

*Alla mia famiglia,
punto fermo della mia vita.*

*Ai miei angeli,
ovunque voi siate
vi sento vicini.*

Capitolo 1: INTRODUZIONE	2
1.1 Il sistema immunitario	2
1.1.1 Immunità innata	3
1.1.2 Immunità adattativa	5
1.2 Il deficit di IgA	9
1.3 Epidemiologia	11
1.4 IgA e le sue funzioni	12
1.5 Patogenesi	15
1.6 Manifestazioni cliniche	17
1.6.1 Infezioni ricorrenti	18
1.6.2 Infezioni e disordini gastrointestinali	19
1.6.3 Malattie allergiche	20
1.6.4 Malattie neoplastiche	20
1.6.5 Malattie autoimmuni	21
1.7 Esami di laboratorio	23
1.8 Trattamento	25
1.9 Prognosi	26
Capitolo 2: DEFICIT DI IgA E SALUTE DEL CAVO ORALE	27
2.1 La saliva	27
2.2 IgA salivari	28
2.3 Ruolo delle IgA secretorie nel microbiota orale	29
2.4 Principali manifestazioni cliniche del D IgA nel cavo orale	30
Capitolo 3: CONTRIBUTO SPERIMENTALE	39
3.1 Lo studio	39
3.2 Pazienti e metodi	39
3.3 Risultati	41
3.4 Linee guida per la salute orale dei pazienti con immunodeficienza primaria	56
3.5 Conclusioni	57
Bibliografia	59

Capitolo 1: INTRODUZIONE

1.1 Il sistema immunitario

Il sistema immunitario è un meccanismo di difesa dell'organismo costituito da cellule, tessuti e molecole che provvedono sinergicamente alla resistenza/protezione dalle infezioni, coordinando le loro azioni contro i microrganismi infettivi. Il sistema immunitario ha la funzione sia di prevenire le infezioni che di eliminare quelle in atto. Viene definita immunità la resistenza alle malattie, in particolar modo a quelle infettive.

Il sistema immunitario è di fondamentale importanza per la salute dell'essere umano, infatti, coloro che presentano deficit della risposta immunitaria hanno maggiori probabilità di contrarre infezioni gravi, a volte addirittura mortali. La risposta immunitaria può essere stimolata attraverso la vaccinazione che rappresenta il metodo più efficace per tutelare l'individuo dai patogeni. Tuttavia, la risposta immunitaria talora rappresenta un ostacolo al successo di trapianti d'organo, poiché risposte immunitarie eccessive possono condurre a patologie potenzialmente fatali.

Tra i meccanismi di difesa dell'ospite ci sono l'immunità innata, la quale è responsabile della protezione iniziale verso le infezioni, e l'immunità adattativa, che si sviluppa gradualmente ed in fase più tardiva [1].

1.1.1 Immunità innata

L'immunità innata, o naturale, è sempre operativa nei soggetti sani. Ha la funzione di bloccare l'ingresso di agenti microbici e di eliminare prontamente quelli che sono riusciti a penetrare nei tessuti [1]. L'immunità innata opera attraverso misure di difesa fisico-chimiche e biologiche. Le prime sono rappresentate dalle barriere anatomiche, epiteliali e mucose, dai mediatori dell'infiammazione, dalle secrezioni esocrine, come la saliva e dalla cascata del complemento. Le difese biologiche, invece, sono costituite da diverse cellule appartenenti prevalentemente alla linea mieloide ma anche a quella linfoide. Tali elementi cellulari possiedono recettori codificati in linea germinale che permettono loro di interfacciarsi, sia direttamente sia indirettamente, con gli antigeni o riconoscere lo stato infiammatorio ed innescare la risposta immunitaria.

L'immunità innata ha la capacità di rispondere immediatamente a numerosi patogeni riconoscendo alcuni profili molecolari non-self come LPS, RNA a doppia elica e glicani ricchi in mannosio molto diffusi in natura. I meccanismi di riconoscimento sono distribuiti uniformemente sui componenti dell'immunità aspecifica e sono determinati geneticamente, senza la necessità di subire processi maturativi epigenetici, come invece accade per l'immunità specifica. Tali aspetti conferiscono all'immunità innata la rapidità del riconoscimento oltre che della risposta difensiva. Tuttavia, l'efficacia nell'eliminare i patogeni non sempre risulta ottimale, ad esempio quando questi agenti sono caratterizzati da profili molecolari lievemente differenti da quelli che l'immunità aspecifica è pronta a contrastare. Inoltre, l'immunità aspecifica non è sempre in grado di adattarsi, soprattutto nelle situazioni in cui i microrganismi patogeni si replicano a velocità estremamente elevate,

ed è anche scarsamente capace di discriminare il self dal non-self, il che potrebbe condurre all'insorgenza di danni tissutali esagerati rispetto all'entità dello stimolo infettivo.

Gli elementi cellulari che compongono l'immunità innata sono:

- *Mastociti*: citotipi della linea mieloide che risiedono nel tessuto connettivo. Essi rilasciano granuli di istamina, di eparina e altri fattori infiammatori in risposta a stimoli immunogenici. Si pensa che i mastociti possano rappresentare il trigger dell'infiammazione.
- *Granulociti neutrofili*: come tutti i granulociti hanno derivazione mieloide. I neutrofili rappresentano la maggior parte dei granulociti e sono caratteristici degli infiltrati infiammatori acuti. Le loro funzioni fondamentali sono la fagocitosi, la digestione di patogeni, che attuano rilasciando radicali liberi e sostanze ossidanti, la liberazione di fattori chemiotattici oltre che di mediatori dell'infiammazione ed infine la rimozione/induzione di danni tissutali mediante il rilascio di gelatinasi lisanti il tessuto connettivo.
- *Granulociti basofili*: in numero ridotto rispetto agli altri citotipi e con funzioni simili a quelle dei mastociti.
- *Granulociti eosinofili*: si occupano di controllare le reazioni immunitarie IgE-mediate (es. allergie).
- *Macrofagi e cellule dendritiche*: hanno derivazione mieloide. I macrofagi in genere intervengono nelle fasi tardive dell'infiammazione acuta o cronica, occupandosi di fagocitosi e digestione ossidativa dei patogeni. Inoltre, contribuiscono alla presentazione antigenica. Per raggiungere la completa attivazione essi dipendono dalle cellule dell'immunità specifica. Le cellule dendritiche, invece, sono

specializzate a livello morfologico e funzionale nel presentare antigeni, infatti, sono anche dette APC (Antigen Presenting Cells).

- *Cellule Natural Killer*: hanno derivazione linfoide e partecipano alla costituzione di un network di citochine durante la fase iniziale delle infezioni virali. Esse possono tollerare o distruggere altre cellule in base ai segnali attivatori / inibitori percepiti dai recettori per le cellule Natural Killer. Sono molto attive contro le cellule affette da infezioni virali e alcune cellule tumorali.
- *Linfociti innati TNK*: rappresentano una minoranza dei linfociti T. Sono specializzati nel riconoscimento di antigeni glicolipidici e sono indispensabili nella regolazione del differenziamento dei linfociti T-helper CD4+.
- *Linfociti innati T $\gamma\delta$* : anch'essi sono una piccola parte dei linfociti T e hanno la particolarità di attivarsi e rispondere subito, senza aver bisogno di altri segnali. Si pensa che essi possano regolare la risposta immunitaria nel tratto gastroenterico, dove sono più frequenti.
- *Linfociti innati BI*: si localizzano soprattutto nella cavità peritoneale e pleurica. Possono auto-rinnovarsi in periferia; producono IgM senza dover essere stimolati da altri segnali, tuttavia non sviluppano memoria immunologica [2].

1.1.2 Immunità adattativa

L'immunità adattativa anche denominata immunità specifica, viene attivata dagli agenti patogeni che penetrano nell'ospite, viene dunque "acquisita" solo dopo l'incontro con tali microrganismi [1]. L'immunità adattativa è costituita principalmente da cellule della linea

linfociti della serie T e B e cellule accessorie, che sono reclutate dal compartimento innato del sistema immunitario. I linfociti T sono divisi in:

- Linfociti T helper CD4+: coordinano la risposta immunitaria attivando i linfociti CD8+ e macrofagi/T-helper 1 o linfociti B/T-helper 2 (plasmacellule secernenti anticorpi); inoltre, sostengono il processo infiammatorio tramite interazioni cellula-cellula e tramite il rilascio di fattori solubili ovvero le citochine.
- Linfociti T citotossici CD8+: producono linfocine capaci di lisare le cellule infette.

L'immunità adattativa ha la proprietà di conservare la memoria di tutte le strutture di riconoscimento degli antigeni che sono state efficaci nel fronteggiare precedenti infezioni microbiche, nel caso in cui queste si ripresentino. Altra peculiarità dell'immunità specifica è quella di non reagire verso antigeni autologhi ovvero riconoscere il self dal non self in maniera tale da prevenire reazioni di autoimmunità. Esistono dei fenomeni che controllano l'autoimmunità e sono definiti di tolleranza. La tolleranza può essere di due tipi: la tolleranza centrale che include i processi che si svolgono negli organi linfoidi primari durante la maturazione delle cellule immunitarie e la tolleranza periferica che, invece, ha luogo in periferia al termine dei processi maturativi. Lo sviluppo dell'immunità adattativa avviene durante il primo anno di età per poi proseguire nel corso di tutta la vita [2].

Distinguiamo due tipi di immunità adattativa: l'immunità umorale che fornisce una difesa contro i microbi extracellulari e l'immunità cellulo-mediata che protegge dai microbi intracellulari [1].

L'immunità cellulo-mediata svolge la sua funzione di protezione attivando i linfociti T citotossici antigene-specifici preposti all'uccisione delle cellule presentanti epitopi di antigeni estranei come, ad esempio, cellule infettate da virus, batteri intracellulari e cellule presentanti antigeni tumorali. Inoltre, l'immunità cellulo-mediata attiva i macrofagi e le

cellule NK per distruggere i patogeni intracellulari e stimolare la secrezione di citochine, le quali influenzano le altre cellule coinvolte nelle risposte immunitarie sia specifiche che naturali [2].

L'immunità umorale è un'altra componente essenziale della risposta immunitaria adattativa ed il suo ruolo fondamentale si deve agli anticorpi, o immunoglobuline, prodotti dalle plasmacellule.

Gli anticorpi sono complessi proteici con morfologia ad "Y", in cui riconosciamo un frammento centrale e due braccia laterali simmetriche, composte da due catene leggere e due catene pesanti unite da legami covalenti per mezzo di ponti disolfuro.

Entrambi i tipi di catena possiedono una regione variabile (V) aminotermine e una regione costante (C) carbossiterminale. Le regioni variabili delle catene pesanti (V_H) e delle catene leggere (V_L) formano il sito di legame specifico per un determinato antigene.

Le regioni costanti, invece, non sono coinvolte nel riconoscimento dell'antigene, ma partecipano alle funzioni effettrici delle immunoglobuline.

Le due braccia sono uguali e formate ognuna da una catena leggera legata ad una porzione di catena pesante e sono denominate Fab ovvero frammenti con sito di legame per l'antigene (Fragment Antigen Binding), in quanto mantengono la capacità di legare l'antigene.

Il frammento centrale è costituito dalla porzione restante delle catene pesanti, tende all'aggregazione e alla cristallizzazione per cui viene definito Fc, cioè, frammento cristallizzabile (Fragment crystallizable).

Alle regioni variabili appartengono anche tre regioni definite iper-variabili, presentanti una maggior mutevolezza amminoacidica che conferisce ad ogni anticorpo la specificità per un determinato antigene.

Le regioni iper-variabili sono costituite da sequenze complementari all'antigene o CRD (Complementarity- Determining Region), regioni determinanti la complementarità, numerate in CDR1, CDR2, CDR3 a partire dall'estremità N-terminale di ogni dominio. CDR3 è la sequenza con maggiore variabilità ed effettua più contatti con l'antigene. Quest'ultima è costituita da un dominio Ig nelle catene leggere (C_L) e tre o quattro domini nelle catene pesanti ($C_H 1,2,3,4$). La regione cerniera è quella situata tra i domini $C_H 1$ e $C_H 2$ di tutte le immunoglobuline; è flessibile così da permettere all'anticorpo un diverso orientamento delle braccia per legare più antigeni contemporaneamente.

Gli anticorpi vengono prodotti in forma secreta oppure legati alla membrana, attraverso una regione idrofobica transmembrana e una regione carica positivamente all'interno della cellula.

Gli anticorpi sono divisi in classi o isotipi in base alle differenze della sequenza degli aminoacidi della regione costante. Si distinguono cinque tipi di catene pesanti α , β , ϵ , γ e μ che danno vita a cinque isotipi differenti di immunoglobuline: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (alcune ulteriormente divise in sottoclassi). Poiché la funzione effettiva principale degli anticorpi è il legame con un recettore, la differente sequenza amminoacidica presuppone l'interazione con recettori diversi e dunque differenti funzioni attribuibili ai differenti isotipi [3].

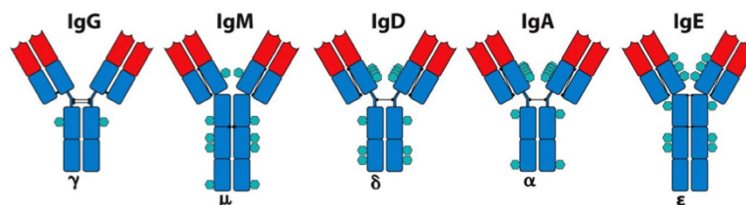


Figura 1.1: Isotipi Immunoglobuline (1999 Elsevier Science/Garland Publishing).

Le IgG opsonizzano gli organismi microbici, cioè, li rivestono, marcandoli per la fagocitosi. Le IgG insieme alle IgM attivano il complemento promuovendo la fagocitosi e la distruzione microbica. Inoltre, le IgG che vengono trasportate attivamente nella placenta hanno la funzione di proteggere il neonato fino a maturazione del sistema immunitario.

Le IgA sono secrete dagli epitelii delle mucose. Esse si occupano di neutralizzare i patogeni presenti nel lume di diverse mucose come delle vie aeree e dell'apparato gastroenterico. Le IgE collaborano con gli eosinofili al fine di uccidere i parassiti principalmente attraverso la degranolazione degli eosinofili che porta a liberazione di sostanze tossiche [4].

1.2 Il deficit di IgA

Nonostante non esista un'univoca definizione di deficit di IgA, la maggior parte degli autori lo descrivono come la riduzione dei livelli di IgA sieriche al di sotto di 5 mg/dl [5,7] oppure 7 mg/dl [8] in soggetti femminili o maschili, con esclusione di altre cause di ipogammaglobulinemia ed essendo normali i valori sierici in base all'età di IgM e IgG [9]. Gli autori pongono differenti età minime alla diagnosi, tra cui 12 [6], 24 [10], 48 [7,11] mesi dalla nascita. L'European Society for Immunodeficiencies (ESID) definisce il deficit di IgA (DIgA) come la presenza di livelli sierici di IgA al di sotto di 7 mg/dl con valori di IgG totali ed IgM nella norma, in pazienti di entrambi i sessi con età superiore a quattro anni di vita. Risulta generalmente normale la risposta anticorpale ai vaccini. Viene definito difetto parziale di IgA la condizione in cui il livello delle IgA sieriche è minore a 2 deviazioni standard rispetto a valori considerati normali per età e maggiore a 7 mg/dl , in individui di almeno 2 anni di età [12].

Tale deficit può essere una condizione primitiva ma anche acquisita e secondaria ad altre cause quali esposizione ambientale e a farmaci, infezioni, anomalie cromosomiche e malattie monogeniche [13].

TABELLA 1.1 Condizioni in cui può presentarsi DIgA.

