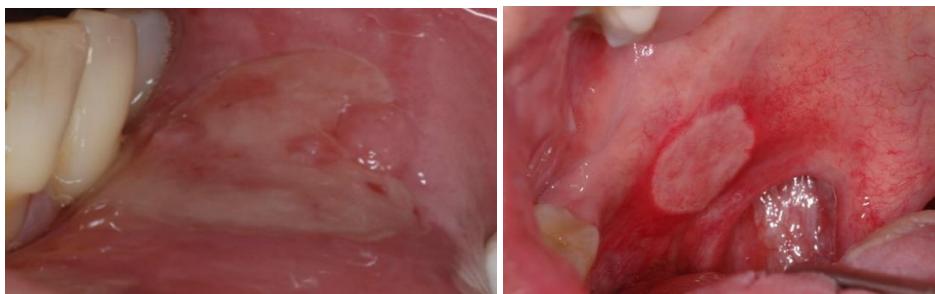
SAR (Stomatite aftosa Ricorrente)

La SAR è una patologia ulcerativa orale molto frequente che colpisce il 50% della popolazione indipendentemente da etnia o età. Si manifestano inizialmente con una sensazione di bruciore e prurito localizzati in quella che sarà l'area della futura afta. Entro qualche giorno si svilupperà una bolla di pus che scoppiando si trasformerà in un'ulcera molto dolorosa e fastidiosa di colore biancastro o giallognolo e circondata da un anello di mucosa rossa e infiammata talvolta accompagnata dalla presenza di un alone biancastro. Hanno tendenzialmente una forma ovale, ma non sono tutte uguali, in base alle loro sembianze possono essere suddivise in:

1. **afte minori:** sono di gran lunga le più frequenti e il loro aspetto è come descritto in precedenza: un centro ovale necrotico circondato da un eritema periferico, possono presentarsi singolarmente o multiple e vengono chiamate in questo modo per via delle loro dimensioni ridotte (diametro <1 cm). Possono colpire qualsiasi zona della mucosa orale ma l'area più soggetta sembra essere quella della mucosa labiale vestibolare. Guariscono da sole nel giro di 10 giorni.



2. **afte maggiori:** il loro aspetto è a quelle minore, se non fosse per le loro dimensioni che superano il centimetro. Possono essere sia singole che duplici e si presentano soprattutto nel periodo dell'infanzia e adolescenza specie sulla mucosa labiale e sul palato molle. Sono molto debilitanti in quanto molto dolorose e rendono difficile la masticazione e sono quasi sempre accompagnate da ipersalivazione e alito pesante, di conseguenza hanno un forte impatto anche a livello sociale per il paziente. Anche le afte maggiori guariscono da sole ma impiegano anche 5-6 settimane.



3. **afte erpetiformi:** dall'aspetto ricordano le ulcere erpetiche, un insieme di piccole lesioni di dimensioni <1-2 mm e sono molto rare rispetto alle due forme precedenti. Appaiono solo in età adulta ed impiegano dai 10 ai 15 giorni per guarire.



In tutti i casi la probabilità di recidiva con le stomatiti è molto alta e l'intervallo di tempo che intercorre tra un episodio e l'altro sembra diminuire sempre più con l'avanzare dell'età.

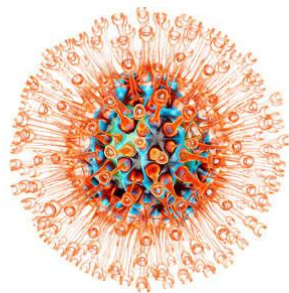
Non è nota ad oggi l'eziologia della Stomatite ma esistono diverse ipotesi patogeniche che sembrano essere coinvolte nell'insorgenza della patologia, nonostante la ricerca non ne abbia ancora dimostrato la diretta correlazione. Almeno per il momento è quindi più corretto parlare di "fattori predisponenti" di cui i principali sono:

- fattori immunitari: per cause ignote alcune cellule della mucosa orale vengono considerate nocive dalle cellule del nostro sistema immunitario che reagisce provvedendo all'eliminazione di tali cellule provocando le lesioni tissutali
- familiarità
- squilibri ormonali
- classe socio-economica (sembra che colpisca maggiormente le classi più agiate)
- traumi (morsicature, bevande molto calde, apparecchi ortodontici)
- fattori emotivi (stress, ansia e depressione giocano un ruolo importante)
- dieta non equilibrata (scarso apporto di vitamine, ferro e zinco)
- l'intolleranza ad alimenti, conservanti o particolari farmaci (citotossici e chemioterapici)
- batteri, funghi o virus
- malattie cutanee o reumatiche o gastrointestinali (celiachia, colite ulcerosa e morbo di Crohn)
- alcune cure mediche (soprattutto radioterapia)

Non conoscendo la causa scatenante è difficile individuare un rimedio che si adatti alle esigenze di tutti i pazienti e acceleri il processo curativo e riparatorio delle afte. In generale la ricerca ha dimostrato come l'acido ialuronico esogeno possa essere efficace specialmente nella fase di ricostruzione dei tessuti danneggiati e della riepitelizzazione che segue il processo ulcerativo aftoso. Inoltre, l'acido ialuronico funge da barriera protettiva che isola la lesione da cibo, lingua e saliva favorendo la guarigione e alleviando il dolore. Ad oggi è presente nel mercato in paste a base di corticosteroidi e gel antisettici.

Herpes labialis

Conosciuto comunemente come "febbre delle labbra" e come la SAR è un disturbo autolimitante che guarisce senza la necessità di farmaci ma risulta essere molto doloroso e fastidioso. È una patologia virale che si manifesta in prossimità della mucosa labiale, sia interna che esterna, sottoforma di piccole vescicole a grappolo che infiammano il tessuto e lo rendono molto dolorante.



È causato da un virus a DNA il cui nome scientifico è Herpes Simplex di tipo 1 o HSV-1. Appartiene quindi al genere Herpes, una Famiglia di virus molto ampia sia per morfologia che per sintomatologia che può portare (febbre delle labbra, varicella, fuoco di Sant'Antonio, mononucleosi, pitiriasi rosea, sarcoma di Kaposi, ecc...). hanno tutti la peculiare caratteristica di non abbandonare l'ospite dopo la prima infezione ma di annidarsi all'interno di alcuni siti dell'organismo causando infezioni latenti. In base al sito nel quale si annidano possono essere suddivisi in diverse classi biologiche (alfa, beta, gamma).

Quasi il 100% della popolazione umana è già stata infettata all'età di 15 anni, è il virus in assoluto più diffuso al mondo ma

la maggior parte delle infezioni sono asintomatiche. Degli studi affermano che si trasmette con il contatto diretto tra madre e figlio durante l'infanzia in quanto il contagio avviene anche in assenza di lesioni erpetiche perché il virus è contenuto in gran quantità anche nella saliva ed anche un semplice bacio potrebbe essere causa di trasmissione virale.

Come già detto la maggior parte degli infetti risulta essere comunque asintomatico, nei casi restanti si presentano le tipiche vescicole, stimolazione del sistema immunitario con produzione di anticorpi, riparazione dei tessuti danneggiati. Alcune particelle virali però perdono il pericapside (struttura proteica icosaedrica che riveste e protegge il DNA virale) e risalgono per via retrograda lungo i nervi sensitivi fino a raggiungere il ganglio del trigemino in cui rimane in forma latente.

Solo il 20-30% degli individui affetti soffre di lesioni ricorrenti da HSV-1 dovute ad una migrazione continua del DNA virale dal ganglio alla cute che in condizioni di immunocompetenza viene contrastata efficacemente dal sistema immunitario, nel caso in cui il paziente per svariate ragioni risulti immunodepresso il virus riesce a riprodursi.

La "riattivazione" sembra non avvenire in maniera casuale ma risulta essere influenzata da alcuni fattori esterni che abbassano le difese immunitarie del paziente permettendo al virus di farsi strada indisturbato e riprodursi in prossimità della mucosa labiale. Solitamente si manifesta in caso di:

- Forte stress
- Febbre o malattie da raffreddamento
- Esposizione ai raggi ultravioletti
- Trauma locale (interventi odontoiatrici, chirurgia estetica)
- Esposizione a temperature estreme
- Malnutrizione
- Sbalzi ormonali

Evitando questi fattori di innesco è possibile prevenire l'insorgenza dell'Herpes. Tuttavia, non è sempre semplice evitarli sviluppando una reazione morbosa aspecifica di bruciore, prurito e dolore nella zona delle labbra. Questa fase viene definita "prodromica" e il fastidio è dovuto alla moltiplicazione esponenziale del virus; infatti, si è molto contagiosi nonostante non siano ancora presenti le vescicole. Può durare anche qualche giorno ed è importante captarne i sintomi in quanto è proprio in questa fase che fanno effetti i preparati antivirali più efficaci per questo tipo di disturbo:

- **Aciclovir:** applicazione topica ogni 4 ore (notte esclusa) dai 5 ai 10 giorni e non ha alcun effetto al di fuori della fase prodromica in quanto provvede a bloccare la moltiplicazione virale.
- **Penciclovir:** attenua il dolore se applicato ogni 2 ore per 4 giorni consecutivi indipendentemente dalla fase di progressione della patologia.

Questi farmaci alleviano moltissimo gli effetti del virus, che si manifestano prima con delle vescicole colme di liquido giallognolo di piccole dimensioni (dai 2 ai 5 mm). Dopo pochi giorni, le pustole scoppiano rilasciando un liquido molto contagioso e si uniscono a formare un'unica grande ulcera grigiastra dolorante. Essendo l'ulcera a tutti gli effetti una lesione cutanea si formerà un tappo piastrinico o "crosta" sempre più rossa, dura e resistente che provocherà altro prurito, dolore e sanguinamento nonostante il paziente non risulti più contagioso. Infine, si avrà una guarigione completa del tessuto epiteliale.

Tutto il processo dura in media dieci giorni.