Esposizione ambientale a farmaci	<ul style="list-style-type: none"> • Captopril; • Carbamazepina; • Farmaci antimalarici; • Fenclofenac; • Glucocorticoidi; • Sali d'oro
Infezioni	<ul style="list-style-type: none"> • Fenitoina; • Infezione congenita da Citomegalovirus; • Infezione congenita da Toxoplasma gondii; • Penicillamina; • Rosolia congenita; • Sulfasalazina; • Virus di Epstein-Barr; • Virus dell'immunodeficienza umana
Anomalie cromosomiche	<ul style="list-style-type: none"> • Monosomia 22; • Sindrome da delezione del cromosoma 18q; • Trisomia 8; • Trisomia 22
Malattie monogeniche	<ul style="list-style-type: none"> • Atassia-teleangectasia; • Deficit di transcobalamina II e ipogammaglobulinemia; • Disordini linfoproliferativi X-linked (associati a EBV) • Sindrome di Wiskott-Aldrich;

1.3 Epidemiologia

Il deficit di IgA è il più comune tipo di immunodeficienza primaria. Fra i diversi gruppi etnici ci sono notevoli variabilità di incidenza:

- Penisola arabica: 1/143 [14];
- Spagna: 1/163 [15];
- Nigeria: 1/252 [16];
- Francia: 1/600 [17];
- Inghilterra 1/875 [18];
- Brasile 1/965 [19];
- 1/2600-1/5300 in Cina [20];
- 1/14840-1/18500 in Giappone [21];
- Stati Uniti da 1/223 a 1/1000 (studi di comunità); da 1/333 a 1/3000 (studi sui donatori di sangue sani) [22].

In generale, mentre nella popolazione asiatica l'incidenza è minore [19,20], la popolazione caucasica è quella in cui il deficit di IgA è più comune [23].

Nel deficit selettivo di IgA assume notevole importanza anche la componente ereditaria. Infatti, in uno studio condotto in Finlandia tale deficit è stato osservato nel 7.2% dei soggetti legati da parentela di primo grado con individui affetti dalla stessa problematica. Tale percentuale è 28 volte maggiore rispetto alla prevalenza che si osserva nella popolazione generale (0.25%) [22]. Uno studio svedese su 12600 gemelli mostra che il deficit selettivo di IgA era presente nel 31% dei gemelli monozigoti e nel 13% di quelli dizigoti [24].

È da tener presente che il più delle volte (75-90% dei casi) il deficit di IgA è asintomatico e poiché non esiste un programma di screening sistematico, è fortemente probabile che la

prevalenza di tale problematica sia sottostimata. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi è fortuita, spesso avviene nelle occasioni delle donazioni di sangue o di bilanci allergologici, durante i quali viene scoperto circa un quarto dei casi di DIgA [25].

1.4 IgA e le sue funzioni

L'immunoglobulina A (IgA) è l'isotipo anticorpale più abbondantemente prodotto nel corpo umano ed è secondo solo alle IgG come dominanza nella circolazione sanguigna. Fu descritto per la prima volta nel 1953 [22, 26-29].

Le IgA in forma monomerica sono costituite da due catene pesanti, formate da una regione variabile e tre regioni costanti, e due catene leggere, organizzate in una regione variabile e una regione costante. La classe anticorpale delle IgA è ulteriormente suddivisa in due sottoclassi, le IgA1 e le IgA2, le quali presentano catene pesanti codificate da due diversi geni $\alpha 1$ e $\alpha 2$ situati sul cromosoma 14 [22, 28, 29]. Le IgA2 differiscono a livello strutturale in quanto presentano una regione cerniera più breve delle IgA1. Questa caratteristica rende le IgA2 più resistenti alla proteolisi batterica nel lume dell'apparato gastrointestinale oltre che respiratorio [30]. Le IgA monomeriche non attivano la via classica del complemento piuttosto sembrano avere un ruolo nell'attivare il sistema fagocitico grazie ai recettori FcR α (recettori che riconoscono e legano la porzione Fc delle IgA).

Per quanto riguarda le IgA sieriche, non è ben noto il loro ruolo nella risposta immune [28, 29, 31]. Si ritiene che le IgA sieriche leghino i recettori presenti sui monociti e granulociti così che i complessi costituiti da IgA e antigeni estranei vengano eliminati dal torrente circolatorio ad opera del sistema fagocitico evitando l'attivazione del sistema del

complemento e senza provocare infiammazione [32,33]. Inoltre, si pensa che le IgA sieriche possano essere coinvolte nel controllo del sistema immune, inibendo la chemiotassi dei neutrofili attraverso il legame con altre proteine inibitorie (es. α -1-antitripsina) e formando complessi [28, 29].

Le IgA si trovano principalmente in forma dimerica e sono gli anticorpi più abbondanti nelle secrezioni luminali. Tali secrezioni contengono più dei due terzi delle IgA prodotte nel corpo [30, 34, 35]. Le IgA2 sono la sottoclasse delle IgA più rappresentata nelle secrezioni in quanto più resistente alla proteolisi dei batteri, nonostante tutte le IgA siano capaci di formare dimeri mediante interazione con la catena J, cioè la catena di giunzione che è attaccata alla parte terminale della regione costante del frammento Fc. Nelle IgA dimeriche secrete c'è una componente secretoria che deriva dal recettore immunoglobulinico polimerico situato sulla superficie baso-laterale delle cellule epiteliali della mucosa [35, 36].

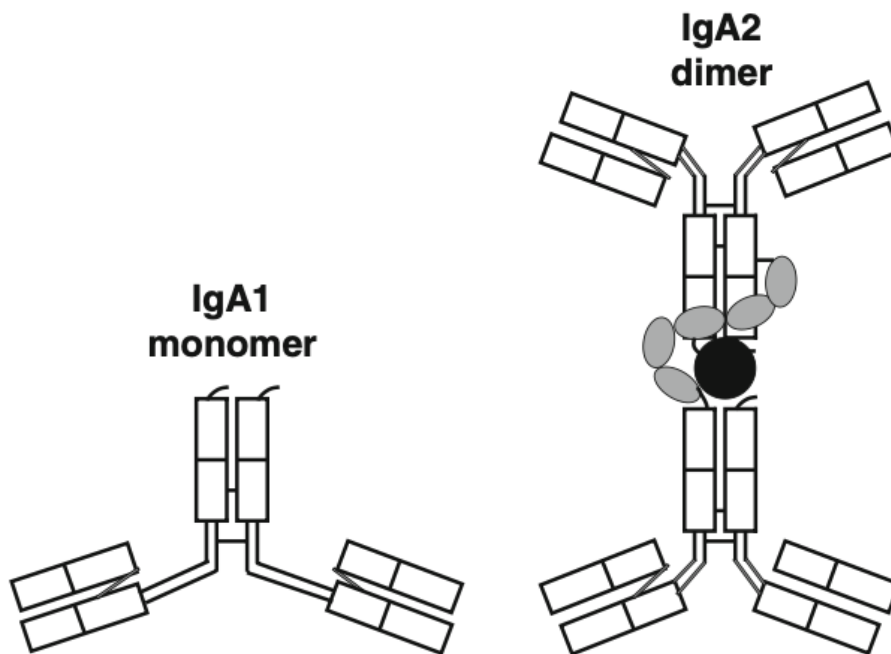


Figura 1.2: Modelli di IgA monomeriche (a sinistra) e di IgA dimerica secretoria (a destra). Il monomero contiene la sottoclasse IgA1, mentre il dimero comprende IgA2 monomeriche. Il cerchio nero indica la catena di giunzione J. La catena grigia di cinque maglie rappresenta la parte secretoria. Da notare la cerniera più corta nell'IgA2. [30] Modificato da [37] (Selective IgA Deficiency Lemay Yel, 2010, Springerlink.com9).

Oltre il 95% delle IgA secretorie viene prodotto localmente; nell'apparato gastrointestinale questa produzione procede tramite meccanismi dipendenti e indipendenti dai linfociti-T a livello delle placche del Peyer, dei follicoli linfoidei isolati o della lamina propria [38-40]. Anche altri citotipi possono sostenere la produzione locale di IgA: cellule epiteliali intestinali, dendritiche e stromali locali, mediante la secrezione di linfopoietina timica stromale, IL-6, IL-10, TNF α (fattore di necrosi tumorale α), TGF- β (fattore di crescita trasformante β), BAFF (fattore attivante linfociti B) e APRIL (ligando inducente la proliferazione) [39]. Le membrane mucosali si estendono per circa 200-400 m² e su di esse albergano numerosissimi microrganismi (tra 15000 e 36000 specie e 1800 generi) [41-44]. Le IgA rivestono i batteri endogeni localizzati nel cavo orale, nei tratti intestinale, respiratorio e genitale, in modo tale che l'adesione epiteliale e la penetrazione batterica siano confinate alla superficie mucosale [43]. Sebbene le IgA secretorie abbiano un ruolo rilevante, alcuni soggetti con deficit di IgA sono asintomatici. Per la diagnosi di questo deficit si misurano le concentrazioni sieriche di IgA, mentre i livelli secretori non sono determinanti; infatti, può accadere che un soggetto cui è stato diagnosticato il DIgA abbia ancora una certa quantità di IgA nelle mucose sufficiente per fornire protezione. In numerosi pazienti affetti da DIgA è possibile riscontrare un aumento compensatorio di IgM [45, 46]. Le immunoglobuline di isotipo IgA e IgM hanno alcune analogie a livello strutturale e funzionale, ad esempio, ci sono corrispondenze fra i primi domini costanti delle catene e fra le sequenze di coda. Entrambe presentano una catena J, possiedono la capacità di formare polimeri oltre che legare il recettore poli-Ig sulle cellule epiteliali della mucosa in modo tale da formare molecole di immunoglobulina secretoria contenenti la componente secretoria epiteliale [47, 48]. Tuttavia, ci sono pazienti che nonostante abbiano il deficit di IgA non presentano IgM aumentate [49]. Il tratto gastrointestinale ospita la maggior parte dei batteri

commensali [38, 39], quindi mantenere l'omeostasi intestinale è fondamentale e per farlo ci sono dei meccanismi di difesa immunitaria in cui rientra anche la secrezione di IgA. Le IgA secretorie hanno un ruolo centrale di protezione del sistema gastrointestinale, non soltanto perché eliminano i batteri [39-43], ma anche perché svolgono un ruolo critico nella regolazione della flora batterica nel lume intestinale.

In particolare, si è visto come in uno studio nei topi knockout si è riscontrato un eccessivo aumento di batteri anaerobi nella porzione prossimale del loro tratto intestinale dovuto a mancanza di IgA secretorie [50]. Un cambiamento della flora microbica intestinale di questo tipo potrebbe portare all'attivazione di cellule immunitarie mucosali come linfociti intraepiteliali, cellule dei follicoli linfoidi isolati, dei linfonodi mesenterici oltre che delle placche del Peyer. Questa condizione di attivazione potrebbe diventare sistemica ed estendere il coinvolgimento ai linfociti di tutti i centri germinativi e dei tessuti linfoidi. Infine, sembra che le IgA secretorie non possano avere la funzione di evocare meccanismi infiammatori tra l'ospite e i microbi, conseguentemente alla loro incapacità di attivare il complemento e alla mancanza di recettori IgA pro-infiammatori sui macrofagi dell'intestino [51].

1.5 Patogenesi

Nei soggetti affetti da deficit di IgA è frequentemente riscontrabile un difetto nella maturazione delle cellule B [22,52]. Poiché il DIgA può essere trasmesso attraverso il trapianto di midollo osseo, sembra che il difetto interessi le cellule staminali [53]. Di solito i geni costanti $\alpha 1$ e $\alpha 2$ sono normali, tranne in casi rari in cui sono presenti catene pesanti

con delezioni geniche che coinvolgono diversi segmenti del cromosoma 14 [54]. Nel DIgA le cellule B esprimono le IgA ma hanno un fenotipo immaturo con co-espressione di IgM e IgD, e non possono svilupparsi completamente in IgA secretorie [55,56]. In soggetti affetti dal DIgA sono stati riscontrati: un difetto intrinseco delle cellule B, disfunzione delle cellule T helper e T regolatorie. Inoltre, potrebbe essere responsabile anche la mancanza di citochine (es. IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, TGF- β , IL-21) [22, 57-59]. Nel DIgA non è stata individuata con chiarezza una suscettibilità genetica; esiste una associazione familiare del deficit ma non segue una definita modalità di trasmissione mendeliana (in alcuni casi la modalità di trasmissione è stata autosomica recessiva, in altri autosomica dominante in altri ancora una trasmissione sporadica) [5]. Considerando la variazione dei modelli di ereditarietà e il fatto che non sia stato identificato un difetto genetico primario, è possibile che il DIgA rappresenti un gruppo eterogeneo di anomalie genetiche, così come la CVID (Immunodeficienza comune variabile). Entrambe le condizioni sono caratterizzate da un'alterazione del gene *TNFRSF13B* [60]. Tuttavia, non è ancora chiarito il loro coinvolgimento come causa della malattia [61,62]. Sia la CVID che il DIgA possono colpire persone della stessa discendenza, suggerendo che a volte le due condizioni rappresentano due manifestazioni degli stessi difetti genetici [63]. Inoltre, Il deficit di IgA può evolvere in CVID e molti pazienti con l'immunodeficienza comune variabile sono figli di individui con DIgA [64]. Il rischio di DIgA dipende anche dal genere del genitore caratterizzato dal deficit; infatti, è più probabile che un figlio erediti il difetto dalla madre rispetto al padre [65,66]. È possibile che ciò sia dovuto al passaggio trans-placentare degli anticorpi anti-IgA osservabile nei bambini con deficit di IgA [67].

1.6 Manifestazioni cliniche

È stato proposto che i pazienti possono essere distinti in cinque fenotipi: asintomatico, infezione minore, allergia, autoimmunità e malattia grave [68]. Sebbene le IgA siano di fondamentale importanza nell'immunità mucosa e nello sviluppo della tolleranza, la maggior parte dei pazienti affetti dal deficit di IgA non sperimenta infezioni frequenti o gravi o malattie autoimmuni e ciò potrebbe essere conseguenza dell'esistenza di meccanismi immunologici ridondanti che proteggono gli individui dalle infezioni. Infatti, sembra esserci un meccanismo di compensazione per cui in alcuni pazienti con deficit di IgA è presente un aumento della produzione di IgM secretoria, tuttavia questo aspetto non sembra differenziare i pazienti asintomatici da quelli sintomatici [69,70]. I soggetti con malattia asintomatica, a causa del possibile sviluppo di manifestazioni cliniche, a prescindere dai livelli iniziali di IgA [71], è auspicabile che si sottopongano a regolari valutazioni cliniche.

In generale meno del 30% dei pazienti ha manifestazioni cliniche. Tra queste rientrano infezioni ricorrenti del tratto gastrointestinale e respiratorio, allergie, celiachia, altre malattie autoimmuni o in certi casi progressione verso la COVID (tab. 1.2) [71]. In aggiunta, sono state riportate reazioni trasfusionali, causate dalla presenza di anticorpi anti-IgA del siero dei pazienti. Si stima che l'incidenza di reazioni anafilattiche date da anticorpi anti-IgA siano tra 1/20000 e 1/47000 trasfusioni. Pertanto, viene raccomandato il trattamento con emoderivati a basso contenuto o addirittura privi di IgA [72-74]. Nei pazienti la qualità della vita correlata alla salute potrebbe essere influenzata da varie manifestazioni cliniche [75].

Tabella 1.2 Malattie associate a deficit selettivo di IgA	
Malattie infettive	<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni sinopolmonari ricorrenti (<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Streptococcus pneumoniae</i>); - Infezioni gastrointestinali (Giardia lamblia, <i>Helicobacter pylori</i>);
Malattie allergiche	<ul style="list-style-type: none"> - Rinocongiuntivite allergica; - Asma; - Orticaria cronica; - Allergia alimentare; - Dermatite atopica;
Malattie gastrointestinali	<ul style="list-style-type: none"> - Celiachia; - Iperplasia linfoide nodulare; - Malattia infiammatoria intestinale; - Anemia perniziosa;
Malattie autoimmuni	<ul style="list-style-type: none"> - Porpora trombocitopenica idiopatica; - Anemia emolitica; - Artrite reumatoide giovanile; - Malattia di Graves; - Lupus eritematoso sistemico; - Diabete mellito di tipo 1
Neoplasie	<ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma gastrico; - Linfoma

1.6.1 Infezioni ricorrenti

Le infezioni ricorrenti possono essere causa di morbidità e spesso rappresentano la ragione per cui viene richiesto un dosaggio delle immunoglobuline [9]. Colpiscono in particolar modo le vie respiratorie sia superiori che inferiori con manifestazioni quali sinusiti, faringotonsilliti, bronchiti e più raramente broncopolmoniti [76]. I batteri responsabili sono il più delle volte quelli incapsulati (es. *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*) [13]. Talvolta può capitare che i pazienti sviluppino danno d'organo, ad esempio, bronchiectasie secondarie ad infezioni ricorrenti/ croniche [77]. Le variabilità nell'espressione clinica possono essere influenzate dal fatto che, ad esempio, pazienti con

deficit di IgA associato a deficit di IgG2 [78,79] e/o IgG4 [80], sono più spesso colpiti da infezioni ricorrenti, molte volte anche più gravi. Per quel che concerne le infezioni enteriche, ricorrono più frequentemente le enteropatie causate da *Giardia lamblia*, le salmonellosi [76] e le infezioni da *Helicobacter pylori* [81,82].

1.6.2 Infezioni e disordini gastrointestinali

I pazienti con DIgA tendono a manifestare infezioni e malattie che interessano il tratto gastrointestinale [5,10,22]. Diverse sono le malattie associate come giardiasi, malassorbimento, intolleranza al lattosio, celiachia, colite ulcerosa, iperplasia linfoide nodulare e proliferazione maligna. Protozoi quali *Giardia lamblia* sono in grado di aderire all'epitelio e proliferando possono causare infezioni poiché anche la barriera protettiva dell'apparato gastrointestinale risulta ridotta in soggetti con DIgA [83]. Si può presentare malassorbimento come causa secondaria di danni alla struttura dei villi intestinali. Anche se non è presente infezione è possibile che alcune molecole riescano a penetrare nel sottocute e nella sottomucosa poiché la clearance mucosale di macromolecole e proteine è ridotta. Ciò può agevolare la produzione di Ig contro alcuni antigeni e l'intolleranza ad alcuni alimenti [84]. Soggetti con DIgA sono più predisposti allo sviluppo di celiachia [85]. Nonostante pazienti con DIgA non producono anticorpi IgA contro gliadina, transglutaminasi o endomisio, essi possono sviluppare anticorpi IgG contro questi antigeni. Inoltre, possono essere associati a DIgA anche malattie infiammatorie croniche intestinali specie la colite ulcerosa [10,22,86,87].

1.6.3 Malattie allergiche

In soggetti affetti da DIgA sono spesso riscontrate malattie allergiche [10,22,88]. L'incidenza varia a seconda dei metodi di valutazione e delle definizioni di DIgA e di allergia. Un vecchio studio dimostrava atopia nel 58% dei soggetti adulti e pediatrici con DIgA [89]. Invece, uno studio successivo ha dimostrato che su 127 pazienti (età 2-67) presi in esame, il 13% di essi avevano una storia di allergia ed asma (è probabile che si tratti di una cifra non maggiore a quella della popolazione in generale) [10]. L'allergia era più frequente nei giovani pazienti. In uno studio che coinvolgeva 126 bambini e adolescenti del Brasile affetti da deficit di IgA il 48% soffriva di allergie respiratorie oltre che dermatite atopica [86]. Uno studio prospettico svedese più recente condotto sui bambini ha mostrato esserci un rischio aumentato di laringotracheobronchite a 1 anno e ipersensibilità alimentare a 4 anni [88]. Un recente report in cui lo stato allergico era valutato in maniera più affidabile (presentazione clinica e prick test con 14 allergeni standard comuni), ha rilevato varie manifestazioni allergiche, tra cui asma, rinite allergica, congiuntivite, dermatite atopica, orticaria, allergie a farmaci ed alimenti nell'84% dei pazienti di età compresa tra 4-32 anni con deficit di IgA [87].

1.6.4 Malattie neoplastiche

Alcuni studi suggerivano che i pazienti con DIgA fossero esposti a un rischio maggiore di neoplasie gastrointestinale e malattie linfoproliferative [90,91] con l'avvertenza che la carenza secondaria delle IgA può essere dovuta a trattamenti per i linfomi. Altri studi più

recenti hanno dimostrato che il rischio è limitato al cancro gastrointestinale [90]. Invece, nel più grande e recente studio di coorte effettuato sulla popolazione svedese, vi era un rischio aumentato di cancro intestinale per i pazienti affetti dal DIgA [91]. L'iperplasia linfonodale NLH è un ingrossamento benigno nell'intestino tenue che è spesso riscontrabile nelle immunodeficienze e frequentemente associato a infezione da *Giardia lamblia* (questa triade è nota come sindrome di Herman [92]) o infezione da *Helicobacter pylori*. NHL è un fattore di rischio per il linfoma gastrointestinale [93]. Infatti, i pazienti con DIgA che presentano NLH dovrebbero essere sottoposti a screening regolari dato il rischio di trasformazione maligna dell'iperplasia linfonodale [93].

1.6.5 Malattie autoimmuni

Le malattie autoimmuni rientrano tra le manifestazioni cliniche riscontrabili in pazienti con DIgA [10,22,86]. Infatti, esse possono presentare autoanticorpi anche senza manifestazione clinica conclamata [94]. Nel 2004 uno studio ha dimostrato che l'autoimmunità, presente nel 28% dei casi, era la seconda manifestazione associata a DIgA più frequente, dopo le infezioni respiratorie ricorrenti [10]. In particolare, era più diffusa tra pazienti adulti con una età media di 29 anni e di sesso femminile. Tra le malattie autoimmuni quella più ricorrente era la porpora trombocitopenica autoimmune e a seguire anemia emolitica, artrite reumatoide giovanile, tiroiditi, lupus eritematoso sistemico e presenza di diversi autoanticorpi. Nella popolazione giovane le malattie autoimmuni erano presenti nel 19% dei soggetti [87,95]. Le malattie autoimmuni erano inoltre più frequenti nei parenti di pazienti con DIgA per un 10% contro il 5% nella popolazione generale. Inoltre, individui con DIgA a volte producono

anticorpi anti-IgA che possono causare reazioni anafilattiche in seguito a trasfusioni [96,97]. Non è ancora noto il motivo dell'associazione fra DIgA e malattie autoimmuni. Tuttavia, si pensa possano essere coinvolti fattori genetici [98].

Celiachia:

Il DIgA risulta più frequente nei soggetti con celiachia rispetto alla popolazione in generale [85,99]. Durante la diagnosi di celiachia spesso si indaga la presenza di anticorpi IgA anti-transglutaminasi, anti-endomisio e antigliadina dunque è opportuno valutare anche il livello di IgA totali nel caso di pazienti con DIgA, che potrebbe ridurre l'accuratezza dei test anticorpali IgA specifici citati. La conferma diagnostica si ha con biopsia del piccolo intestino [100].

Tiroidite autoimmune:

L'associazione tra deficit di IgA e presenza di anticorpi anti-tireoperossidasi è emersa in due studi eseguiti in Paesi del Nord Europa [101].

Artrite idiopatica giovanile:

A metà degli anni '60 diverse fonti segnalavano un'associazione tra il DIgA e l'artrite idiopatica giovanile [102-105]. Sembra che il 2-4% dei soggetti aventi l'artrite idiopatica giovanile abbia anche un deficit selettivo di IgA [106].

Lupus eritematoso sistemico:

Coerentemente a quanto dimostrato da precedenti osservazioni, un recente studio ha rilevato che nei pazienti con Lupus eritematoso sistemico il DIgA era presente nei bambini nel 5,2% dei casi, negli adulti nel 2,6% [107].

1.7 Esami di laboratorio

Nei pazienti con infezioni ricorrenti, allergie e malattie autoimmuni, si dovrebbe prendere in considerazione l'esistenza di un DIgA [108,109]. Può essere utile fare la valutazione immunologica per il DIgA, anche in caso di reazione anafilattica secondaria a trasfusioni di emocomponenti, in presenza di malattia celiaca e in situazioni di parentela con pazienti aventi DIgA e/o CVID. Un aspetto che dovrebbe essere preso in considerazione durante la diagnosi di DIgA è il fatto che alcuni farmaci possono indurre diminuzione dei livelli sierici delle IgA. La valutazione per identificare la presenza di tale deficit dovrebbe includere:

- Esame emocromocitometrico completo e livelli sierici delle immunoglobuline;
- Sottoclassi sieriche di IgG;
- Risposta anticorpale specifica agli antigeni proteici e polisaccaridici;
- Sottopopolazioni linfocitarie;
- Test di laboratorio per le condizioni associate (infezioni ricorrenti, malattie allergiche, celiachia [51]).

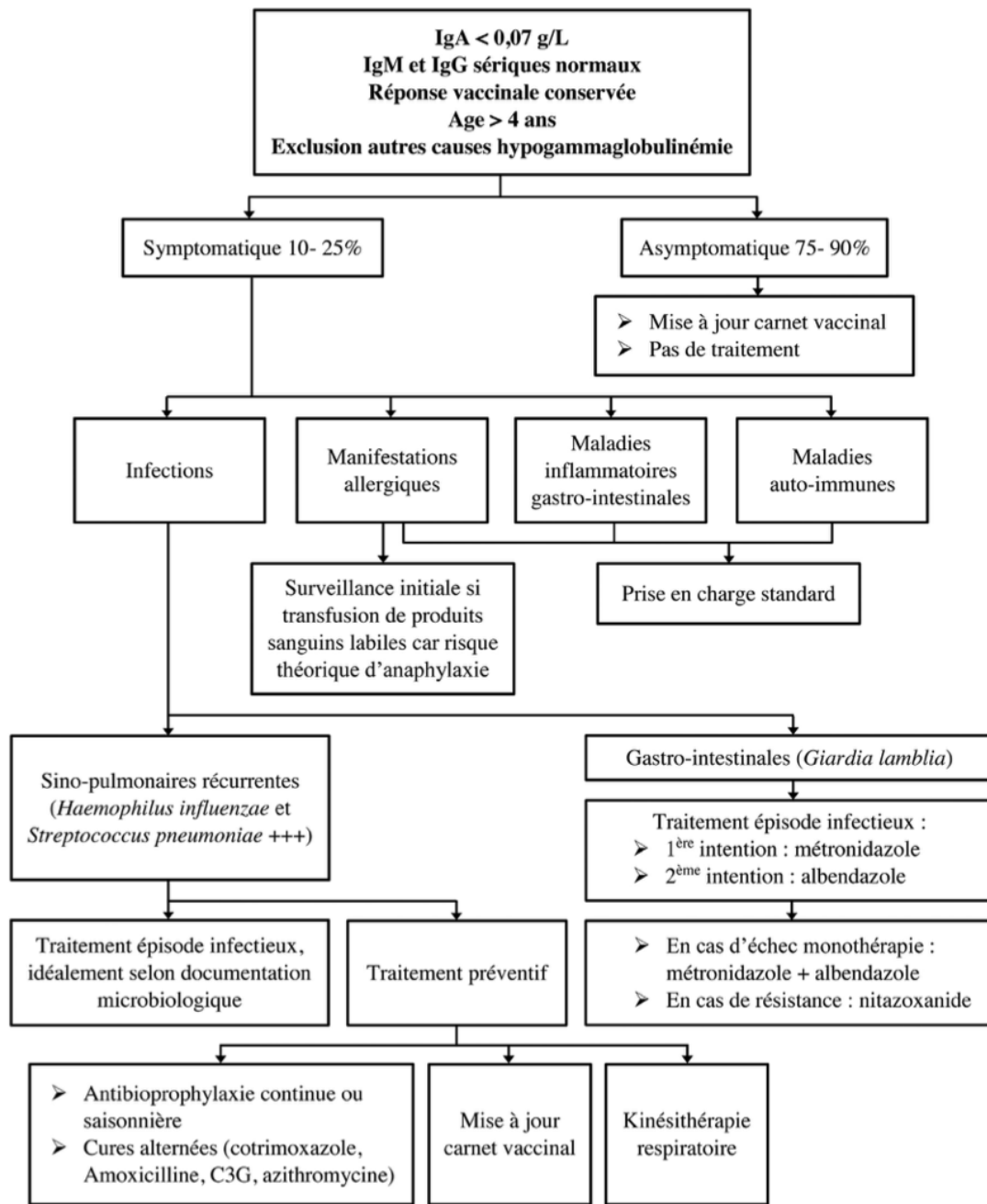


Figura 1.3: Criteri diagnostici e algoritmo di supporto DIgA. (L. Luca, C. Beuvon, M. Puyade, P. Roblot, M. Martin, *Le déficit sélectif en IgA*, La Revue de Médecine Interne, Volume 42, Issue 11, 2021, Pages 764-771).

1.8 Trattamento

Non esistendo una terapia specifica per i pazienti con DIgA [51] il trattamento consiste in quello della patologia associata, dalla cui gravità dipende anche la prognosi. Morgan e Levinsky [110] hanno riportato che oltre il 50% dei bambini che presentano infezioni ricorrenti crescendo diventa asintomatico. Le malattie autoimmuni, le neoplasie e le enteropatie rispondono al trattamento come negli individui senza deficit immunitari; invece, l'asma bronchiale spesso è resistente al trattamento con prognosi meno favorevole rispetto a quella che si avrebbe in assenza di DIgA [9]. Eccellente è l'aspettativa di vita [9] anche per gli individui con deficit totale di IgA. Nonostante ciò, è opportuno fare controlli nel tempo. In questi casi si valuta se ci sono anche difetti di sottoclassi IgG, malattie atopiche, gastrointestinali o autoimmuni. I vaccini raccomandati nell'età evolutiva non sono oggetto di controindicazioni, anzi possono fornire benefici ai pazienti. Per il DIgA non è indicata la terapia sostitutiva con immunoglobuline IVIG. In letteratura [111,112] viene suggerito l'utilizzo di IVIG nei rari casi di DIgA associato a deficit di IgG2 presentanti infezioni gravi e frequenti. Nei bambini affetti da DIgA che manifestano infezioni respiratorie ricorrenti e gravi si può ricorrere alla fisiochinesiterapia respiratoria e all'antibiotico terapia. Inoltre, nei casi più gravi si può ricorrere alla profilassi antibiotica. I composti con IVIG contengono diversi titoli di IgA ma sono disponibili anche preparati IgA depleti, solitamente ben tollerati anche in pazienti con alti livelli di anticorpi anti-IgA [9,13].

1.9 Prognosi

Il difetto assoluto di IgA rimane per tutta la vita, mentre il difetto parziale spesso è caratterizzato dalla normalizzazione dei livelli sierici di IgA entro i 15 anni di età [9]. Tra i pazienti con DIgA circa il 5% di loro sviluppa CVID, caratterizzata dalla mancata produzione delle altre classi di immunoglobuline. Pertanto, è consigliato valutare periodicamente le dosi di immunoglobuline sieriche. La prognosi dei pazienti affetti da DIgA è generalmente molto buona, purché si seguano misure efficaci, volte soprattutto alla prevenzione delle infezioni ricorrenti [8].

Capitolo 2: DEFICIT DI IgA E SALUTE DEL CAVO ORALE

2.1 La saliva

La saliva è un fluido biologico prodotto dalla secrezione delle ghiandole salivari che sono di due tipi: principali ed accessorie. Le ghiandole salivari principali sono le parotidi, le sottolinguali e le sottomandibolari mentre le ghiandole salivari accessorie sono piccole e numerose e sono disposte nella mucosa buccale, palatale, labiale, linguale e retromolare. Normalmente la secrezione salivare varia tra 800 e 1500 ml al giorno, con un contributo diverso da parte di ciascuna ghiandola. La composizione del fluido salivare varia in base allo stimolo, alla velocità di secrezione oltre che al tipo di ghiandola che lo produce. Nella saliva sono contenuti acqua, ioni, amilasi, mucine, immunoglobuline A, albumina ed enzimi.

In generale la saliva è composta da due principali tipi di secrezione ovvero quella sierosa (ricca di acqua e α -amilasi che agisce sugli amidi scindendo il legame 1-4- α -glicosidico) e la secrezione mista (molto viscosa, ricca in mucine) composta dall'unione dei due contributi sieroso e mucoso.

La saliva ha le seguenti funzioni:

- Digestiva: per il contenuto in α -amilasi;
- Solvente, emolliente e lubrificante: per il contenuto in acqua e mucine;
- Protettiva per i denti e per la mucosa: per il contenuto in acqua, ioni e sostanze antivirali, antibatteriche e antimicotiche;
- Facilita la fonazione.