Candida orale

La Candida è un'infezione fungina molto diffusa che può colpire diverse aree del corpo umano. È provocata da miceti del genere *Candida* (in particolare la specie *albicans*, presente nel 90% dei casi) facenti parte della flora microbica orale e gastrointestinale in veste di patogeni opportunisti, il che significa che non recano danno in condizioni di immunocompetenza ma che in determinate occasioni (abbassamento delle difese immunitarie o alterazione della flora batterica che causa la diminuzione dei microrganismi antagonisti della Candida) si moltiplicano eccessivamente provocando lesioni tipiche biancastre molto pruriginose.

Gli apparati maggiormente colpiti sono la cute e le mucose, anche quelle del cavo orale. In ogni caso come i precedenti la Candida è un disturbo autolimitante e dopo qualche giorno sparisce anche senza l'utilizzo di presidi particolari.

Anche in questo caso gli episodi di Candida non avvengono casualmente, ma esistono dei fattori esterni in grado di alterare la flora microbica o le difese immunitarie:

- Terapie antibiotiche
- Terapie cortisoniche
- Xerostomia (scarsa produzione salivare)
- Scarsa igiene orale soprattutto se associata all'utilizzo di protesi mobili
- Diabete
- Stati di immunodepressione e immunodeficienza (HIV)
- Disturbi endocrini (diabete, ipoparatiroidismo, ipofunzionalità surrenalica ecc.)
- Disturbi alimentari (anemia da carenza di ferro, deficit di vitamina B12, di folati ecc.)

Ha una manifestazione clinica tipica: placche biancastre su lingua, gengive, parte interna del labbro, ugola, tonsille e, nei casi più gravi, arriva a coinvolgere anche esofago e basse vie respiratorie. Sono molto dolorose e fastidiose specialmente durante la masticazione e deglutizione. Si ha infatti la sensazione di avere un corpo estraneo in bocca perché la lingua sembra essere ovattata e gonfia perdendo anche la percezione gustativa.

In base alla sintomatologia che provoca la Candidosi orale si suddivide in:

- **CPA (*pseudomembranosa acuta*):** conosciuta come "mughetto" si manifesta con placche giallo-biancastre facilmente removibili per strofinamento. Colpisce perlopiù neonati (avendo la bocca sterile non possiedono microrganismi antagonisti che ne limitino la proliferazione), anziani (con problemi di xerostomia o malnutrizione) e pazienti affetti da HIV con sistema immunitario compromesso.



- **CEA (*eritematosa acuta*):** conosciuta come "glossite atrofica" e si manifesta con lingua gonfia, sensibile e priva papille a causa di una soppressione batterica in seguito ad un trattamento antibiotico ad ampio spettro come le tetracicline.



di

- **CIC (*iperplastica cronica*):** conosciuta come "leucoplachia candidosica", a differenza della CPA non sono removibili e nel 5-11% dei casi la *Candida albicans* è in grado di modificare alcune componenti della saliva in nitrosamine (agenti cancerogeni), è quindi necessario un monitoraggio continuo della lesione.



- **CEC (eritematosa cronica):** conosciuta anche come "stomatite da dentiera" perché associata ad una scarsa igiene orale che favorisce la formazione di un biofilm di lieviti e batteri sulla dentiera specie dopo l'assunzione di zuccheri fermentabili; gli acidi carbossilici prodotti dal metabolismo dei microrganismi va ad irritare la gengiva sottostante la dentiera rendendo il tessuto eritematoso.

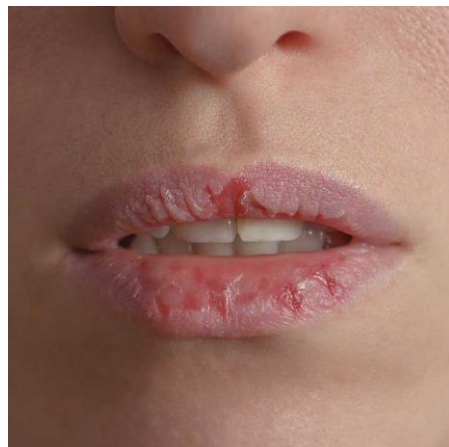


- **CA (cheilite angolare):** comunemente conosciute come "perlèche".



Sono tutte infezioni primarie, nel caso in cui dovessero cronicizzare rischierebbero di provocare infezioni secondarie più gravi come:

- **Cheilo-candidosi:** labbra gonfie, doloranti e coperte di croste doloranti a causa della presenza di *C. albicans* e un'eccessiva esposizione a raggi solari.



- **CMC (muco-cutanea cronica):** insieme di manifestazioni cliniche derivanti dalla CPA che se associate a problemi endocrini o ereditari specifici diventano dure e cheratinizzate.



Cheilite angolare

Conosciuta comunemente come “perlèche”, stomatite angolare o cheilosi ed è una malattia infiammatoria che colpisce gli angoli della bocca monolateralmente o bilateralmente con delle spaccature profonde che in casi gravi possono anche sanguinare. I più soggetti sono i bambini che tendono spesso a leccarsi le labbra e gli anziani. Questi ultimi sono soggetti a riassorbimento osseo fisiologico o deterioramento delle protesi che fa perdere loro dimensione verticale costringendoli ad una sovrapposizione delle labbra e provocando la fuoriuscita di goccioline di saliva che ristagnando ai lati della bocca creano un ambiente estremamente favorevole alla proliferazione batterica e fungina. Da ciò si crea un eritema molto doloroso che rende difficile anche le azioni più basilari che richiedono l’apertura della bocca come sbadigliare, ridere, parlare o mangiare.

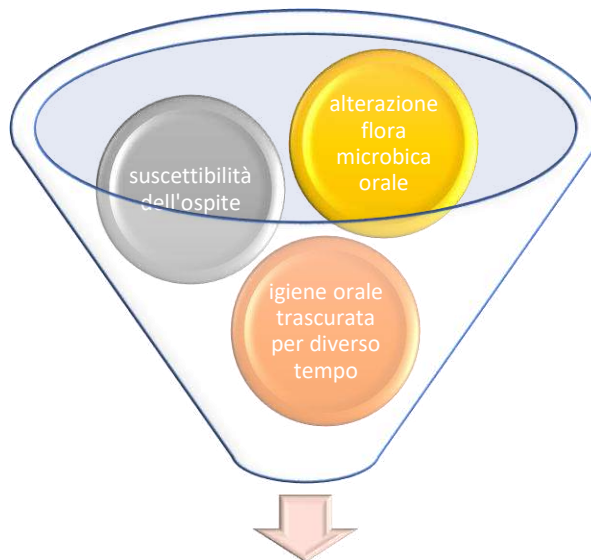
Le cause scatenanti di questa patologia possono essere:

- Infezioni microbiche (batteriche e fungine)
- Errato inserimento di protesi o protesi usurate
- Tic nervosi (mordersi le labbra continuamente)
- Carenze di ferro o vitamina A
- Contatto con sostanze irritanti (dermoc cosmetici aggressivi)
- Effetto di alcuni farmaci o antibiotici

Malattia parodontale

Con il termine parodontite si intende una malattia che colpisce il parodonto (dal greco παρα-intorno, ὀδοντος- al dente), ovvero tutti quei tessuti adibiti al sostegno del dente e al mantenimento della sua posizione: in ordine dalla polpa al vestibolo troviamo il cemento radicolare, legamento parodontale, osso alveolare e gengiva.

La malattia parodontale ha un'eziologia multifattoriale, si manifesta quindi solo in presenza di più fattori predisponenti i cui principali sono:



Malattia parodontale

Questi 3 fattori sono la causa necessaria ma non sufficiente all'insorgenza di una malattia parodontale, devono essere presenti altre cause che variano da individuo a individuo:

- Fattori ereditari
- Diabete
- Fumo o altre abitudini viziate
- Patologie croniche gravi (cirrosi epatica, artrite reumatoide, ecc...)
- Obesità o altre sindromi metaboliche
- Sbalzi ormonali (come pubertà, gravidanza, menopausa) e i disturbi ad essi correlati
- Stato di ansia, depressione, stress
- Assunzione di farmaci (contraccettivi orali, antiepilettici, calcioantagonisti, ecc...)

La flora batterica è presente in maniera fisiologica all'interno del nostro cavo orale già da qualche ora dopo la nascita. Al suo interno sono presenti diverse tipologie di microrganismi che collaborano e comunicano tra loro formando un vero e proprio ecosistema. Nel momento in cui l'equilibrio di questo ecosistema viene meno alcuni patogeni opportunisti potrebbero moltiplicarsi eccessivamente a discapito di altre specie microbiche, produrre tossine dannose per i vari tessuti e provocare infiammazione gengivale.

I batteri sono presenti all'interno della placca batterica, una sostanza bianco-giallastra contenente intere comunità batteriche, prodotti di scambio e di scarto e cellule desquamate. La trascuratezza dell'igiene orale può portare ad un accumulo eccessivo di placca, quindi di batteri, oltre al fatto che la sua persistenza a lungo tempo ne consente la calcificazione grazie alle particelle di calcio rilasciate nella saliva. La calcificazione trasforma la placca in tartaro, dalla consistenza molto più dura e resistente, irrimovibile con qualsiasi presidio di igiene orale domiciliare. Il tartaro è la principale causa di infiammazione gengivale e può trovarsi sia sopra che sotto il margine gengivale. In quest'ultimo caso favorisce anche la formazione di recessioni gengivali (gengive che si ritirano abbassando il margine gengivale ed esponendo il cemento nel cavo orale) e tasche parodontali, ovvero una perdita di attacco clinico dei tessuti gengivali al dente, favorendo l'azione batterica di danneggiamento del parodonto.

È necessario un tempestivo intervento da parte dell'igienista che dispone di strumenti manuali o ultrasonici appositi alla rimozione di tartaro sopragengivale e sottogengivale, così da eliminare il tartaro e gran parte dei batteri della tasca permettendo la guarigione dei tessuti e salvaguardia del parodonto. In caso contrario i batteri avanzeranno sempre più in profondità fino a deteriorare completamente il legamento parodontale e causare prima mobilità e poi perdita dell'elemento dentale. Nel caso delle recessioni è necessario ricorrere alla chirurgia estetica per eliminarle o ridurle.

La parodontite è comunque una patologia degenerativa preceduta da uno stadio di infiammazione gengivale generalizzata a gran parte del cavo orale (>30% delle gengive) definito "gengivite": si manifesta clinicamente con le gengive arrossate, doloranti e sanguinanti, con perdita dell'effetto fisiologico a buccia d'arancia. È una situazione ancora reversibile visto che non sono stati intaccati i tessuti profondi

del parodonto, ma va tenuta sotto controllo per non farla degenerare in parodontite.

In generale con delle buone abitudini di igiene orale domiciliare associate all'astinenza da abitudini viziate e periodici controlli dall'igienista di fiducia è possibile evitare ogni tipo di patologia orale o di intercettarla tempestivamente e curarla con più facilità.

CAPITOLO 3

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

Come sopracitato questo studio ha lo scopo di verificare quale sia stata la progressione della patologia negli ultimi 8 anni e se ci siano stati degli effettivi miglioramenti sia a livello sistemico che orale grazie alla terapia sostitutiva a base di immunoglobuline nei pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile.

A questo proposito è stato preso in considerazione un gruppo di pazienti esaminato da un'igienista dentale 8 anni fa ed è stato messo a confronto con un nuovo campione per analizzare differenze o analogie ed eseguire un follow-up della patologia, dell'impatto che ha avuto sullo stile di vita dei pazienti e di come si sia evoluta anche a livello orale.

CAMPIONI ESAMINATI:

GRUPPO A	GRUPPO B
<p>Gruppo esaminato 8 anni fa composto da un totale di 30 pazienti affetti da COVID. Per ognuno di loro è stata compilata una cartella clinica e sono stati sottoposti ad una visita di igiene orale di controllo nel quale sono stati raccolti dati anamnestici e indici dentali. Tutti i pazienti hanno firmato preventivamente un consenso firmato di trattamento dei propri dati al fine di utilizzarli nella ricerca.</p>	<p>Gruppo esaminato negli ultimi 2 mesi per eseguire il follow-up della patologia, come si è evoluta e, se presenti, quali siano state le ripercussioni a livello sistemico e orale al fine di risalire alle principali problematiche che affliggono i pazienti affetti da COVID e cercare di migliorare il loro stile di vita in futuro. I pazienti del secondo campione non sono stati sottoposti ad una visita di igiene orale ma ad un questionario i cui dati verranno rilasciati in via anonima per questioni di privacy.</p>

GRUPPO A

Campione formato da 30 pazienti di cui 24 femmine e 6 maschi tutti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile. Per ogni paziente appartenente a questo gruppo è stata compilata un'accurata cartella clinica suddivisa in 6 sezioni:

1. Anamnesi generale: contenente informazioni generali riguardanti ogni individuo (nome e cognome, luogo e data di nascita, allergie o disturbi a vari apparati, terapie concomitanti, ecc...)

2. Anamnesi dentale: contenente informazioni riguardanti la salute orale di ogni individuo (se ha subito interventi al cavo orale o soffre di disturbi ricorrenti quali Herpes, Candida, stomatiti, cheiliti, gengiviti o parodontiti, quante volte si reca dal dentista o igienista per un controllo e una pulizia professionale e che presidi utilizza per la sua igiene orale quotidiana).

3. DMFT: è un indice dentale, cioè un criterio ideato nel 1938 da Klein e Palmer per identificare quale sia il livello di salute orale di un individuo, nella fattispecie individua la suscettibilità e la prevalenza di carie.

La carie è una patologia a vastissima diffusione caratterizzata dalla produzione batterica di sostanze acide che distruggono la parte inorganica del dente (rappresentata da cristalli di idrossiapatite) indebolendo lo smalto e favorendo l'infiltrazione microbica verso la polpa, radice e infine torrente circolatorio. L'indice DMFT non è altro che un valore numerico rappresentante la somma di tutti quei denti:

- cariati o che presentano dei restauri (*Decayed*= cariato)
- estratti o che devono essere estratti per carie (*Missing*= mancanti)
- otturati provvisoriamente o definitivamente (*Filled*= otturato)

L'esame va effettuato su 28 denti (si escludono i terzi molari che vengono spesso estratti per questioni morfologiche) e se risultano cariati, otturati o mancanti va inserita la lettera "D", "F" o "M" a seconda del caso nello spazio della tabella corrispondente all'elemento esaminato. La tabella è composta infatti da 28 spazi suddivisi in due arcate con riportato accanto il numero del dente che rappresentano.

TABELLA DMFT

+	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7
	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7

DMFT individuale: Somma separata di ogni componente (D+M+F)

D _____
M _____
F _____

DMFT=

Non tutti i denti devono essere presi in considerazione ma vanno esclusi dal test tutti quegli elementi inclusi parzialmente o totalmente, geneticamente mancanti o soprannumerari, rimossi o otturati per cause diverse dalla carie.

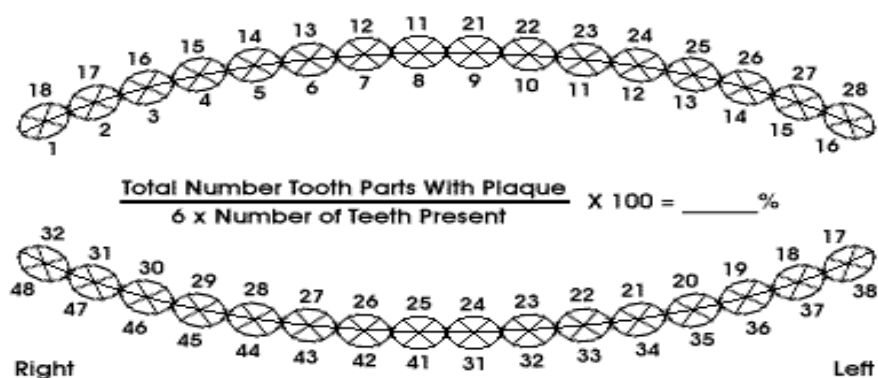
Al completamento della tabella si fa una somma di tutte le lettere individuate per verificare la prevalenza di carie nell'individuo.

4. PCR: acronimo dell'inglese "*Plaque Control Record*" o "indice di controllo della placca" e come suggerisce il nome indica la quantità di placca presente nel cavo orale. La placca è un biofilm composto da una comunità microbica organizzata in più strati immersa in una matrice autoprodotta e fortemente adesa alla superficie dentale. Ha un colore biancastro e può facilmente essere rimossa da manovre di igiene orale domiciliare. Se trascurata invece può calcificare e diventare tartaro di colore giallognolo che contribuisce alla formazione di recessioni gengivali, tasche parodontali, infiammazione gengivale ed è removibile solo attraverso l'igiene orale professionale. Si può quindi affermare che la

persistenza della placca sulla superficie dentale sia la causa principale di malattia parodontale.

L'indice di placca è stato introdotto nel 1972 da O'Leary e misura la densità di placca lungo il margine gengivale. Si effettua grazie all'applicazione di un rilevatore di placca su tutti gli elementi dentali. Il rilevatore è un presidio di diverse colorazioni in grado di associarsi alla placca batterica ma non allo smalto dentale. In commercio lo troviamo sottoforma di pastiglie o chewing-gum per uso domiciliare, mentre in studio si predilige il rilevatore a gel. Dopo l'applicazione e il risciacquo il rilevatore colora solo le aree dove è presente la placca.

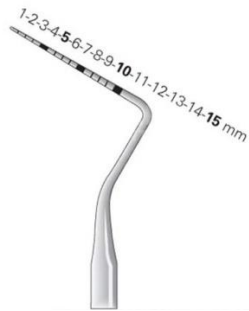
Sulla cartella clinica è presente una tabella che rappresenta tutti e 32 gli elementi dentali (contrassegnati dal numero corrispondente) suddivisi in 6 aree ciascuno: distale, centrale e mesiale sia dal lato vestibolare che dal lato palatale/linguale. L'igienista per compilarla deve esaminare dente per dente e colorare le aree corrispondenti alla parte di superficie dentale che presenta placca batterica (visibile grazie al rivelatore). Infine, si esegue il calcolo per ricavare la percentuale di placca presente nel cavo orale del paziente sommando tutte le aree colorate e dividendo il risultato per la totalità delle aree presenti moltiplicando infine il risultato per 100:



Prima di iniziare ad esaminare le aree da colorare è bene sbarrare nella tabella tutti gli elementi che mancano all'esame obiettivo (inclusi o estratti). Chiaramente nel conteggio finale bisogna prendere in considerazione la mancanza di questi elementi o il calcolo risulterà errato.

5. BOP: dall'inglese "*Bleeding on probing*", ovvero "sanguinamento al sondaggio", misura la percentuale di sanguinamento sotto stimolazione di tutto il cavo orale. Il sanguinamento è la manifestazione primaria di flogosi gengivale causata da accumulo di placca batterica sotto gengiva. Se presente con una percentuale superiore al 30% di tutti i tessuti gengivali il paziente sarà affetto da gengivite, una condizione infiammatoria dei tessuti molli del cavo orale che se trascurata potrebbe cronicizzare e tramutarsi in parodontite causando anche il progressivo deterioramento dei tessuti di supporto dentali. Il BOP è quindi un indice molto importante il cui esame andrebbe ripetuto annualmente.