La secrezione salivare ha un ruolo essenziale nel mantenere in salute i tessuti orali dall'attacco dei patogeni che possono creare lesioni tissutali e provocare carie dentale. La saliva infatti contiene proteine ad azione antibatterica; anticorpi capaci di distruggere i batteri orali compresi quelli responsabili di carie e attraverso il suo flusso elimina microrganismi e residui di cibo (clearance orale). Inoltre, la saliva in condizioni normali ha un pH che varia da 6,0 a 7,5 che viene mantenuto dall'azione dei sistemi tampone [113].

2.2 IgA salivari

Le IgA secretorie sono l'isotipo immunoglobulinico principale presente nella saliva e altre secrezioni. Le IgA negli uomini esistono in due sottoclassi: IgA1 e IgA2 di cui la seconda è più resistente alle proteasi prodotte dai batteri orali, che invece riescono ad attaccare le IgA1. Le IgA salivari sono prodotte dalle cellule plasmatiche poste vicino ai dotti delle ghiandole salivari [114]. Le IgA polimeriche contenenti la catena J, secrete dalle plasmacellule si legano al recettore PIgR ed il complesso IgA-PIgR viene internalizzato nelle vescicole endocitiche e trasportato sulla superficie apicale delle cellule epiteliali. A seguito della fusione delle vescicole con la membrana cellulare il PIgR viene clivato per rilasciare le IgA secretorie e successivamente la molecola viene stabilizzata attraverso il legame con il componente secretorio SC.

La produzione di IgA salivari viene indotta da due meccanismi. Il primo consiste nella stimolazione locale delle cellule linfoidi situate nelle ghiandole salivari, dove, mediante il flusso retrogrado, possono accedere gli antigeni orali e venir catturati dai macrofagi e per poi essere presentati alle cellule T e B. Alcuni studi dimostrano che l'immunizzazione topica

nei dotti delle ghiandole salivari può indurre la produzione di IgA. Il secondo meccanismo coinvolge lo spostamento delle cellule B (precursori di IgA sensibilizzate da antigeni) dall'intestino alle ghiandole salivari, dove, sotto l'influenza delle cellule T si trasformano in cellule plasmatiche che producono immunoglobuline A [115].

2.3 Ruolo delle IgA secretorie nel microbiota orale

Le IgA secretorie sono il principale anticorpo presente nella saliva e svolgono un fondamentale ruolo di difesa della cavità orale. Le IgA, infatti, limitano l'adesione dei microrganismi ai denti e alla mucosa, neutralizzano enzimi, tossine e virus, agiscono sinergicamente con altri fattori antibatterici come lisozima, lattoferrina e mucine e limitano la penetrazione degli antigeni nella mucosa. La carenza di componenti del complemento e delle cellule effettrici nell'ambiente sopra-gengivale fa sì che le IgA secretorie della saliva, a differenza di quelle sistemiche, non possano partecipare all'attivazione del complemento e all'opsonizzazione. Tuttavia, queste funzioni possono essere svolte dalle IgA nell'ambiente sotto-gengivale dove sono presenti cellule infiammatorie e del complemento.

Nonostante la presenza di IgA secretorie nella saliva, i microrganismi residenti persistono in questo ecosistema, presumibilmente perché sono meno suscettibili o perché riescono ad evitare i meccanismi immunitari.

Alcuni studi suggeriscono che a causa dell'adattamento evolutivo, i batteri autoctoni riescono ad essere tollerati dal sistema immunitario avendo quindi raggiunto uno stato di simbiosi con l'ospite. In particolare, degli studi suggeriscono che il sistema immunitario tollera meglio i batteri residenti rispetto a quelli estranei. I batteri indigeni potrebbero indurre

una risposta immunitaria della mucosa più bassa rispetto ai batteri estranei; nonostante ciò, molti studi rivelano la presenza di anticorpi IgA secretori contro batteri residenti nella saliva e in altre secrezioni.

Le IgA salivari sono state rilevate nella pellicola acquisita e nella placca dentale e rivestono i batteri orali. Studi dimostrano la comparsa di IgA salivari contro i batteri orali in correlazione alla colonizzazione batterica della cavità orale. Mentre altri studi sostengono che molti di questi anticorpi sono generati da antigeni cross-reattivi da altri batteri.

Si ritiene che questi anticorpi possano avere un ruolo fondamentale nel mantenere l'equilibrio del microbiota orale e nel prevenire carie e malattie parodontali [115].

2.4 Principali manifestazioni cliniche del DIgA nel cavo orale

Il DIgA è il più comune tipo di immunodeficienza primaria ed è caratterizzato dalla ridotta o assente produzione di IgA. Queste immunoglobuline svolgono funzioni di protezione delle superfici mucose. I pazienti affetti da tale deficit mostrano un'aumentata suscettibilità alle infezioni delle mucose orali.

È auspicabile che il paziente e professionisti sanitari non ignorino le manifestazioni orali associate a questo deficit in quanto potrebbero andare in contro a peggioramento e cronicizzazione incidendo negativamente sulla qualità della vita del soggetto. Infatti, una semplice infiammazione gengivale può evolvere in parodontite nei pazienti sani e a maggior ragione in quelli affetti da DIgA.

Tra le manifestazioni orali associate al DIgA si possono riscontrare: afte, candidosi orale, infiammazione gengivale, parodontite, carie dentale, Herpes labialis, cheilite e secchezza orale.

Ulcerazioni orali ricorrenti (afte)

Molti pazienti con deficit di IgA manifestano di frequente ulcere aftose a causa della risposta immunitaria alterata o delle infezioni opportunistiche.

Le afte sono delle piccole lesioni cutanee che possono formarsi all'interno della bocca, sui tessuti molli della mucosa orale come palato, guance e lingua e possono anche essere definite ulcere orali o stomatite aftosa. Sono piccole abrasioni di pochi millimetri, rotondeggianti o ovali, sono biancastre e circondate da un alone rosso. Possono manifestarsi o singolarmente o a gruppi. Consistono in una rottura della mucosa orale e spesso è preceduta da dolore o bruciore. A differenza dell'Herpes labiale non è contagiosa. Tra le cause ci sono stress psicofisico, squilibri ormonali, malattie infiammatorie, sindromi di immunodeficienza e farmaci immunosoppressori. I sintomi comprendono dolore anche acuto soprattutto mentre si mangia, arrossamento, bruciore, e, in caso di afte molto grandi, può manifestarsi anche febbre. Alcuni pazienti tendono a manifestare frequentemente le ulcere aftose (stomatite aftosa recidivante). Le afte di solito guariscono spontaneamente entro una o due settimane; tuttavia, la guarigione può essere facilitata applicando collutori che creino un biofilm sopra l'afte in modo da prevenire il contatto con il cibo, gel astringente ed è inoltre opportuno mantenere sempre un buon livello di igiene orale domiciliare e una buona alimentazione [116].



Figura 2.1: Esempio di manifestazione di afta sulla mucosa del labbro inferiore (<https://it.wikipedia.org/wiki/Afta>).

Candidosi orale

Alcuni pazienti affetti da DIgA potrebbero manifestare candidosi orale, infatti, a causa della ridotta funzione immunitaria nelle mucose questi soggetti risultano più predisposti ad infezioni fungine.

La candidosi orale, conosciuta anche come mughetto, è un'infezione fungina causata da *Candida albicans*, un fungo che vive normalmente nella flora batterica delle mucose (orali, intestinale e vaginali) ed ha la funzione di facilitare la digestione degli zuccheri. *Candida albicans* se presente in quantità minime, viene incluso nel gruppo dei microrganismi probiotici buoni i quali proteggono le mucose più delicate e partecipano alla corretta assimilazione e fermentazione di alcuni nutrienti. Quando la concentrazione del fungo cambia, ad esempio a causa del sistema immunitario indebolito, di patologie di base, fumo o assunzione di farmaci che riducono la produzione di saliva, esso diventa patogeno e si innesca un processo infettivo che porta alla comparsa di candidosi orale. *Candida albicans* in questo caso attacca le mucose che in condizioni normali protegge e diviene altamente infettivo e resistente oltreché capace di proliferare rapidamente. Chiunque può sviluppare candidosi orale, tuttavia alcuni soggetti come lattanti, bambini, anziani e soggetti con un

sistema immunitario compromesso sono più suscettibili; inoltre, questa infezione può colpire soggetti che non riescono a mantenere una buona igiene orale come individui che indossano apparecchio o dentiera.

I sintomi di questa infezione sono ben evidenti e possono causare molto dolore nel paziente: placche bianche e doloranti nella bocca, bruciore sulla lingua, arrossamento all'interno della bocca, screpolature negli angoli della bocca, gusto sgradevole e difficoltà di deglutizione. La terapia va indicata da uno specialista e può consistere in farmaci antifungini topici o sistemici [117].

Gengivite

Nei pazienti con deficit immunitari possono verificarsi spesso infiammazioni gengivali a causa della ridotta capacità del sistema immunitario di contrastare le infezioni batteriche.

La gengivite è un disturbo del cavo orale. Consiste in un'infiammazione dei tessuti molli di sostegno che, se trascurata, può evolvere in parodontite. Si caratterizza per irritazione, arrossamento, gonfiore e dolore gengivale. Il disturbo può portare al sanguinamento e ad alitosi. Le gengiviti possono essere indotte da placca o non indotte da placca. Nel primo caso è l'accumulo di placca e tartaro, non rimossi per lungo tempo, a causare l'infiammazione, in quanto i tessuti vengono costantemente esposti all'aggressione batterica. Nel caso delle gengiviti non placca indotte, queste possono essere dovute ad altre condizioni quali fumo, assunzione di farmaci, squilibri ormonali e alcune patologie sistemiche. I sintomi includono, gonfiore, arrossamento, dolore e sanguinamento gengivale, sensibilità e alitosi. In caso di gengivite è bene intervenire immediatamente per evitare che questa possa evolvere in parodontite. Il trattamento consiste nell'adottare le giuste misure di igiene orale indicate dal

professionista come una pulizia domiciliare costante ed efficace che può essere accompagnata dall'utilizzo di collutori antibatterici [118].

Parodontite

I pazienti con DIgA, a causa della loro alterata risposta immunitaria, sono più esposti all'aggressione di batteri patogeni e pertanto è possibile che manifestino parodontite.

La parodontite viene definita come malattia infiammatoria cronica multifattoriale associata a biofilm disbiotico. Essa è caratterizzata da una progressiva distruzione dell'apparato di supporto del dente. Tra le sue caratteristiche distintive troviamo la perdita di tessuto parodontale che si manifesta tramite: perdita d'attacco clinico (CAL), perdita d'osso radiografica (RBL), presenza di tasche parodontali e sanguinamento gengivale. Alla malattia parodontale vengono attribuiti uno stadio e un grado. Lo stadio dipende dalla gravità della malattia e dalla complessità della gestione e include una descrizione dell'estensione e distribuzione della compromissione dentale. Il grado fornisce informazioni sull'aspetto biologico della malattia e comprende un'analisi della velocità con cui la malattia è progredita in passato e prevede di ipotizzare la velocità futura di ulteriore progressione, comprende una considerazione sui possibili risultati non soddisfacenti della terapia e le ripercussioni negative che la malattia e il trattamento potrebbero avere nei confronti della salute del paziente; vanno inoltre considerati i modificatori di grado ovvero fumo e diabete che influenzano la velocità di progressione della malattia. I sintomi possono essere sanguinamento e dolore gengivale, alitosi, mobilità dei denti e questi ultimi possono anche risultare più lunghi se si manifestano recessioni gengivali. In casi di parodontite, per prevenire ulteriore perdita dei tessuti di supporto del dente, è opportuno eseguire la

rimozione professionale dei depositi batterici di placca e tartaro e una corretta igiene orale domiciliare [119].

Carie

La diminuita funzione immunitaria della saliva con conseguente difficoltà nel mantenimento di una flora batterica equilibrata può facilitare la colonizzazione di batteri altamente cariogeni quali lo *Streptococcus mutans*, aumentando nei soggetti con DIGA il rischio di carie.

La carie è una malattia infettiva cronico-degenerativa; ha un'eziologia multifattoriale e colpisce i tessuti duri del dente. La patologia cariosa è caratterizzata, nella fase iniziale, dalla distruzione dello smalto. Se non trattata può arrivare a colpire anche gli strati più profondi del dente con sintomatologia dolorosa, e, in casi avanzati, può anche portare alla perdita dell'elemento dentale. Si riconoscono diverse cause della patologia cariosa: microbiche (ad esempio deposito di placca batterica non rimosso sistematicamente; alimentari (eccessivo consumo di zuccheri e scarso apporto di fluoro); tabagismo; scarsa resistenza strutturale del dente e saliva qualitativamente e/o quantitativamente insufficiente. Il processo che favorisce lo sviluppo della carie si deve all'azione degli acidi dei batteri che si nutrono dei residui di cibo. Gli acidi della placca batterica erodono la porzione più esterna dello smalto provocando delle piccole cavità attraverso cui i batteri possono infiltrarsi e arrivare agli strati più interni del dente. I sintomi variano in base all'estensione ed al posizionamento della lesione ed includono dolore, sensibilità e colorazione dello smalto alterata. Il trattamento prevede la rimozione del tessuto cariato e riempimento della cavità di solito con materiali compositi. Per prevenire la carie è fondamentale mantenere una corretta igiene del cavo orale [120].



Figura2.2: Caso di carie dentale su più elementi dentali (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dental_decay.jpg).

Herpes labialis

I pazienti con deficit immunitari possono manifestare spesso infezioni virali ricorrenti, come ad esempio infezioni da Herpes Simplex Virus.

L'Herpes Simplex Virus 1 (HSV 1) è il virus causa dell'Herpes labiale ed appartiene alla famiglia dell'Herpes Simplex che provoca due tipi di infezioni di frequente riscontro (l'HSV1 causa l'Herpes labiale, l'HSV 2 provoca l'Herpes genitale).

L'Herpes Labiale è un'infezione che si caratterizza per la presenza di piccole vescicole di colore bianco o rosso, piene di siero che si manifestano per lo più sulla mucosa labiale, sia interna che esterna, e più raramente nella bocca e nell'occhio. L'Herpes Simplex può essere doloroso e fastidioso e si trasmette con il contatto ravvicinato con una persona infetta. Questo virus può restare silente nei gangli nervosi per lungo tempo, per poi riattivarsi in periodi di stress, di affaticamento o in casi di abbassamento delle difese immunitarie. Infatti, dopo la guarigione, l'Herpes Simplex può ricomparire dopo un po' di tempo, spesso nella stessa zona.

I sintomi dell'Herpes labiale sono vescicole rosse ripiene di liquido, dolore e brucione nelle aree di localizzazione delle vescicole. Inoltre, è possibile che le vescicole scoppino esponendo la pelle ad un maggior rischio di contrarre ulteriori infezioni. Dopo alcuni giorni

dall'infezione è possibile che si formino piccole croste che successivamente si staccano causando sanguinamento della pelle finché non si rinnova il tessuto cutaneo.

Il trattamento dell'Herpes labiale prevede l'utilizzo di antivirali o farmaci in crema usati localmente anche se essi non cambiano molto il decorso dell'infezione. Per lenire il bruciore e impedire la superinfezione delle lesioni cutanee si può applicare Gel al Cloruro d'Alluminio alcune volte al giorno [121].



Figura 2.3: Caso di *Herpes labialis* (https://it.wikipedia.org/wiki/Herpes_labiale).

Cheilite

I pazienti con DIgA, avendo un sistema immunitario compromesso ed essendo più vulnerabili alle infezioni e infiammazioni delle mucose, spesso possono soffrire di cheilite.

La cheilite è una condizione medica caratterizzata da un'infiammazione delle labbra che può essere determinata da infezioni batteriche, micotiche, allergia da contatto, carenze nutrizionali, eccessiva esposizione ai raggi UV o condizioni mediche. Una delle forme più comuni è la cheilite angolare in cui gli angoli della bocca si infiammano. I sintomi più associati alla cheilite sono: dolore acuto o fastidioso, arrossamento, gonfiore localizzato, secchezza delle labbra, prurito e formazione di croste. Il medico può indicare per il

trattamento l'uso di creme o pomate per lenire l'infiammazione, assunzione di integratori vitaminici e idratazione delle labbra [122].

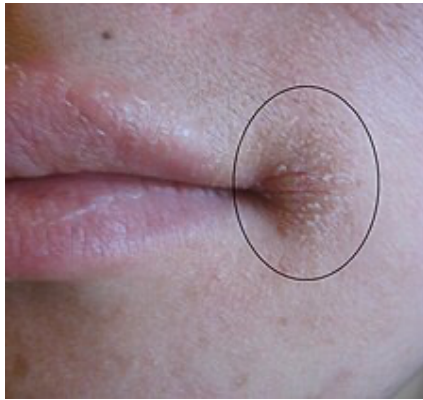


Figura 2.4: Caso di cheilite angolare (https://it.wikipedia.org/wiki/Cheilite_angolare).

Secchezza orale

Sebbene la condizione di xerostomia non sia direttamente legata a DIgA, alcuni pazienti possono avere una ridotta salivazione, che a sua volta aumenta il rischio carie, di infezioni e inoltre di difficoltà nella deglutizione.

La xerostomia o bocca secca è la condizione di secchezza della mucosa orale dovuta a ridotto o assente flusso salivare. Varie possono essere le cause, fra cui assunzione di determinati farmaci, presenza di alcune patologie o anche fattori emotivi. La xerostomia può comportare difficoltà nella deglutizione e nell'articolazione della parola. Tra i rimedi che possono dare sollievo ci sono gli spray umettanti artificiali, che imitano l'effetto della saliva, l'uso di chewing-gum e la frequente idratazione [123].

Capitolo 3: CONTRIBUTO SPERIMENTALE

3.1 Lo studio

Questo è uno studio osservazionale monocentrico basato sulla somministrazione, tramite intervista telefonica, di un questionario relativo alle condizioni di salute sistemica ed orale del paziente affetto da deficit di IgA.

3.2 Pazienti e metodi

Lo studio ha coinvolto 25 pazienti con DIgA seguiti dalla SOS Immunologia delle Malattie Rare della Clinica Medica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche e dell'Università Politecnica delle Marche.

Sono stati elaborati dei questionari costituiti da due parti distinte. La prima sezione riguarda l'anamnesi generale, si è quindi indagata la concomitanza di malattie gravi e ricoveri recenti (ultimi cinque anni), la compresenza di patologie quali allergie, cardiopatie, diabete, malattie del sangue, del fegato, della tiroide, dell'occhio, delle ossa, degli apparati gastrointestinale e genito-urinario, e malattie autoimmuni. Successivamente si è chiesto se i partecipanti assumessero o meno terapia per DIgA e/o profilassi antibiotica nei mesi invernali come prevenzione per le infezioni. Nella seconda sezione del questionario, le domande si sono focalizzate sull'anamnesi odontoiatrica. Tra le informazioni indagate: la frequenza di visite dal dentista, di igiene orale professionale e di igiene orale domiciliare; inoltre è stato domandato se i pazienti avessero notato recessione e mobilità dentale, sanguinamento allo

spazzolamento, alitosi/sapore cattivo, bruciore a livello del cavo orale, presenza di ulcere orali/afte, candidosi, herpes, cheilite, carie e malattia parodontale.

Per la somministrazione dei questionari è stata stilata una lista di pazienti, per ognuno dei quali sono stati registrati genere ed età. L'intervista è stata effettuata telefonicamente e singolarmente e, dopo aver compilato una breve sezione con i dati anagrafici del paziente, sono state registrate tutte le risposte.

Paziente	Età	Sesso	Valori di IgA
1	55	Femmina	5mg/dl
2	43	Femmina	<8mg/dl
3	29	Femmina	<15mg/dl
4	82	Maschio	<15mg/dl
5	45	Femmina	<5mg/dl
6	29	Maschio	<15mg/dl
7	65	Femmina	<8mg/dl
8	25	Femmina	5mg/dl
9	22	Maschio	<8mg/dl
10	53	Femmina	<5mg/dl
11	55	Maschio	<5mg/dl
12	41	Femmina	<8mg/dl
13	36	Maschio	4mg/dl
14	80	Femmina	8mg/dl
15	18	Maschio	<15mg/dl
16	66	Femmina	<5mg/dl
17	57	Femmina	<5mg/dl
18	52	Femmina	<5mg/dl
19	19	Maschio	2md/dl
20	54	Femmina	<5mg/dl
21	48	Maschio	<5mg/dl
22	77	Maschio	<5mg/dl
23	21	Femmina	<15mg/dl
24	38	Maschio	<8mg/dl
25	57	Maschio	0,00 mg/dl

Tabella 3.1 Generalità dei pazienti coinvolti nello studio e valori di IgA alla diagnosi.

Come si può dedurre dalla tabella 3.1, il campione ha incluso 25 pazienti di età compresa tra 18 e 82 anni, di cui 14 di sesso femminile e 11 di sesso maschile. Sono stati analizzati gli

esami ematochimici relativi ai livelli di IgA di tutti i pazienti inclusi nel campione, e si è visto che presentano valori di IgA compresi tra 0,00 mg/dl e comunque minori di 15,00 mg/dl. È possibile notare nella tabella 3.1 come in riferimento ai livelli di IgA per alcuni pazienti sia stata utilizzata la dicitura “<15,00 mg/dl”, “<8 mg/dl” o “<5mg/dl” e non un valore quantitativamente determinato, poiché tali pazienti presentavano valori di IgA così bassi da non essere rilevabili per la sensibilità della metodica di misura utilizzata.

3.3 Risultati

Durante l'intervista telefonica sono state poste domande relative all'igiene orale domiciliare e alla presenza di manifestazioni orali correlate al deficit di IgA. Successivamente le risposte sono state riportate in un foglio Excel e per ogni quesito sono stati elaborati, sempre attraverso il programma Excel, dei grafici e delle tabelle che indicassero l'andamento delle risposte.

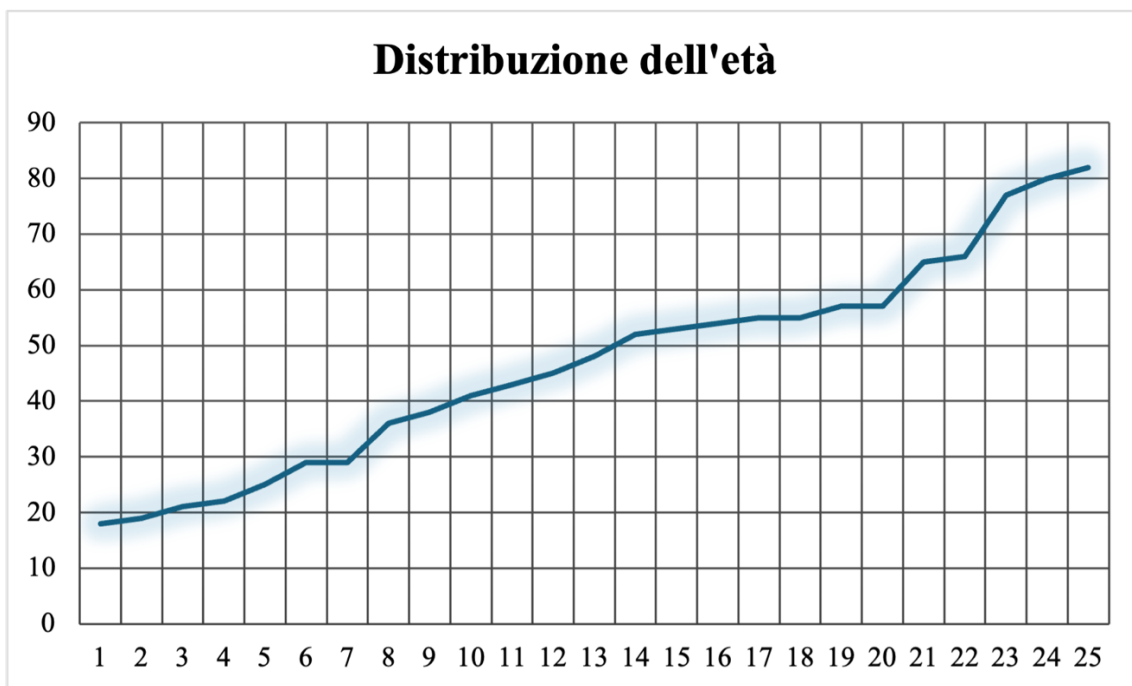


Figura 3.1: Curva di distribuzione dell'età nel campione.

Nel grafico sono mostrate le età dei pazienti intervistati. In ascissa sono riportati valori numerici da 1 a 25 che indicano i 25 pazienti oggetti dello studio e in ordinata valori numerici che rappresentano l'età di ciascun soggetto. I pazienti sono stati ordinati secondo un ordine crescente (dal più piccolo al più grande) e poi è stato costruito il grafico. Analizzando gli estremi vediamo che il campione ha un'età compresa fra 18 e 82 anni. L'età media dei soggetti è di 47 anni, mentre la mediana della variabile età è 48.

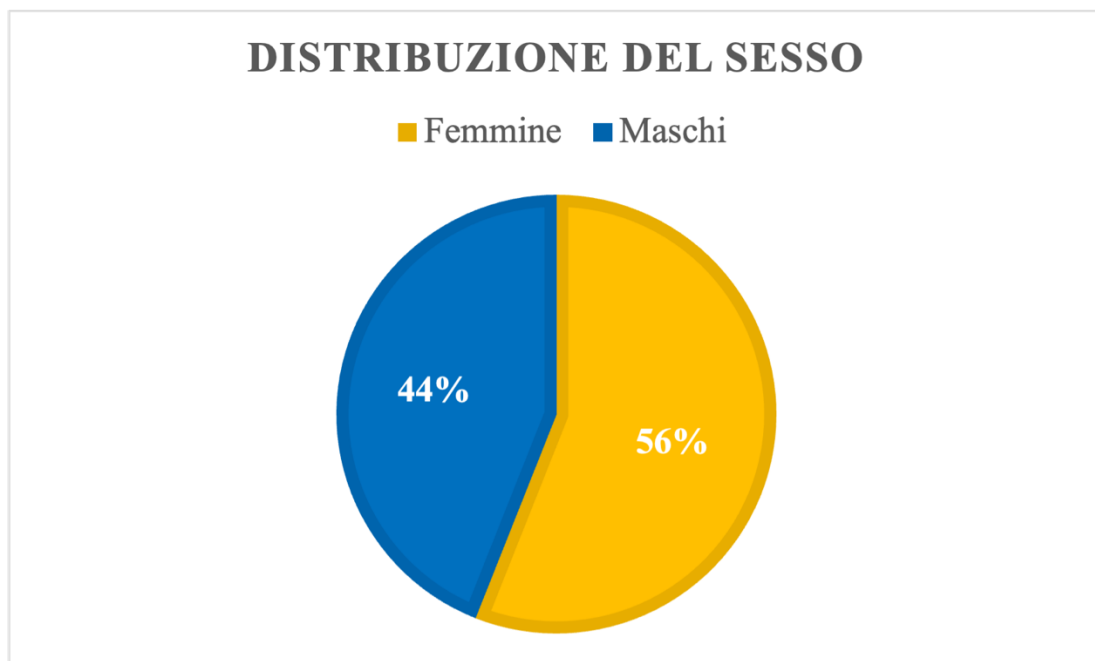


Figura 3.2: Grafico della distribuzione del sesso.

In questo grafico è stato riassunto il sesso dei pazienti intervistati: il 44% sono maschi (11 persone) mentre la maggioranza, cioè il 56% sono femmine (14 persone).

Pz.	Età	Inflammatione Gengivale	Brucciori in Bocca	Afte	Stomatiti	Candidosi Orale	Herpes Labialis	Parodontite	Chellite	Carie	Tot. Manifestazioni
1	55	X	X					X	X		4
2	43		X						X	X	3
3	29		X				X		X		3
4	82	X					X	X		X	4
5	45	X		X			X		X		4
6	29	X		X							2
7	65	X			X		X	X	X	X	6
8	25						X			X	2
9	22	X					X		X	X	4
10	53	X		X	X		X		X		5
11	55	X	X	X				X		X	5
12	41	X		X					X	X	4
13	36	X		X	X						3
14	80	X					X	X		X	4
15	18	X									1
16	66	X		X		X	X		X	X	6
17	57	X	X	X		X	X		X	X	7
18	52	X		X			X	X		X	5
19	19			X					X		2
20	54	X		X			X		X		4
21	48	X								X	2
22	77			X			X			X	3
23	21			X							1
24	38	X		X	X		X			X	5
25	57	X	X				X	X	X	X	5

Figura 3.3: Rappresentazione schematica delle principali manifestazioni correlate al DIgA nel campione.

I pazienti intervistati presentano tutti almeno da 1 a 7 manifestazioni che sono correlate al deficit di IgA. Solo due pazienti presentano solo 1 manifestazione orale correlata al DIgA ma si noti la giovane età dei due ovvero 18 e 21 anni. Inoltre, dalla tabella possiamo notare che 4 soggetti presentano 2 manifestazioni che potrebbero essere correlate al deficit immunitario; altri 4 ne manifestano 3; 7 individui sviluppano 4 manifestazioni orali tra quelle riconducibili al DIgA; 5 soggetti ne sviluppano 5; 2 degli intervistati presentano fino a 6 manifestazioni orali e 1 soggetto manifesta fino a 7 condizioni orali che possono correlare con il DIgA.

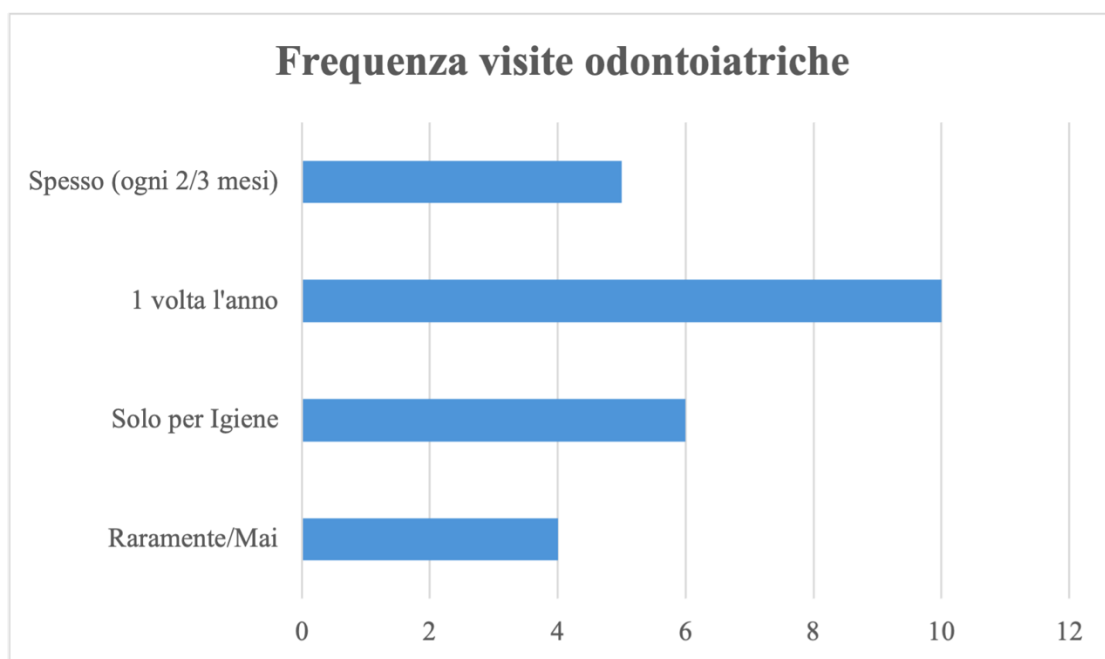


Figura 3.4: Grafico relativo alla frequenza di visite odontoiatriche.

Come si può vedere dal grafico 3.4, alla prima domanda, ovvero con che intervallo di tempo il paziente si recasse dal dentista, 4 soggetti (16%) hanno ammesso di recarvisi raramente o mai; 6 di essi (24%) dicono di recarvisi solo per effettuare l'igiene orale professionale; la maggioranza dei soggetti intervistati ovvero 10 (40%) effettua visite periodiche 1 volta l'anno; infine, 5 soggetti (20%) fanno visite odontoiatriche circa ogni 2/3 mesi. Si

puntualizza che i pazienti che si recano più spesso dal dentista sono anche portatori di protesi o di apparecchio ortodontico o pazienti affetti da gengiviti ricorrenti o pazienti parodontali con problemi di mobilità dentale.