Per rilevarlo è necessaria una sonda parodontale, uno strumento dalla punta molto sottile e arrotondata (per non ferire i tessuti molli) caratterizzata dalla presenza di segni distanti fra loro un millimetro. La sonda va utilizzata dall'igienista dentale o dal dentista che conoscono la tecnica corretta per eseguire il BOP senza recare danno alle gengive: la sonda va impugnata con una presa detta a "penna modificata" che prevede di utilizzare l'anulare come perno mentre pollice, indice e medio la ruotano, la punta va inserita all'interno del margine gengivale perpendicolarmente al piano occlusale del dente con una pressione che permetta di raggiungere il fondo del solco o della tasca senza però ferire i tessuti. Una volta raggiunto il fondo del solco si passa all'area da esaminare successiva senza uscire dal margine gengivale ma eseguendo come dei saltelli lungo tutto il perimetro dentale (*walking on probing*). Il procedimento va eseguito per tutti i denti. Analogamente al PCR anche per il BOP è presente una tabella apposita nella cartella clinica strutturata nello stesso modo dove le aree da colorare sono quelle che presentano sanguinamento gengivale. È bene aspettare dieci secondi prima di registrare i risultati in quanto alcune aree potrebbero non sanguinare istantaneamente. Alla fine, si contano le aree colorate e si calcola la percentuale.



6. Flusso salivare: la saliva è un liquido secreto dalle ghiandole salivari maggiori e minori che hanno lo sbocco nel cavo orale e svolge azioni fondamentali per i tessuti:

- *azione meccanica* (rimozione microrganismi e residui alimentari)
- *azione tampone* (contiene ioni sodio, potassio, cloro, fosfati e carbonati che hanno proprietà remineralizzanti per lo smalto dentale)
- *azione nutritiva* (contiene carboidrati e proteine per il nutrimento del microbioma naturale)
- *pellicola salivare acquisita* (riveste la superficie dentale favorendo l'adesione dei batteri primari)
- *aggregazione microbica* (contiene sostanze agglutinanti per i microrganismi così da facilitarne l'eliminazione tramite deglutizione)
- *azione antimicrobica* (attuata da proteine specifiche della saliva come lisozima, lattoferrina, amilasi, sistema perossidasi, istatine e cistatine oltre alle IgA)

i test salivari hanno lo scopo di valutare quantitativamente e qualitativamente la saliva e le sue componenti. Per eseguirlo il paziente deve astenersi al mangiare, bere, fumare ed eseguire qualsiasi manovra di igiene orale per almeno due ore. Dopodiché il test si sviluppa in 2 parti:

1. *Misurazione del flusso non stimolato:* si fa colare la saliva all'interno di un contenitore qualsiasi facendo inclinare il capo del paziente verso il basso per un minuto, aspirare quindi il liquido salivare ottenuto con una siringa e registrarne la quantità

2. *Misurazione del flusso stimolato*: versare 3 gocce di acido citrico sul dorso della lingua invitando il paziente a non deglutire. Mentre l'acido attua il suo effetto stimolante ripetere il procedimento eseguito per la misurazione del flusso salivare un stimolata e registrare nuovamente il risultato ottenuto.

Oltre ai test esiste un questionario chiamato "Dry mouth" che ci aiuta a capire se il paziente è affetto da Xerostomia (insufficienza o mancanza di saliva) e classificarne la gravità. Il questionario contiene domande riguardanti sensazioni del paziente che potrà compilarlo riportando i propri sintomi.

GRUPPO B

Il gruppo esaminato negli ultimi mesi è composto invece da 50 individui di cui 32 femmine e 18 maschi tutti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile. A differenza del gruppo A non sono stati sottoposti ad alcuna visita, ma sono stati contattati telefonicamente per rispondere ad un questionario riguardante la progressione della loro patologia negli anni e la ripercussione che ha avuto a livello del cavo orale. Il questionario è strutturato in diverse sezioni:

- ***Prima parte: GENERALITÀ***

In questa prima parte sono state chieste al paziente alcune informazioni generali tra cui:

- Data di nascita
- Comorbidità (manifestazione di altre patologie oltre alla CVID)
- Se il paziente fuma
- Se conosce altri casi in famiglia di CVID

- **Seconda parte: DIAGNOSI**

Nella seconda parte sono state fatte delle domande circa la diagnosi al fine di verificare la presenza o l'assenza del ritardo diagnostico e se questo possa aver portato ad ulteriori complicazioni per il paziente:

- Quali sono stati i primi sintomi/come ha scoperto di essere affetto da COVID
- Quando sono comparsi i primi sintomi
- Quanto tempo è trascorso prima di formulare una diagnosi

- **Terza parte: TERAPIA**

Nella terza parte le domande vertono sulla terapia che seguono o che hanno seguito i pazienti al fine di individuare, se esistono, quali siano state le problematiche principali di ogni farmaco e se abbiano portato degli effettivi vantaggi e un miglioramento del tenore di vita dei pazienti:

- Qual è la terapia che segue il paziente (con dosaggio e intervallo di tempo)
- Via di somministrazione
- Benefici riscontrati dal paziente
- Eventuali effetti collaterali accusati della terapia corrente o precedente

- **Quarta parte: DISTURBI AL CAVO ORALE**

Dalla quarta parte lo studio si concentra sul cavo orale e sui disturbi ricorrenti a cui i pazienti affetti da COVID sono particolarmente suscettibili:

- Stomatiti aftose ricorrenti
- *Herpes labialis*
- Candidosi orale
- Cheiliti angolari
- Gengive ipersensibili o sanguinanti

In caso affermativo è stato chiesto ai pazienti se è mai stato consigliato loro qualche presidio utile ad alleviare i sintomi e se è stato efficace.

- **Quinta parte: IGIENE ORALE**

Nell'ultima parte del questionario vengono chieste al paziente informazioni sulla propria igiene orale domiciliare e professionale per verificare se siano effettivamente seguiti e istruiti da un professionista che li aiuti a prevenire eventuali disturbi:

- Quante volte si lavano i denti al giorno
- Se usano presidi ausiliari oltre a spazzolino e dentifricio nella loro igiene orale quotidiana/prodotti particolari per ipersensibilità o sanguinamento
- Quante volte all'anno vede il proprio dentista o igienista di fiducia

CAPITOLO 4

RISULTATI

Sono stati presi in considerazione due gruppi distinti: il gruppo A analizzato 8 anni fa da un'igienista dentale che ha riportato in cartelle cliniche accurate i dati anamnestici e indici parodontali (sempre con il consenso scritto dei pazienti), mentre il gruppo B ha dovuto rispondere ad un questionario formato da domande riguardanti la progressione della loro patologia dall'iter diagnostico alla loro terapia attuale con una particolare attenzione alle ripercussioni al cavo orale. Le informazioni sono utili allo scopo della ricerca che, come già detto in precedenza, si pone lo scopo di rispondere ai seguenti quesiti:

1. verificare se i tempi di diagnosi siano ancora così lunghi o se, ad oggi, si ha una maggior conoscenza della patologia che ne favorisce l'intercettazione precoce evitando eventuali complicazioni.
2. comprendere se ci siano stati dei miglioramenti effettivi delle condizioni di vita degli affetti da Immunodeficienza Comune Variabile, sia a livello sistemico che orale, grazie alla terapia sostitutiva a base di Immunoglobuline a cui sono stati sottoposti tutti i pazienti
3. stabilire se esiste una terapia più efficace delle altre o farmaci in grado di portare sollievo a tutti quei pazienti affetti da disturbi associati al cavo orale, verificando che non ci siano effetti collaterali rilevanti associati alla terapia o farmaci prescritti.
4. Verificare se i pazienti siano seguiti da un professionista che abbia dato loro corrette istruzioni per un corretto mantenimento del cavo orale e se le condizioni di salute orale dei pazienti siano migliorate

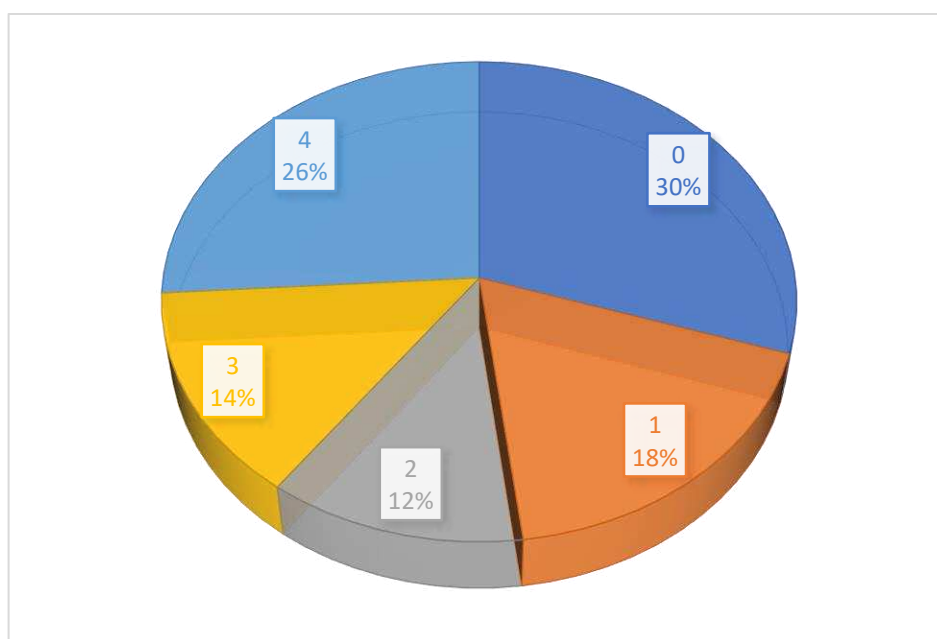
Dopo aver eseguito telefonicamente il questionario i dati raccolti sono stati raggruppati in categorie. Ad ogni categoria è stato poi associato un codice numerico trasformando anche le variabili qualitative in variabili quantitative rendendo più semplice calcolare i risultati.

1. Tempi di diagnosi

Dai dati relativi alle diagnosi è possibile ricavare le seguenti categorie:

- 0: diagnosi effettuata in pochi mesi, i pazienti che appartengono a questa categoria sono perlopiù asintomatici
- 1: diagnosi effettuata in un intervallo di tempo che va da 1 a 5 anni
- 2: diagnosi effettuata in un intervallo di tempo che va da 6 a 10 anni
- 3: diagnosi effettuata in un intervallo di tempo che supera i 10 anni
- 4: sintomi presenti sin dall'infanzia, è stato quindi impossibile per i pazienti stabilirne l'esordio e l'intervallo di tempo dalla diagnosi

CODICE	NUMERO	PERCENTUALE
0	15	30%
1	9	18%
2	6	12%
3	7	14%
4	13	26%
totale	50	100%

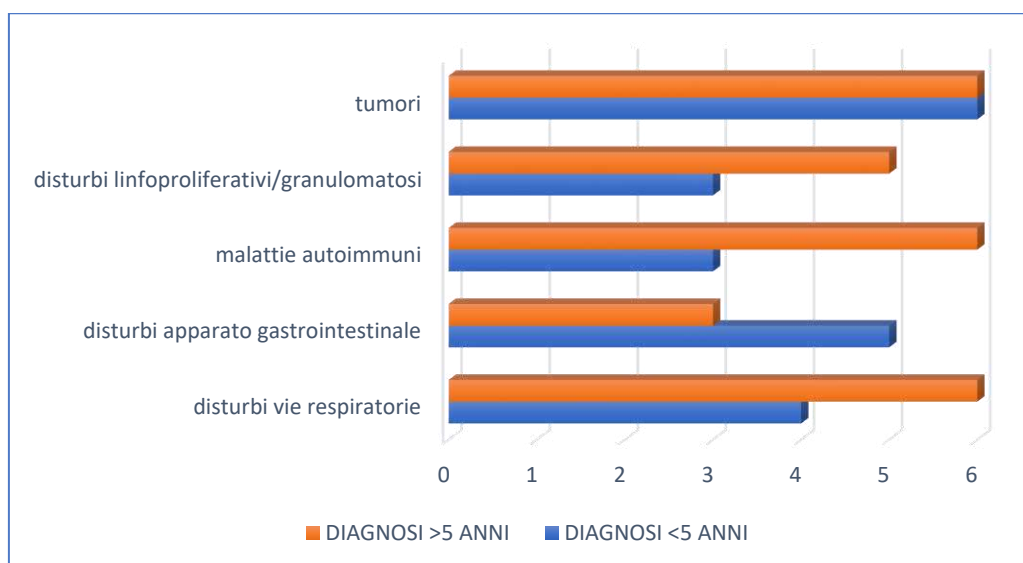


Dal momento che la media di intervallo diagnostico di 8 anni fa corrisponde a 5-6 anni possiamo affermare che le categorie 0 e 1 si trovano al di sotto della media, mentre le restanti categorie si trovano al di sopra. Facendo la somma delle percentuali corrispondenti notiamo che:

- 48% (30%+18%) dei pazienti ha ricevuto una diagnosi in meno di 5 anni e nella maggior parte dei casi sono stati impiegati solo pochi mesi dai primi sintomi
- 26% ha avuto una diagnosi tardiva dovuta anche al fatto che è difficile individuare i sintomi di immunodeficienza in tenera età
- 26% (12%+14%) ha ricevuto una diagnosi con un ritardo di oltre 5 anni che ha portato complicanze ai pazienti

Tra i pazienti con un ritardo diagnostico superiore ai 5 anni sono state riscontrate delle complicanze presumibilmente dovute al ritardo diagnostico. Mettendole in confronto con la percentuale di pazienti che ha ricevuto una diagnosi in un periodo di tempo sotto i 5 anni (rapportando i dati in percentuale) avremo:

	DIAGNOSI <5 ANNI	DIAGNOSI >5 ANNI
<i>disturbi vie respiratorie</i>	4	6
<i>disturbi apparato gastrointestinale</i>	5	3
<i>malattie autoimmuni</i>	3	6
<i>disturbi linfoproliferativi/granulomatosi</i>	3	5
<i>tumori</i>	6	6



Possiamo quindi dedurre che fatta eccezione per i disturbi all'apparato gastrointestinale e l'insorgenza di tumori i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi tardiva (area arancione) presentano più complicanze associabili a COVID.

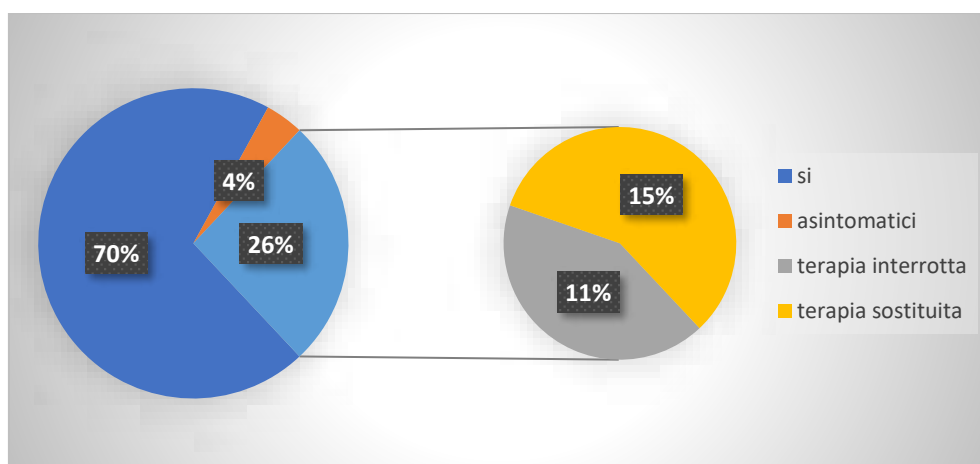
2. Benefici delle terapie

Nel gruppo B composto da 50 pazienti:

- 44 pazienti (88% del campione) seguono una terapia
- 2 pazienti (4% del campione) seguivano una terapia ma hanno dovuto interrompere a causa di gravi reazioni allergiche (shock anafilattico) o problemi di carenza negli ospedali dei farmaci (in particolare il farmaco Hizentra) durante il periodo del COVID-19.
- 4 pazienti (8% del campione) non seguono né hanno mai seguito alcuna terapia perché avendo una immunodeficienza molto lieve e non presentando alcun sintomo non ne hanno bisogno.

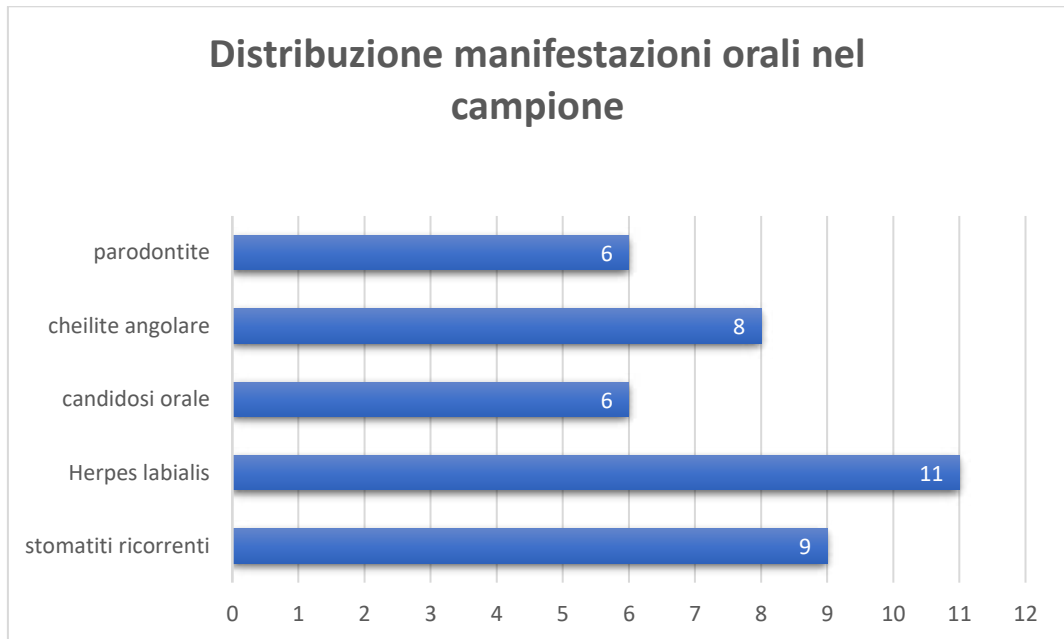
È stato chiesto loro se la terapia che seguono abbia effettivamente portato a dei benefici o vantaggi nel loro stile di vita e le risposte ricevute sono (nei seguenti dati sono stati esclusi i 4 pazienti che non seguono e non hanno mai seguito alcuna terapia):

	NUMERO	PERCENTUALE
si	32	70%
no	12	26%
asintomatici	2	4%

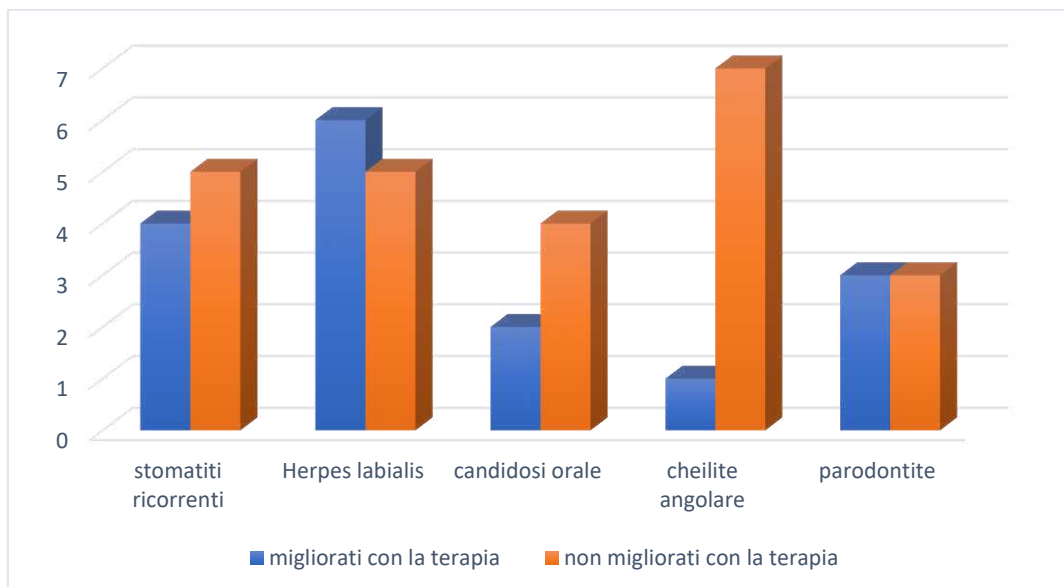


Di particolare interesse a questo studio sono anche i pazienti che hanno affermato di aver notato dei miglioramenti per quanto riguarda le malattie infettive a livello orale.