Dal grafico è evidente che la media del campione è pari a una visita odontoiatrica all'anno.

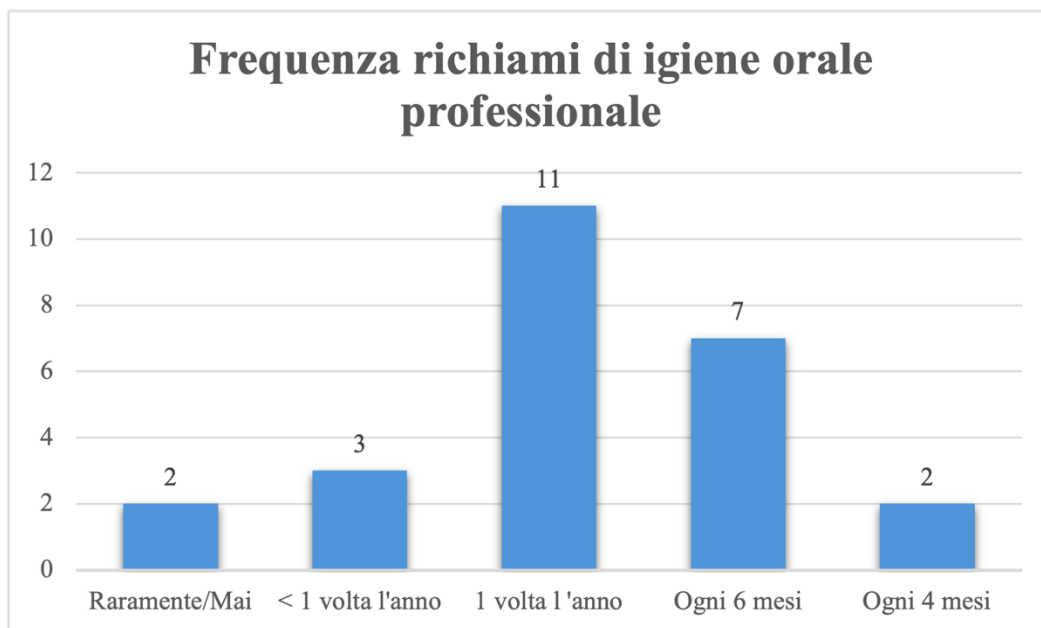


Figura 3.5: Grafico relativo alla frequenza dei richiami di igiene orale professionale.

Il grafico mostra la frequenza con cui i pazienti intervistati effettuano l'igiene orale professionale in studio. Durante le interviste telefoniche è emerso che 2 soggetti (8%) ammettono di non fare quasi mai l'igiene orale professionale, di cui un paziente non l'ha mai fatta, mentre un altro l'ha fatta solo una volta e a una considerevole distanza di tempo. Altri 3 pazienti (12%) sostengono di fare igiene orale in studio meno di una volta l'anno; 11 (44%) dichiarano di farla con cadenza regolare almeno una volta l'anno, 7 di loro (28%) effettuano richiami dall'igienista ogni 6 mesi, mentre due pazienti (8%) ogni 4 mesi.

La media relativa all'intervallo di igiene orale professionale è di una volta l'anno.

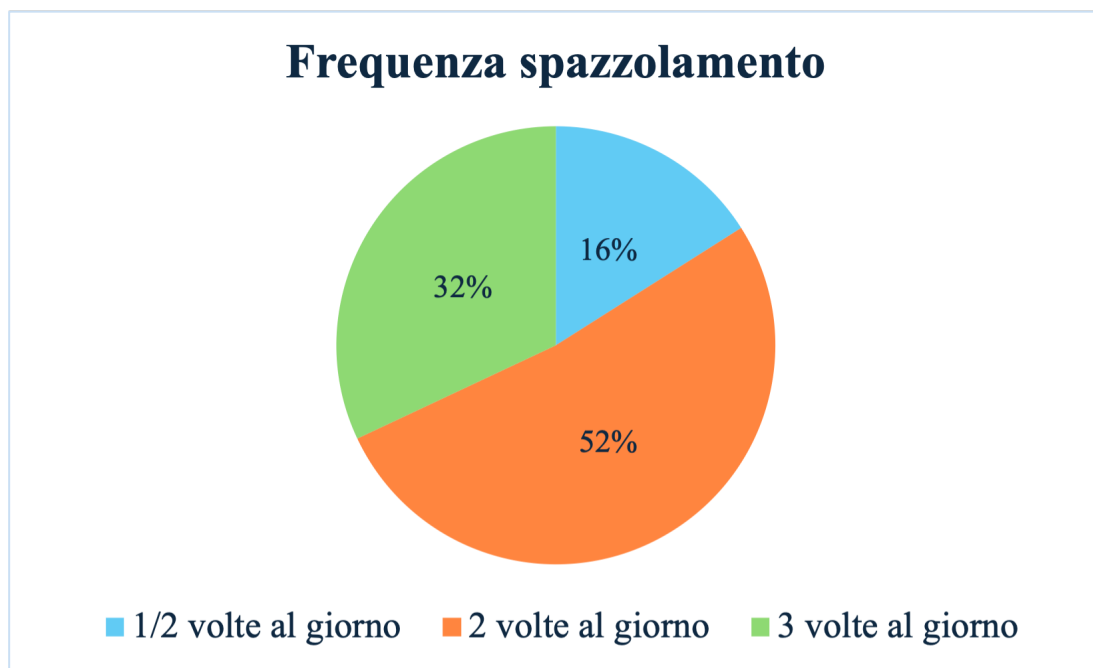


Figura 3.6: Grafico della frequenza giornaliera di spazzolamento.

Il campione è stato intervistato anche sulla frequenza giornaliera di spazzolamento e le risposte raccolte sono state riassunte in questo grafico a torta. Il 16% dei pazienti, ovvero 4 di loro, dicono di spazzolarsi i denti una o raramente due volte al giorno; il 52% dei soggetti intervistati ovvero 13, nonché la maggioranza, dichiara di lavare i denti due volte al giorno ed infine, il restante 32% cioè 8 di loro, riferiscono di effettuare l'igiene orale domiciliare 3 volte al giorno.

La media è di spazzolare i denti 2 volte al giorno.



Figura 3.7: Grafico riguardante il tipo di spazzolino usato dai pazienti intervistati.

Il quarto quesito ha indagato il tipo di spazzolino utilizzato e la maggioranza impiega lo spazzolino manuale. Il grafico riassume le risposte al quesito e mostra come il 20% (5 persone) utilizza solo lo spazzolino elettrico. La maggioranza dei soggetti intervistati, cioè il 60% (15 persone) usa il manuale, mentre il restante 20% (5 persone) usa entrambi gli spazzolini.

Nessuno	Scovolini	Filo interdentale	Collutorio
6	7	15	3
24,00%	28,00%	60,00%	12,00%

Tabella 3.2 Utilizzo di altri presidi di igiene orale domiciliare.

Questa tabella descrive l'utilizzo di altri presidi di igiene orale domiciliare, oltre allo spazzolino e al dentifricio. I risultati raccolti indicano che 6 persone (24%) non utilizzano

nessun altro dispositivo, oltre a spazzolino e dentifricio; 7 soggetti (28%) usano gli scovolini per completare la loro igiene orale domiciliare; 15 persone (60%) ovvero la maggioranza usano il filo interdentale; infine, il collutorio viene utilizzato solo da 3 dei pazienti intervistati (12%). Si noti come il numero dei presidi utilizzati è maggiore al numero dei partecipanti al sondaggio in quanto alcuni di loro hanno dichiarato di ultimare l'igiene orale domiciliare utilizzando più di un presidio, ad esempio, alcuni associano gli scovolini e il filo interdentale o filo e/o scovolino insieme al collutorio.

Durante un colloquio telefonico, un paziente ha lamentato l'incapacità di riuscire a detergere correttamente i molari, data la piccola conformazione della bocca, ed è dunque stato consigliato l'ausilio di spazzolini monociuffo che facilitano l'accesso in aree più strette.

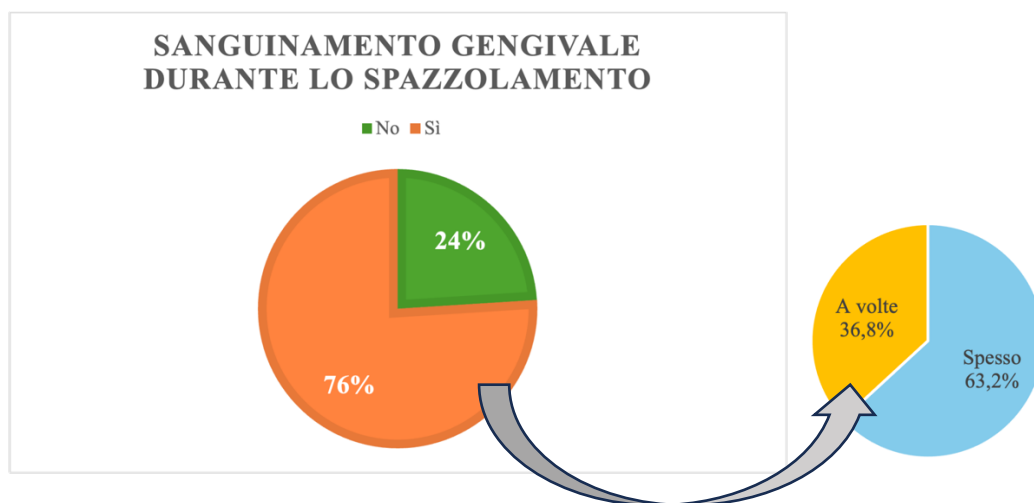


Figura 3.8: Grafico sulla frequenza di sanguinamento gengivale durante lo spazzolamento.

La quinta domanda riguarda la presenza di sanguinamento gengivale durante lo spazzolamento e dunque è volta ad indagare la presenza di possibili infiammazioni gengivali. Nonostante ci siano sei pazienti (24%) che dichiarano di non notare sanguinamento gengivale durante lo spazzolamento, la maggior parte dei soggetti intervistati (19 soggetti, 76%) sostiene di soffrire di sanguinamento. È stato anche indagato quanto spesso notassero

sanguinamento e, mentre 7 di loro hanno dichiarato che notano sanguinamento solo in alcuni periodi, 12 di loro dicono di sanguinare molto spesso, quasi ogni volta che spazzolano i denti. Questo potrebbe essere dovuto o al fatto che questi individui spazzolino troppo aggressivamente, o al fatto che in questi pazienti persiste uno stato infiammatorio gengivale. Quest'ultimo aspetto è infatti spesso associato alla condizione di deficit di IgA, in quanto questi pazienti hanno un sistema immunitario compromesso che rende meno efficace l'azione di protezione contro i batteri patogeni e la conseguenza può essere lo sviluppo di infezioni batteriche come gengiviti.

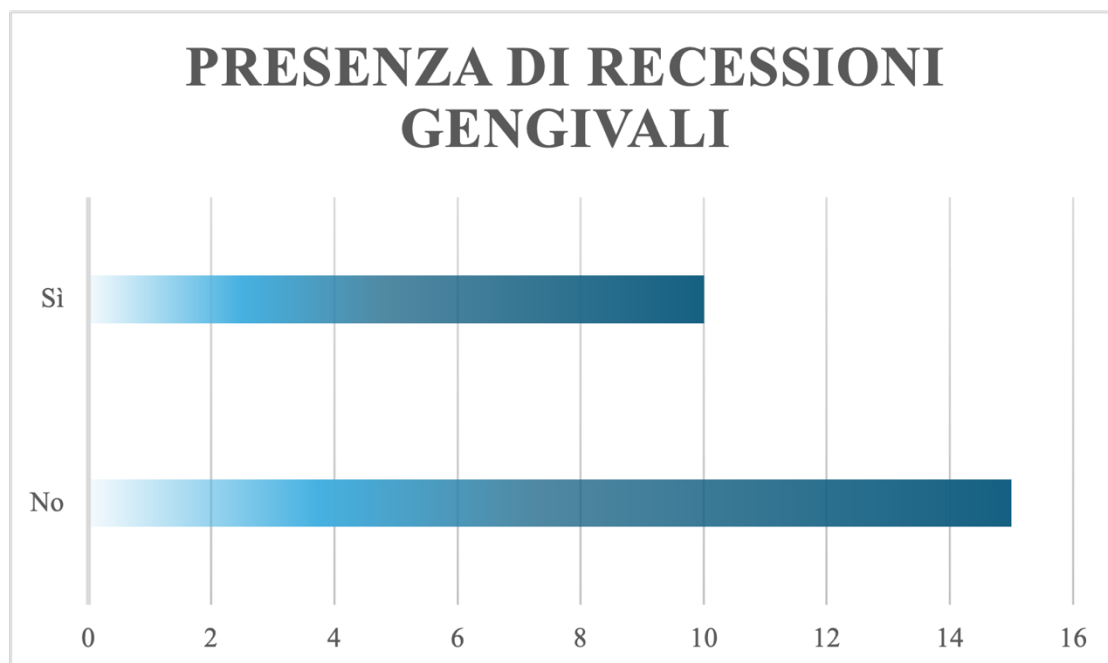


Figura 3.9: Rappresentazione grafica di recessioni gengivali.

Durante l'intervista telefonica è stato chiesto ai pazienti se avessero mai notato o se fosse stato loro riferito da dentista/igienista la presenza di recessioni gengivali. Tra di loro, 10 persone (40%) hanno ammesso di avere recessioni, mentre i restanti 15 pazienti (60%) hanno dichiarato di non soffrirne o comunque di non essersene mai accorti.

Mobilità dentale		Alitosi/sapore cattivo in bocca	
NO	SÌ	NO	SÌ
21	4	18	7
84,00%	16,00%	72,00%	28,00%

Tabella 3.3: Rappresentazione in forma tabellare di mobilità dentale e alitosi.

Nella tabella 3.3 sono state riassunte le risposte relative alla presenza di mobilità dentale e di alitosi e/o sapore cattivo in bocca. Per quanto riguarda la mobilità dentale, solo 4/25 pazienti ovvero il 16% del campione dichiara di soffrire di mobilità dentale e lamenta difficoltà a mordere cibi duri. Invece, alla domanda relativa alla presenza di alitosi e/o sapore sgradevole il 28% dei pazienti intervistati, cioè 7, ha ammesso di soffrirne, mentre il 72% ha dichiarato il contrario.

Nel complesso, la maggioranza dei pazienti ha risposto negativamente alle due domande, dunque la maggioranza del campione non soffre di mobilità dentale e non lamenta alitosi.

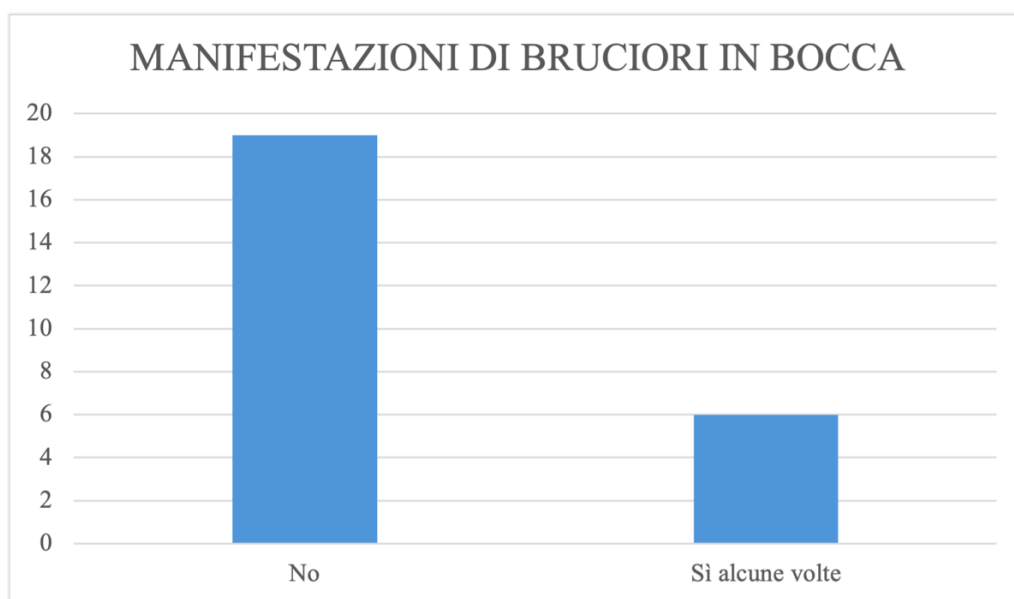


Figura 3.10: Rappresentazione grafica della presenza di bruciore in bocca.