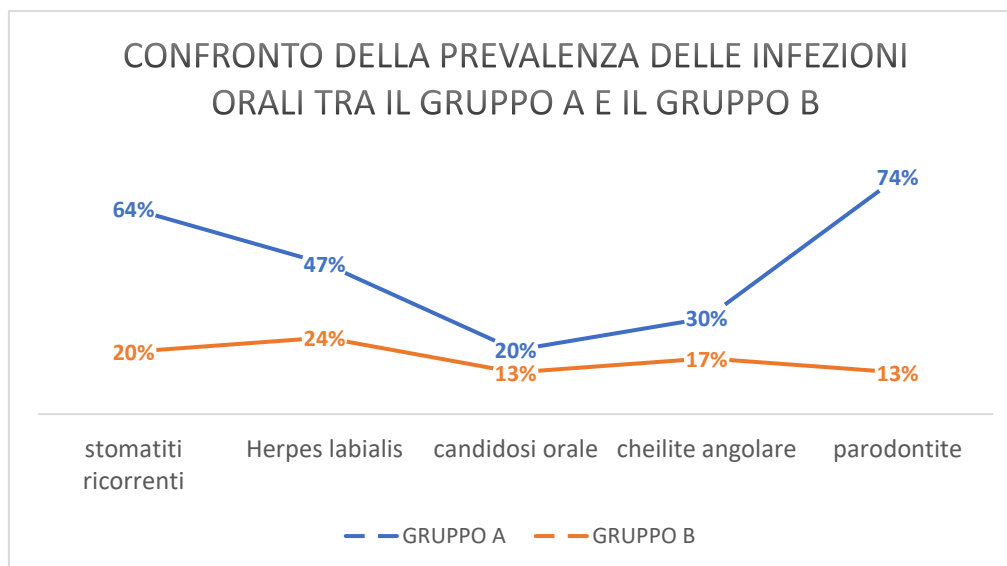
Considerando il gruppo B:



Molti di loro sostengono di aver notato miglioramenti in seguito alla terapia sostitutiva:



Mettiamo poi a confronto il gruppo A e il gruppo B come ulteriore prova che la terapia sostitutiva a base di immunoglobuline diminuisca gli episodi di infezioni al cavo orale (i dati sono stati riportati in percentuale in quanto i due campioni sono costituiti da un numero diverso di pazienti):

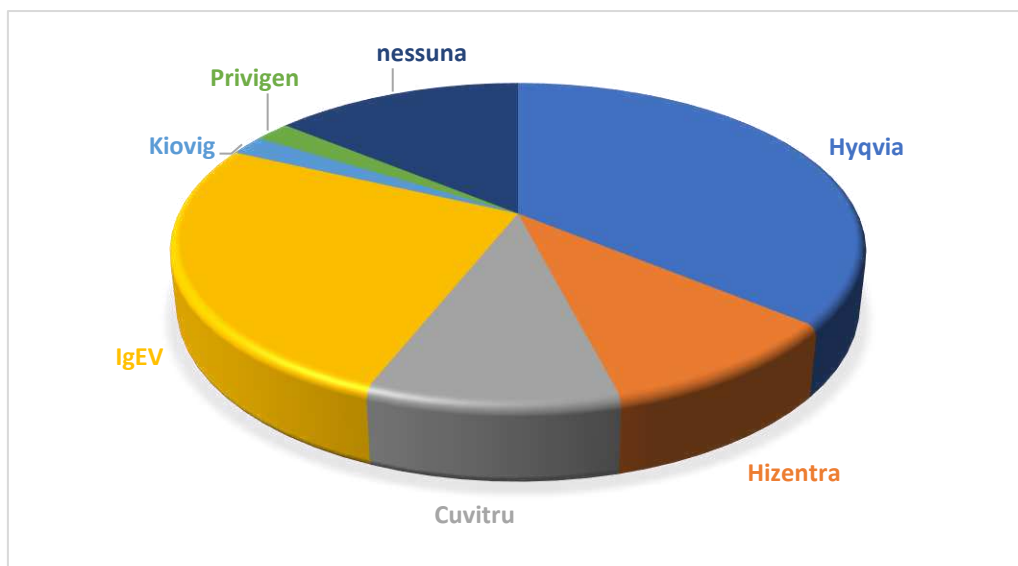


Come visibile in quest'ultimo grafico in otto anni la prevalenza di ogni patologia orale è sensibilmente diminuita nei pazienti che seguono la terapia sostitutiva a base di immunoglobuline.

3. Miglior terapia e migliori presidi

Le terapie sostitutive a base di immunoglobuline utilizzate dai pazienti del campione sono:

TERAPIA	NUMERO PAZIENTI	PERCENTUALE
Hyqvia	18	36%
Hizentra	5	10%
Cuvitru	5	10%
IgEV	13	26%
Kiovig	1	2%
Privigen	1	2%
nessuna	7	14%
TOTALE	50	100%



È stato chiesto ai pazienti di esprimere un giudizio positivo o negativo per ogni terapia testata e i risultati riportati sono i seguenti:



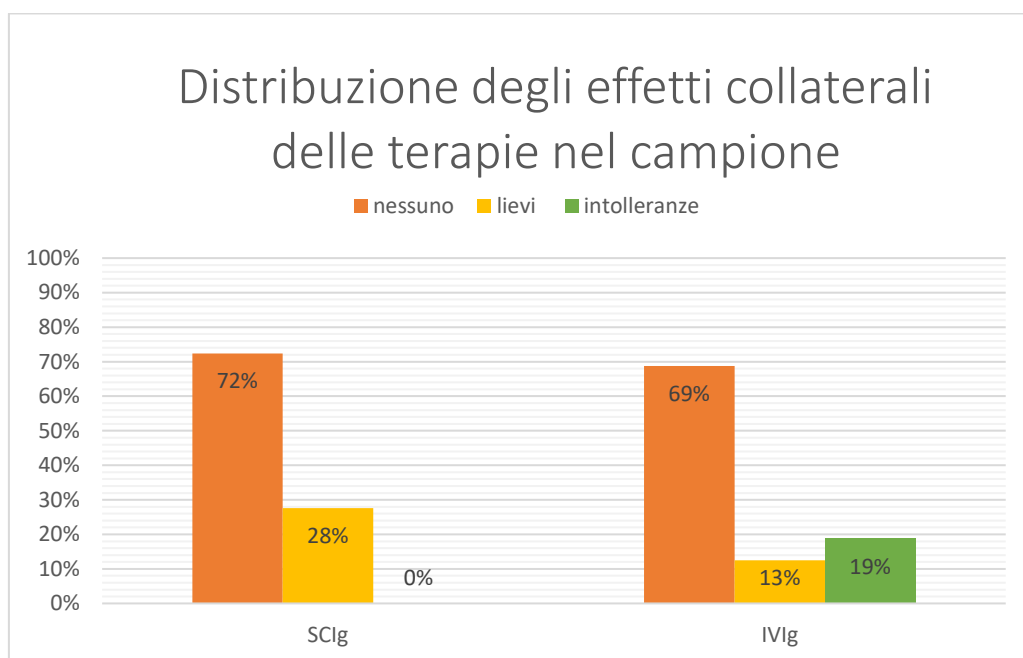
Dal grafico l'Hyqvia sembra essere quello più apprezzato dai pazienti. Anche l'Hizentra sembra essere un'ottima alternativa, i giudizi negativi sono stati dati solo per la sua poca reperibilità (specie durante il COVID-19), che ha costretto i pazienti a cambiare cura. Il Kiovig e il Privigen non sono stati riportati nel grafico in quanto entrambi sono stati testati da un solo paziente nel campione, i dati non sono quindi sufficienti. Tuttavia, il paziente che usufruisce del Kiovig è soddisfatto dei risultati, mentre il paziente che fa uso di Privigen ha dovuto cambiare

terapia perché, come per l'Hizentra, la disponibilità del farmaco è limitata.

L'efficacia non è l'unico fattore da considerare nella scelta del farmaco, anche gli effetti collaterali giocano un ruolo importante. Secondo diversi studi (come il *Replacement and Immunomodulatory Activities of 20% Subcutaneous Immunglobulin Treatment: A Single-Center Retrospective Study in Autoimmune Myositis and COVID Patients*) I farmaci SCIG risulterebbero più efficaci nei pazienti affetti da COVID rispetto al trattamento con IVIg per diversi motivi:

- Livelli sierici di IgG più che raddoppiati con il trattamento SCIG dimostrando che la terapia sottocutanea è in grado di proteggere pazienti dalle infezioni principali, consentendo loro di ammalarsi meno e di ridurre i giorni di ospedalizzazione.
- In pazienti affetti da comorbidità specifiche, come l'enteropatia proteino-disperdente, il trattamento con SCIG può portare a livelli di IgG più stabili rispetto alla terapia con IVIg.
- Nessuno dei pazienti dello studio ha riportato reazioni sistemiche utilizzando il trattamento con SCIG e nessuno di loro ha interrotto il trattamento, sono stati segnalati solo eventi locali lievi e autolimitanti come gonfiore ed eritema.
- Studi dimostrano come il trattamento SCIG si sia dimostrato sicuro anche per pazienti con precedenti eventi di intolleranza ai farmaci IVIg.
- Per il paziente è importante avere un'autonomia e non dover dipendere da qualcun altro, riuscire ad iniettarsi il farmaco autonomamente da casa ha un impatto benefico da un punto di vista psico-sociale.

Anche nel nostro campione sono visibili gli effetti positivi dei farmaci somministrati sottocute rispetto a quelli somministrati per endovena:



Per i dati riportati nel grafico non sono stati considerati i 7 pazienti che attualmente non seguono una terapia. Riducendo così il campione a 43 sono stati formati due sottogruppi: quelli che seguono la terapia sottocutanea (Hyqvia, Hizentra e Cuvitru) e quelli che seguono la terapia endovenosa. Sono stati omessi nel grafico: il paziente che utilizzava il Privigen per via endovenosa in quanto ora utilizza l'Hizentra e il paziente che utilizza il Kiovig sempre per via endovenosa a causa di gonfiore provocato dalla terapia sottocute.

Analizzando il grafico: le aree arancioni costituiscono la percentuale di pazienti che non hanno riscontrato alcun effetto collaterale dalla terapia a prescindere dalla sua efficacia; l'area gialla rappresenta degli effetti collaterali lievi dovuti alla terapia (come bruciori, dolori muscolari, stanchezza, febbre leggera) che i pazienti hanno giudicato sopportabili dichiarando che nel giro di qualche ora scompaiono da soli; l'area verde indica tutti quei farmaci che è stato necessario cambiare a causa di forti reazioni allergiche del paziente.

È possibile notare come il 19% dei pazienti che facevano uso di IVIg hanno dovuto cambiare il farmaco in seguito a shock anafilattico, evento che non si è verificato nel caso dei farmaci SCIg dove l'area verde è totalmente assente.

Non esiste quindi un farmaco migliore per eccellenza, ma la scelta è a discrezione medica e deve adattarsi sempre al meglio alle esigenze e allo stile di vita del paziente.

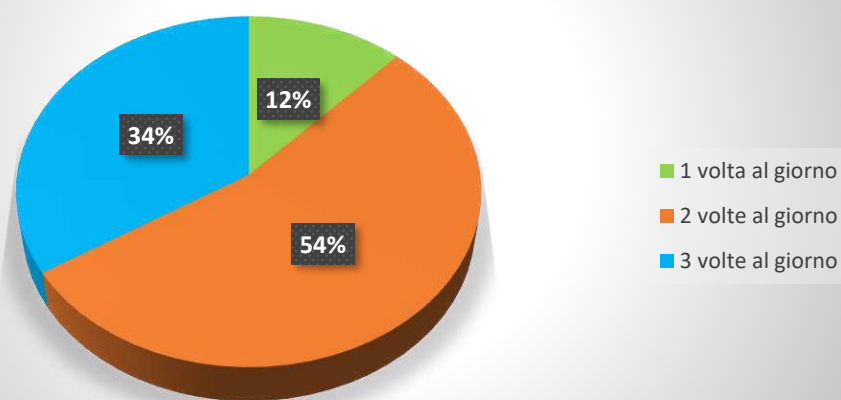
Lo studio non si è limitato alla terapia principale per immunodeficienza, alcune domande del questionario erano indirizzate ad individuare quali fossero i migliori presidi contro le diverse manifestazioni orali allo scopo di verificare l'esistenza di un farmaco particolarmente efficace su questo tipo di pazienti che riesca ad alleviare i sintomi così da preferirlo ad altri presidi che al contrario non portano alcun beneficio. I pazienti del campione hanno utilizzato i seguenti farmaci:

<i>stomatite</i>	<i>Herpes labialis</i>	<i>candidosi</i>	<i>cheilite angolare</i>	<i>malattia parodontale</i>
Alovex spray gocce al cortisone	Aciclovir Zovirax	Azitromicina acqua e bicarbonato	integratori vitamina A Zinco ossido afom unguento Gum hydral gel	gel Curasept dentifricio Parodontax dentifricio Forhans collutorio Meridol collutorio Elmex collutorio Pasta del capitano collutorio Dentosan collutorio Sensodyne

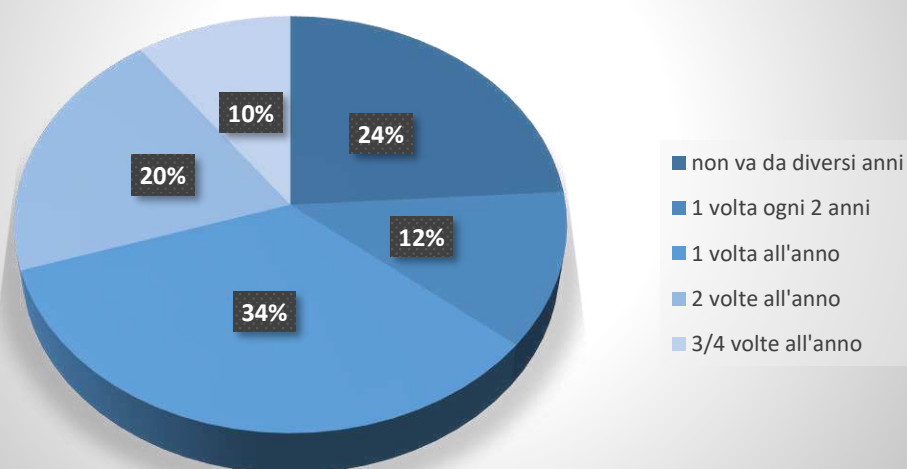
4. Igiene orale dei pazienti affetti da COVID

Secondo i dati ricavati dal campione i pazienti affetti da COVID prestano una particolare attenzione all'igiene orale e la maggioranza viene seguita regolarmente da un dentista o un'igienista che ha spiegato loro quali siano le complicanze infettive a cui possono andare incontro con la loro patologia e perché è così importante prevenirle. Molti hanno ricevuto anche consigli ed istruzioni su come mantenere la salute del cavo orale o, per coloro che soffrono di malattia parodontale, su come evitare di farla progredire.

Quante volte al giorno i pazienti si spazzolano i denti



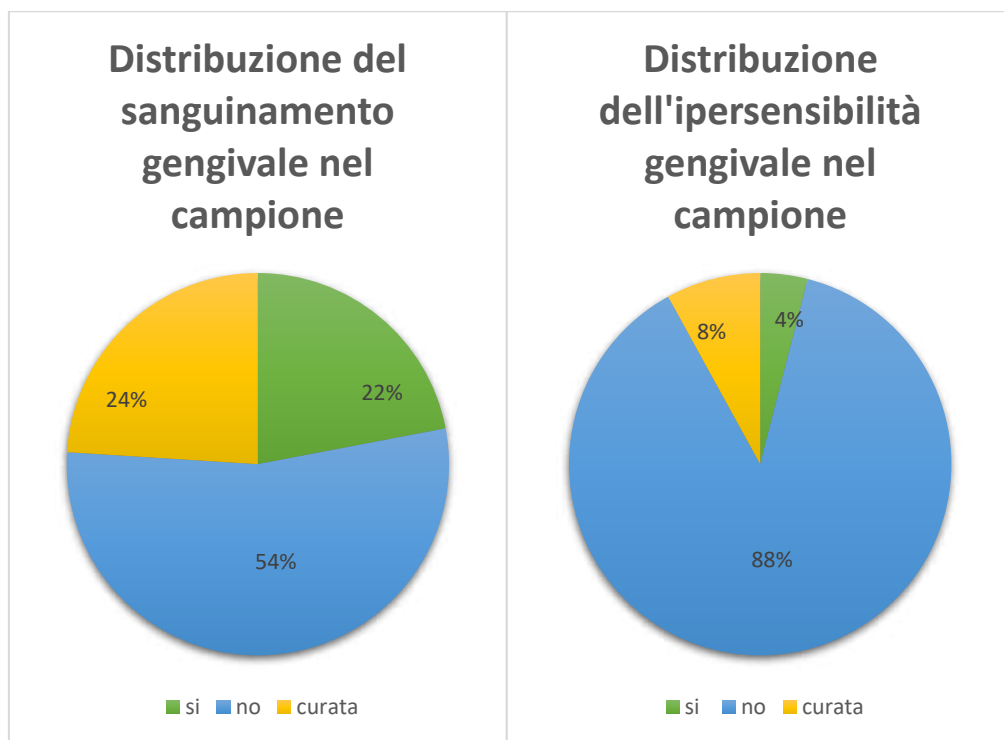
Quante volte all'anno i pazienti si sottopongono ad un'igiene orale professionale



Ne deriva che le condizioni orali dovrebbero essere migliorate rispetto a quelle dei pazienti di otto anni fa. Molti di loro hanno infatti ammesso di aver iniziato a prestare maggiore attenzione alla propria salute orale solo dopo aver ricevuto una diagnosi.

Non è possibile effettuare un confronto diretto tra il gruppo A e il gruppo B in quanto i pazienti del secondo campione non sono stati visitati e non sono in grado con le loro conoscenze di fornire dati precisi riguardo alla loro situazione orale attuale. Tuttavia, dal questionario che è stato fatto loro si può avere un'idea generale dello stato di salute del cavo orale dei pazienti e se le condizioni siano migliorate o peggiorate negli ultimi otto anni, grazie alle domande riguardanti:

- sanguinamento e ipersensibilità gengivale
- suscettibilità alle carie
- xerostomia
- parodontite progressiva o in atto



Il sanguinamento e l'ipersensibilità sono i principali sintomi di flogosi gengivale. In entrambi i grafici è visibile un'area gialla che rappresenta tutti quei pazienti che presentavano infiammazione gengivale, ma che grazie ad un programma di sedute dal dentista o dall'igienista e alla terapia professionale e domiciliare suggerita sono riusciti a tenere a bada il processo infiammatorio.