Questo grafico riassume il numero di soggetti che soffrono di bruciore nella cavità orale e di soggetti che invece non ne soffrono. È emerso che solo 6/25 pazienti ovvero il 24% del campione riferisce di soffrire di bruciore orale in alcuni periodi, mentre la maggioranza dei pazienti no.

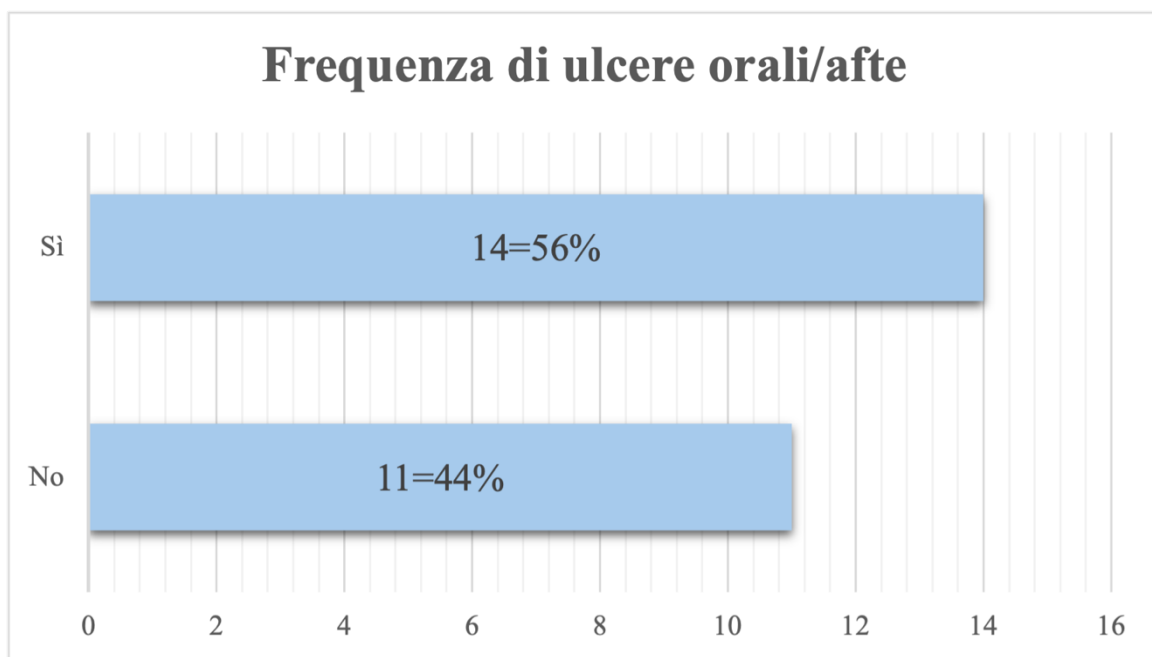


Figura 3.11: Grafico relativo alla presenza di ulcere orali (afte).

Ai soggetti intervistati è stato chiesto se soffrissero di ulcere orali e più della metà di loro ovvero il 56% (14 persone) ha dichiarato di sviluppare afte almeno una volta l'anno, mentre il 44% di loro no. Inoltre, dalle interviste telefoniche è emerso che di questi 14 pazienti, 7 manifestano afte almeno una volta l'anno; 4 le presentano 2/3 volte l'anno e 3 di loro presentano ulcere con una ricorrenza annuale che può arrivare anche a 5 volte l'anno (circa una volta ogni due mesi). Inoltre, i pazienti riferiscono che le localizzazioni più frequenti sono palato, mucosa orale e lingua.



Figura 3.12: Grafico delle manifestazioni di stomatiti.

Per quel che riguarda la stomatite, solo 4 pazienti dichiarano di soffrirne anche 2/3 volte all'anno. Inoltre, uno di questi pazienti ha riferito di manifestare stomatopirosi sul palato.

Tabella 3.4: Numero di soggetti che manifestano candidosi orale.

Candidosi orale	
NO	SI
23	2

Inoltre, solo due pazienti del campione hanno dichiarato di soffrire di candidosi orale e di aver utilizzato antifungini come terapia.

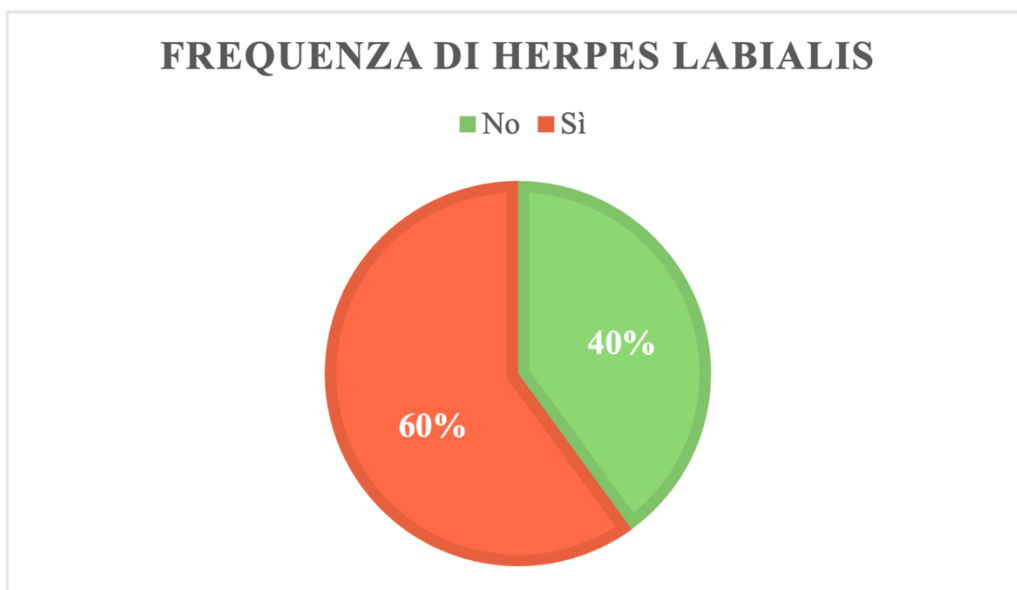


Figura 3.13: Grafico di frequenza di Herpes labialis.

Al quesito relativo alla manifestazione di Herpes labialis i pazienti hanno risposto come segue: il 40% di loro (10 persone) riferisce di non soffrire di infezioni da Herpes Simplex virus 1, mentre la maggioranza, ovvero il 60% del campione dice di manifestare almeno una volta l'anno questo tipo di infezione virale. Più nello specifico, dei 15 pazienti che manifestano Herpes labiale, in 8 di loro l'infezione ricorre circa una volta all'anno, 5 la manifestano circa due volte l'anno mentre i restanti due sviluppano Herpes fino a 3/4 volte in un anno. Questi risultati sono in linea con l'associazione tra deficit di IgA e maggior predisposizione a sviluppare infezioni a causa della diminuita protezione immunitaria.

Tabella 3.5: Schema riassuntivo di manifestazione di malattia parodontale e familiarità con soggetto affetto da malattia parodontale.

Diagnosi di malattia parodontale		Familiarità con soggetto affetto da malattia parodontale	
NO	SÌ	NO	SÌ
19	6	20	5
76%	24%	80%	20%

Nel questionario sono stati inseriti anche due quesiti relativi alla malattia parodontale e alla familiarità con soggetti affetti da parodontite. I risultati sono stati riassunti nella tabella sopra riportata. Nel complesso solo sei pazienti ovvero il 24% del campione hanno dichiarato di avere avuto diagnosi di malattia parodontale, mentre gli altri 19 sostengono che nessun professionista ha mai diagnosticato loro la parodontite; si precisa inoltre che uno di loro ha ammesso di essere sotto controllo dalla propria igienista. Per quanto riguarda il quesito relativo alla familiarità con soggetto affetto da parodontite, cinque pazienti hanno risposto affermativamente alla domanda. Questi soggetti hanno un genitore affetto da parodontite. Contrariamente a quanto ci si sarebbe potuto aspettare, la maggioranza dei pazienti non è affetto da parodontite; ciò può essere dovuto a dei bias, ovvero tra i soggetti intervistati ce ne sono alcuni che non vanno a fare visite odontoiatriche o igiene orale professionale; dunque, potrebbe essere che nessuno abbia mai diagnosticato loro parodontite perché non si sono mai sottoposti a visita. Un altro aspetto da considerare è il fatto che nel gruppo intervistato ci sono moltissimi soggetti giovani che potrebbero non ancora aver sviluppato tale problematica.

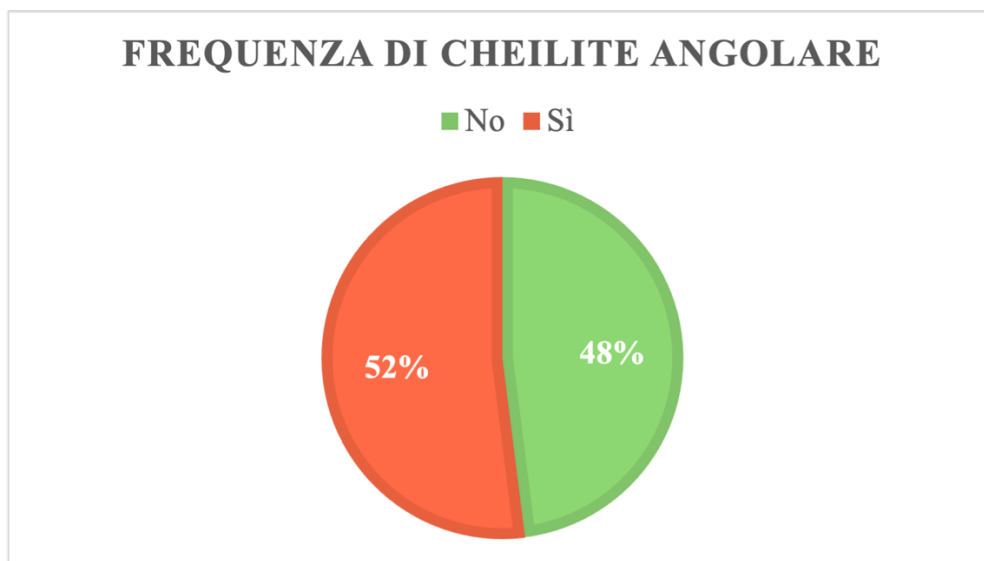


Figura 3.14: Rappresentazione grafica delle manifestazioni di cheilite angolare.

Il grafico sopra riportato sintetizza i risultati ottenuti relativamente al quesito che indaga la manifestazione di cheilite angolare nei soggetti intervistati. La maggioranza dei pazienti ovvero il 52% dichiara di mostrare cheilite angolare almeno una volta l'anno, mentre il restante 48% dice di non soffrirne. Questo risultato è perfettamente in linea con l'associazione tra deficit di IgA e la suscettibilità a cheilite, data dalla maggiore vulnerabilità di questi pazienti a infiammazioni e infezioni delle mucose inclusi gli angoli della bocca.

Tabella 3.6: Rappresentazione in forma tabellare delle manifestazioni di carie.

Carie dentale

NO	SÌ	
No	Sì a volte	Sì soprattutto in passato
10	9	6
	36%	24%
40%	60%	

Ai soggetti intervistati è stato domandato quanto spesso soffrissero di carie dentali. Il 40% del campione ha risposto che non è particolarmente soggetto a questo tipo di patologia, mentre la maggioranza di loro sostiene di essere particolarmente soggetta alla patologia cariosa. Andando più nello specifico, di questi 15 soggetti che hanno risposto affermativamente al quesito, 6 hanno ammesso di aver sofferto di carie molto spesso soprattutto da giovane, mentre i restanti 9 dicono che tutt'ora manifestano spesso carie dentale. Anche questo risultato si mostra coerente con quanto detto in precedenza, ovvero che i pazienti affetti dal deficit di IgA sono più suscettibili allo sviluppo di carie poiché la loro ridotta funzionalità immunitaria non riesce a controllare in maniera ottimale la flora batterica e dunque è facilitata la colonizzazione anche di batteri cariogeni.

3.4 Linee guida per la salute orale dei pazienti con immunodeficienza primaria

I pazienti con immunodeficienza primaria come il deficit di IgA sono più sensibili a varie infezioni, soprattutto del tratto gastrointestinale e respiratorio. *Streptococcus mutans* è considerato un responsabile della carie dentale e il sistema immunitario è fondamentale nel controllo delle attività batteriche, nello sviluppo della carie e nella perdita dentale. La progressione della carie può portare alla perdita dell'elemento dentale e questo può ridurre drasticamente la qualità della vita in quanto ostacola anche una corretta nutrizione. Per affrontare questo problema critico, i pazienti con immunodeficienza primaria dovrebbero recarsi più spesso dall'odontoiatra.

Alcune linee guida da seguire per i pazienti con immunodeficienza primaria, sia asintomatici che sintomatici, per garantire una corretta salute del loro cavo orale ed ostacolare la progressione di carie e ulcere orali sono:

- Informare i pazienti che potrebbero essere soggetti ad un maggior rischio di sviluppare carie, perdita degli elementi dentali, infiammazioni gengivali e ulcere.
- Istruire i pazienti all'abitudine di eseguire visite odontoiatriche almeno ogni sei mesi e altrettanti richiami di igiene orale professionale.
- Incoraggiare i pazienti a lavare la bocca con l'acqua dopo aver mangiato o bevuto cibi zuccherati. Infatti, sulla base della curva di Stephan, è previsto un tempo limite di 10 minuti per il risciacquo della bocca, dopodiché il pH salivare si riduce ad un livello critico.
- Si può consigliare ai pazienti di masticare spesso chewing-gum con xilitolo, il quale può avere un effetto protettivo del cavo orale, riducendo l'adesione batterica alle superfici dei denti e inibendo *Streptococcus mutans*. Inoltre, il chewing-gum favorisce la detersione meccanica delle superfici dei denti ed induce la produzione di saliva.
- Incoraggiare i pazienti a seguire uno stile di vita sano, ad esempio, riducendo l'assunzione di cibi e bevande zuccherate [124].

3.5 Conclusioni

In conclusione, questo studio condotto su 25 pazienti affetti da deficit di IgA, seguiti presso la SOS Immunologia delle Malattie Rare della Clinica Medica dell'Azienda Ospedaliero

Universitaria delle Marche e dell'Università Politecnica delle Marche, ha prodotto dei risultati interessanti e come previsto, è emerso che in questi pazienti ricorre una serie, abbastanza definita, di condizioni orali riconducibili al deficit di IgA. Tutti i pazienti intervistati hanno ammesso di soffrire di una o più delle condizioni orali associate a tale deficit immunoglobulinico. Sembra che alcune condizioni si ripetano più frequentemente tra i soggetti con DIgA, come la presenza di infiammazione gengivale, costante o ricorrente, ulcere orali presenti anche cinque volte l'anno, recidive di Herpes labialis, cheilite angolare e patologia cariosa. Altre condizioni associate al deficit di IgA, invece, sono state riscontrate con minor frequenza in questo studio: stomatiti, candidosi orale, parodontiti. Si è notato anche come i pazienti intervistati, nonostante le patologie presenti, prestino abbastanza attenzione all'igiene orale; infatti, la maggioranza nel campione è di eseguire una visita odontoiatrica e un'igiene orale professionale almeno una volta all'anno, spazzolare i denti due volte al giorno e ricorrere al filo interdentale per completare l'igiene orale a casa. I pazienti durante lo studio sono stati esortati ad incentivare quanto più possibile l'igiene orale domiciliare e quindi di aumentare il numero di spazzolamenti quotidiani almeno a tre. Inoltre, l'ultima parte dell'intervista è stata dedicata a curiosità e domande che i pazienti avessero avuto in merito all'igiene orale e molti di loro hanno chiesto consigli sui prodotti e presidi che fossero più adatti alle loro esigenze. Nel complesso è stata ribadita a tutti l'importanza dell'igiene orale domiciliare, di una dieta corretta che limiti quanto più possibile il consumo di zuccheri e dei controlli periodici dai loro professionisti di fiducia, per eliminare periodicamente i depositi batterici orali e dunque prevenire infezioni ed infiammazioni nel cavo orale.