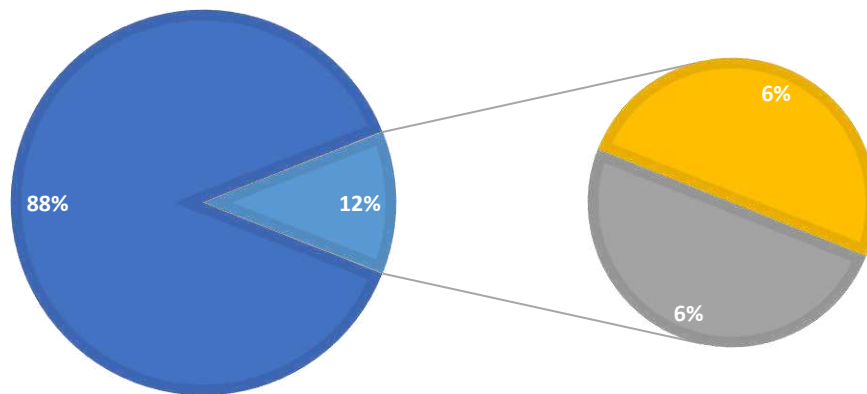
Dei 50 pazienti interrogati:

- 2 (4%) pazienti hanno ammesso di avere denti particolarmente fragili e suscettibili a carie, a causa di terapie cortisoniche che vanno ad indebolire lo smalto dei denti, ma grazie a delle buone abitudini di igiene orale utilizzando filo interdentale e collutorio sono entrambi riusciti a mantenere un buon livello di salute orale.
- 2 (4%) pazienti sono affetti da xerostomia, uno dei quali ha trovato il set dentifricio e collutorio Parodontax particolarmente efficace ad alleviare i sintomi
- Un paziente (2%) è affetto da gengivite che tiene a bada grazie ad un'ottima routine di igiene orale domiciliare costituita da dentifricio Parodontax, collutorio Pasta del Capitano più lo scovolino, oltre ad un piano di sedute dall'igienista ogni 3-4 mesi
- 6 pazienti (12%) soffre o ha sofferto di parodontite:

	<i>elementi persi</i>	<i>recessioni gengivali</i>	<i>igiene professionale</i>	<i>igiene domiciliare</i>	<i>bloccata</i>
1	10	sì, ha subito intervento di ricostruzione	ogni 3-4 mesi	2 volte al giorno con spazzolino monociuffo	no
2	4	no	ogni 12 mesi	1 volta al giorno	si
3	0	sì, sta seguendo una cura	ogni 18 mesi	3 volte al giorno con filo+scovolino	no
4	0 (ma 3 sono mobili)			3 volte al giorno con dentifricio elmex+filo+scovolino	no
5	0		ogni 3-4 mesi	2 volte al giorno con scovolino+collutorio	si
6	0	sì, ha subito intervento di ricostruzione	ogni 12 mesi	3 volte al giorno con scovolino	si

DISTRIBUZIONE DI PARODONTITE NEL CAMPIONE

■ niente parodontite ■ parodontite bloccata ■ parodontite in corso



La parodontite non è purtroppo una malattia curabile, ma è possibile bloccarne la progressione e il 50% dei pazienti che 8 anni fa presentavano parodontite è riuscito ad oggi a tenerla a bada grazie a delle corrette manovre di igiene orale domiciliare e professionale.

CONCLUSIONI

Lo scopo principale di questo elaborato è stato quello di analizzare quale sia il decorso delle manifestazioni del cavo orale nella Immunodeficienza Comune Variabile, quali siano gli effetti positivi e negativi delle terapie che seguono i pazienti e se queste abbiano migliorato o meno le loro condizioni orali. Chi soffre di CVID è infatti particolarmente suscettibile a disturbi orali di natura infettiva che possono risultare fastidiosi e debilitanti con il passare degli anni, fino a tramutarsi in patologie gravi che possono dare ripercussioni anche a livello sistemico come la parodontite. È fondamentale bloccare il rischio che questi pazienti contraggano una malattia parodontale che faciliti l'entrata nel torrente circolatorio di microrganismi, in quanto il loro sistema immunitario compromesso non sarà in grado di contrastare l'azione patogena che rischia di sfociare in sepsi (un'infezione generalizzata che può anche arrivare a compromettere la funzionalità di diversi organi).

Da questo studio sperimentale è possibile notare come una buona routine di igiene orale domiciliare, con i giusti presidi, associata a dei controlli regolari e un programma di sedute di igiene orale professionale possano fare la differenza.

La prevenzione delle malattie parodontali è importante per tutti, ma pazienti affetti da Immunodeficienza dovrebbero prestare un'attenzione particolare alle condizioni del proprio cavo orale, ed è importante spiegare loro il motivo, istruirli affinché riescano a mantenere la salute orale, renderli partecipi in modo tale da spingerli a seguire i consigli o la terapia assegnata loro. Il paziente deve sempre essere reso consapevole di ciò a cui va incontro, il compito dell'igienista è quello di trovare la giusta terapia che si adatti al meglio alle sue esigenze così da aiutare il paziente a prevenire o a curare ogni tipo di disturbo orale evitando eventuali peggioramenti.

La parodontite non è una patologia curabile, una volta contratta non si può far altro che cercare di fermarla. Ecco perché la prevenzione gioca un ruolo importantissimo, e anche se l'eziologia della parodontite è multifattoriale di certo l'igiene orale e la consapevolezza del proprio stato di salute costituiscono un buon punto di partenza per un corretto mantenimento della salute parodontale.

BIBLIOGRAFIA

- Abbas AH, Lichtman A**, *Immunologia Cellulare e Molecolare*, Edizioni Elsevier-Masson, 2012.
- Aghaamohammadi A**, *Oral and dental health status in patients with primary antibody deficiencies*. Iranian Journal of Allergy, Asthma Immunology, 2011; 10(4): 289-293.
- Berger M.**, *Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose*, National Library of Medicine, 2011.
- Brandtzaeg P**, *The oral secretory immune system with special emphasis on its relation to dental caries*. Proc Finn Dent Soc 1983; 79:71-84.
- Cunningham-Rundles C**, *Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients*. Clin Immunol 1999; 92:34-48.
- Dalla Torre D**, *necrotizing periodontitis as a possible manifestation of common variable immunodeficiency*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012; 41(12):1546-9.
- Engstrom GN**, *Oral conditions in individual with selective immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency*. J.Periodontol 1992; 63(12):984-9.
- Francisco A Bonilla**, *Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy*, National Library of Medicine, 2016.
- Genovesi A, Sanavia C, Nardi G**, *Manuale pratico per l'Igienista dentale*, Firenze, Edizioni SEE,2004.
- Giulia Di colo**, *La terapia sostitutiva con immunoglobuline*. Dott.ssa Giulia Di Colo Allergologa & Immunologa, 2009
- Ilaria Ciancaleoni Bartoli**, *Immunodeficienze: oggi la terapia sostitutiva sottocutanea disponibile anche a domicilio*. OMAR Osservatorio Malattie Rare, 2014.
- Jorgesen GH, Arnlaugsson S**, *Immunoglobulin A deficiency and oral health status: a case-control study*. Journal of Clinical Periodontology, 2010; 37:1-8.
- Karin Sà Fernandes**, *Oral manifestations in patients with hypogammaglobulinemia*. University of Sao Paulo, 2012.
- Kirstila V, Tenovuo J**, *Salivary defense factors and oral health in patients with common variable immunodeficiency*. Journal of Clinical Immunology, 1994;14, No. 4.

Maria Giovanna Danieli, Jacopo Umberto Verga, Cristina Mezzanotte, Irene Terrenato, Silvia Svegliati, Maria Beatrice Bilo and Gianluca Moroncini, *Replacement and Immunomodulatory Activities of 20% Subcutaneous Immunoglobulin Treatment: A Single-Center Retrospective Study in Autoimmune Myositis and CVID Patients*, *Frontiers*, 2022.

Maria Giovanna Danieli, Jacopo Umberto Verga, Eleonora Longhi, Mario Andrea Piga, Denise Menghini, Cristina Mezzanotte, *Genetica, Epigenetica, Microbiota, Interessamento Gastrointestinale, Terapia, CVID, Immunodeficienza Comune Variabile*, 2021.

Maria Giovanna Danieli, Veronica Pedini, Mario Andrea Piga, Alberto Paladini, Carlo Turchetti, Ramona Santangeli, *CVID, sistema immunitario, Diagnosi, Infezioni Respiratorie, CVID, immunodeficienza comune variabile*, 2021.

Penelope J, *Oral manifestations of primary and acquired immunodeficiency diseases in children*. *Pediatric Dentistry*, 1987; 9: 2.

Porter SR, Scully C, *Orofacial manifestation in primary immunodeficiencies: common variable immunodeficiencies*. *J Oral Pathol Med*, 1993; 22(4):157-8.

Pr Bodo GRIMBACHER - P HERHOLZ *Il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani: Immunodeficienza variabile comune*. Orphanet, Giugno 2010

Quaranta A, *Diagnosi e terapia parodontale non chirurgica, per odontoiatri ed igienisti dentali*, Bologna, Edizioni Martina, 2008.

Szczawinska A, *Oral manifestations of primary immune deficiencies in children*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009; 108:e9-e20.

Valletta G, *Malattie odontostomatologiche*, Padova, ed. Piccin, 2005.

Villa A, Treister NS, *Intraoral herpes simplex virus infection in patient with common variable immunodeficiency*. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol*, 2013; 116(4):e277-9.

Wilkins EM, *La pratica clinica dell'igienista dentale*, Padova, Piccin, 2010.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare innanzitutto la Dott.ssa Danieli per la sua disponibilità e per l'avermi dato l'opportunità di scrivere una tesi su un argomento molto interessante.

Ringrazio poi i miei genitori che mi hanno sempre spronato e supportato, nonostante le difficoltà nel percorso spero di essere riuscita a rendervi fieri di me.

Ringrazio i miei amici sempre rimasti al mio fianco e pronti a tirarmi su il morale anche nei periodi più bui. Uno di loro in particolare si è dimostrato un ottimo compagno di viaggio rimanendo sempre al mio fianco.

Ringrazio anche i miei colleghi e colleghe, non dimenticherò mai la collaborazione reciproca che ci legava all'inizio e che piano piano si è trasformata sempre più in un'amicizia.

Per ultima, ma non per importanza, vorrei ringraziare mia sorella, la mia migliore amica e maggior sostenitrice. Nessuno ha mai creduto in me più di lei, ho sempre cercato di essere un ottimo esempio ai suoi occhi, oggi credo di esserci riuscita.