Bibliografia

1. Abbas A LA. Le basi dell'immunologia. Seconda edizione ed. 2006.
2. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M, Immunobiologia (terza edizione italiana), Padova, Piccin, 2007.
3. Abbas, Litchman, Pillai. Immunologia cellulare e molecolare, ELSEVIER, 2012.
4. Cotran Re. Le basi patologiche delle malattie; 2010.
5. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clinical and experimental immunology* 2000; 120(2): 225-31.
6. Cataldo F, Lio D, Marino V, Scola L, Crivello A, Corazza GR. Plasma cytokine profiles in patients with celiac disease and selective IgA deficiency. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2003; 14(4): 320-4.
7. Pignata C, Monaco G, Ciccimarra F. Heterogeneity of IgA deficiency in childhood. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 1991; 2: 38-40.
8. Gruppo di lavoro immunodeficienze. Associazione italiana di ematologia ed oncologia pediatrica. Difetto selettivo di IgA. Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche. 2011 (accessed 02.2016 AIEOP).
9. Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, Plebani A, Porta F. "Il bambino immunodepresso: perchè lo è e come va difeso." 2° edizione, Casa Editrice Ambrosiana, Milano 1995.
10. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2004; 111(1): 93-7.
11. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(4): 581-91.
12. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of allergy, asthma & immunology :*

official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2005; 94(5 Suppl 1): S1-63.

13. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. "Clinical Immunology Principles and Practice." Third edition, pag. 513-527 Mosby Elsevier, eds 2008.
14. al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia. *Journal of clinical immunology* 1998; 18(5): 368-71.
15. Pereira LF, Sapina AM, Arroyo J, Vinuelas J, Bardaji RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. *Blood* 1997; 90(2): 893.
16. Ezeoke AC. Selective IgA deficiency (SIgAD) in Eastern Nigeria. *African journal of medicine and medical sciences* 1988; 17(1): 17-21.
17. C. Fieschi, Déficits immunitaires chez l'adulte. *Horizons Hémato Rev Prat Hematol*, 6 (2016), pp. 193-194
18. Holt PDJ, Tandy NP, Anstee DJ. Screening of blood-donors for IgA deficiency - study of donor population of southwest england. *Journal of Clinical Pathology* 1977; 30(11): 1007-10.
19. Carneirosampaio MMS, Carbonare SB, Rozentraub RB, Dearaujo MNT, Riberiro MA, Porto MHD. Frequency of selective IgA deficiency among brazilian blood-donors and healthy pregnant-women. *Allergologia et immunopathologia* 1989; 17(4): 213-6.
20. Feng L. [Epidemiological study of selective IgA deficiency among 6 nationalities in China]. *Zhonghua yi xue za zhi* 1992; 72(2): 88-90, 128.
21. Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N, et al. Selective IgA deficiency in Japanese blood-donors - frequency and statistical-analysis. *Vox sanguinis* 1986; 50(2): 81-6.
22. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *Journal of clinical immunology* 2001; 21(5): 303-9.
23. J. Koistinen, Familial clustering of selective IgA deficiency, *Vox Sang*, 30 (1976), pp. 181-190
24. M. Frankowiack, R.M. Kovanen, G.A.Repasky, C.K. Lim, C. Song, N.L.Pedersen, et al. The higher frequency of IgA deficiency among swedish twins is not explained by HLA haplotypes, *Genes Immun*, 16 (2015), pp. 199-205
25. C. Cunningham-Rundles, Physiology of IgA and IgA deficiency, *J Clin Immunol*, 21 (2001), pp. 303-309

26. Grabar P, Williams CA. [Method permitting the combined study of the electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to blood serum]. *Biochimica et biophysica acta* 1953; 10(1): 193-4.
27. Mestecky J, McGhee JR. Immunoglobulin-A (IgA) – molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune-response. *Advances in immunology* 1987; 40: 153-245.
28. Kerr MA. The structure and function of human-IgA. *Biochemical Journal* 1990; 271(2): 285-96.
29. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *Journal of Pathology* 2006; 208(2): 270-82.
30. Corthesy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: Role in mucosal homeostasis? *Journal of Immunology* 2007; 178(1): 27-32.
31. Monteiro RC, Kubagawa H, Cooper MD. Cellular-distribution, regulation, and biochemical nature of an Fc-alpha receptor in humans. *Journal of Experimental Medicine* 1990; 171(3): 597-613.
32. Conley ME, Delacroix DL. Intravascular and mucosal immunoglobulin-A - 2 separate but related systems of immune defense. *Annals of Internal Medicine* 1987; 106(6): 892-9.
33. Russell MW, Sibley DA, Nikolova EB, Tomana M, Mestecky J. IgA antibody as a non-inflammatory regulator of immunity. *Biochemical Society Transactions* 1997; 25(2): 466-70.
34. Mestecky J, Russell MW. Mucosal immunoglobulins and their contribution to defence mechanisms: An overview. *Biochemical Society Transactions* 1997; 25(2): 457-62.
35. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunology* 2008; 1(1): 11-22.
36. Mostov KE, Deitcher DL. Polymeric immunoglobulin receptor expressed in MDCK cells transcytoses IgA. *Cell* 1986; 46(4): 613-21.
37. Royle L, Roos A, Harvey DJ, et al. Secretory IgA N- and O-glycans provide a link between the innate and adaptive immune systems. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278(22): 20140-53.
38. Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity* 2008; 28(6): 740-50.

39. Fagarasan S. Evolution, development, mechanism and function of IgA in the gut. *Current opinion in immunology* 2008; 20(2): 170-7.
40. Suzuki K, Fagarasan S. How host-bacterial interactions lead to IgA synthesis in the gut. *Trends in Immunology* 2008; 29(11): 523-31.
41. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307(5717): 1915-20.
42. Tlaskalova-Hogenova H, Tuckova L, Mestecky J, et al. Interaction of mucosal microbiota with the innate immune system. *Scandinavian journal of immunology* 2005; 62: 106-13.
43. Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria. *Immunology* 2005; 115(2): 153-62.
44. Frank DN, Amand ALS, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104(34): 13780-5.
45. Brandtzaeg P, Karlsson G, Hansson G, Petruson B, Bjorkander J, Hanson LA. The clinical condition of IgA-deficient patients is related to the proportion of IgD-producing and IgM-producing cells in their nasal-mucosa. *Clinical and experimental immunology* 1987; 67(3): 626- 36.
46. Klemola T. Immunohistochemical findings in the intestine of IgA-deficient persons: number of intraepithelial T lymphocytes is increased. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1988; 7(4): 537-43.
47. Mestecky J, Zikan J, Butler WT. Immunoglobulin-M and secretory immunoglobulin-A - presence of a common polypeptide chain different from light chains. *Science* 1971; 171(3976): 1163-&.
48. Low TLK, Liu YSV, Putnam FW. Structure, function, and evolutionary relationships of Fc domains of human immunoglobulin-A, immunoglobulin-G, immunoglobulin-M, and immunoglobulin-E. *Science* 1976; 191(4225): 390-2.
49. Mellander L, Bjorkander J, Carlsson B, Hanson LA. Secretory antibodies in IgA-deficient and immunosuppressed individuals. *Journal of clinical immunology* 1986; 6(4): 284-91.

50. Fagarasan S, Muramatsu M, Suzuki K, Nagaoka H, Hiai H, Honjo T. Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora. *Science* 2002; 298(5597): 1424-7.
51. Yel L. Selective IgA deficiency. *Journal of clinical immunology* 2010; 30(1): 10-6.
52. Wang ZG, Yunis D, Irigoyen M, et al. Discordance between IgA switching at the DNA level and IgA expression at the mRNA level in IgA-deficient patients. *Clinical Immunology* 1999; 91(3): 263-70.
53. Hammarstrom L, Lonnqvist B, Ringden O, Smith CIE, Wiebe T. Transfer of IgA deficiency to a bone-marrow-grafted patient with aplastic-anemia. *Lancet (London, England)* 1985; 1(8432): 778-81.
54. Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, et al. Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2009; 58(1): 111-7.
55. Lawton AR, Self KS, Royal SA, Cooper MD. IgA determinants on B- lymphocytes in patients with deficiency of circulating IgA. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1972; 80(1): 26-&.
56. Conley ME, Cooper MD. Immature IgA B cells in IgA-deficient patients. *The New England journal of medicine* 1981; 305(9): 495-7.
57. Ramsay AJ, Husband AJ, Ramshaw IA, et al. The role of interleukin-6 in mucosal IgA antibody-responses in-vivo. *Science* 1994; 264(5158): 561-3.
58. Okahashi N, Yamamoto M, Vancott JL, et al. Oral Immunization of interleukin-4 (IL-4) knockout mice with a recombinant Salmonella strain or cholera toxin reveals that CD4(+) Th2 cells producing IL-6 and IL-10 are associated with mucosal immunoglobulin a responses. *Infection and immunity* 1996; 64(5): 1516-25.
59. Borte S, Pan-Hammarstrom Q, Liu C, et al. Interleukin-21 restores immunoglobulin production ex vivo in patients with common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Blood* 2009; 114(19): 4089-98.
60. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nature Genetics* 2005; 37(8): 829-34
61. Pan-Hammarstrom Q, Salzer U, Du L, et al. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nature Genetics* 2007; 39(4): 429-30.

62. Lopez-Mejias R, del Pozo N, Fernandez-Arquero M, et al. Role of polymorphisms in the TNFRSF13B (TACI) gene in Spanish patients with immunoglobulin A deficiency. *Tissue antigens* 2009; 74(1): 42-5.
63. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *International archives of allergy and immunology* 2008; 147(2): 87-92
64. L. Hammarström, C. Smith, Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency H.D. Ochs, C. Smith, J.M. Puck (Eds.), *Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach*, Oxford University Press, New York(1999) p. 250–62
65. Koistinen J. Selective IgA deficiency in blood-donors. *Vox sanguinis* 1975; 29(3): 192-202.
66. Oen K, Petty RE, Schroeder ML. Immunoglobulin A deficiency: genetic studies. *Tissue antigens* 1982; 19(3): 174-82.
67. Vorechovsky I, Cullen M, Carrington M, Hammarstrom L, Webster AD. Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2000; 164(8): 4408-16.
68. R. Yazdani, A. Latif, F. Tabassomi, H. Abolhassani, G. Aziz, N. Rezaei, et al. Clinical phenotype classification for selective immunoglobulin A deficiency, *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 11 (2015), pp. 1245-1254
69. G. Norhagen, P.E. Engstrom, L. Hammarstrom, P.O. Soder, C.I. Smith, Immunoglobulin levels in saliva in individuals with selective IgA deficiency: compensatory IgM secretion and its correlation with HLA and susceptibility to infections, *J. Clin. Immunol.*, 9 (1989), pp. 279-286
70. P. Brandtzaeg, G. Karlsson, G. Hansson, B. Petruson, J. Bjorkander, L.A. Anson, The clinical condition of IgA-deficient patients is related to the proportion of IgD- and IgM-producing cells in their nasal mucosa, *Clin. Exp. Immunol.*, 67 (1987), pp. 626-636
71. R. Yazdani, G. Azizi, H. Abolhassani, A. Aghamohammadi, Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management, *Scand. J. Immunol.*, 85 (2017), pp. 3-12

72. S.G. Sandler, D. Mallory, D. Malamut, R. Eckrich, IgA anaphylactic transfusion reactions, *Transfus. Med. Rev.*, 9 (1995), pp. 1-8
73. A.A. Pineda, H.F. Taswell, Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of four cases and review of the literature, *Transfusion*, 15 (1975), pp. 10-15
74. S.G. Sandler, How I manage patients suspected of having had an IgA anaphylactic transfusion reaction, *Transfusion*, 46 (2006), pp. 10-13
75. C.J. Ocampo, A.T. Peters, Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness, *Am. J. Rhinol. Allergy*, 27 (2013), pp. 34-38
76. Rosen FS, Seligmann M. "Immunodeficiencies". Harwood academy publisher: 81-89, 1993.
77. Chipps BE, Talamo RC, Winkelstein JA. IgA deficiency, recurrent pneumonias, and bronchiectasis - clinical conference in pulmonary-disease from department of Pediatrics, Johns- Hopkins-University school of medicine. *Chest* 1978; 73(4): 519-26.
78. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B, et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency - importance of IgG2-IgA deficiency. *New England Journal of Medicine* 1981; 304(24): 1476-7.
79. Bjorkander J, Bake B, Oxelius VA, Hanson LA. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3. *The New England journal of medicine* 1985; 313(12): 720-4.
80. French MA, Denis KA, Dawkins R, Peter JB. Severity of infections in IgA deficiency: correlation with decreased serum antibodies to pneumococcal polysaccharides and decreased serum IgG2 and/or IgG4. *Clinical and experimental immunology* 1995; 100(1): 47-53.
81. Jorgensen GH, Arnlaugsson S, Theodors A, Ludviksson BR. Immunoglobulin, A deficiency and oral health status: a case-control study. *Journal of clinical periodontology* 2010; 37(1): 1-8.
82. Quiding-Jarbrink M, Sundstrom P, Lundgren A, et al. Decreased IgA antibody production in the stomach of gastric adenocarcinoma patients. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2009; 131(3): 463-71.
83. Zinneman HH, Kaplan AP. Association of giardiasis with reduced intestinal secretory immunoglobulin-A. *American Journal of Digestive Diseases* 1972; 17(9): 793-&.

84. Cunningham Rundles C, Brandeis WE, Pudifin DJ, Day NK, Good RA. Autoimmunity in selective IgA deficiency - relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune-complexes and clinical-disease. *Clinical and experimental immunology* 1981; 45(2): 299-304.
85. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafò V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 1996; 77(4): 333-6.
86. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *Journal of clinical immunology* 2008; 28 Suppl 1: S56-61.
87. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *Journal of clinical immunology* 2009; 29(1): 130-6.
88. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2009; 133(1): 78-85.
89. Buckley RH. Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency. *Birth defects original article series* 1975; 11(1): 134-42.
90. J.F. Ludvigsson, M. Neovius, W. Ye, L. Hammarstrom, IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study, *J. Clin. Immunol.* 35 (2015) 182–188.
91. L.Mellemkjaer, L.Hammarstrom, V.Andersen, J.Yuen, C.Heilmann, T.Barington, et al., Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study, *Clin. Exp. Immunol.* 130 (2002) 495–500.
92. P.E. Hermans, K.A. Huizenga, H.N. Hoffman, A.L. Brown Jr., H. Markowitz, Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine, *Am. J. Med.* 40 (1966) 78–89.
93. A. Albuquerque, Nodular lymphoid hyperplasia in the gastrointestinal tract in adult patients: a review, *World J. Gastrointest. Endosc.* 6 (2014) 534–540.

94. Barka N, Shen GQ, Shoenfeld Y, et al. Multireactive pattern of serum autoantibodies in asymptomatic individuals with immunoglobulin-a deficiency. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 1995; 2(4): 469-72.
95. Jorgensen GH, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, Hammarstrom L, Ludviksson BR. Familial aggregation of IgAD and autoimmunity. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2009; 131(2): 233-9.
96. Pineda AA, Taswell HF. Transfusion reactions associated with anti-iga antibodies - report o 4 cases and review of literature. *Transfusion* 1975; 15(1): 10-5.
97. Cunningham Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, Courter S. Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *Journal of clinical immunology* 1993; 13(4): 272-8.
98. Mohammadi J, Ramanujam R, Jarefors S, et al. IgA Deficiency and the MHC: Assessment of Relative Risk and Microheterogeneity Within the HLA A1 B8, DR3 (8.1) Haplotype. *Journal of clinical immunology* 2010; 30(1): 138-43
99. McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clinical chemistry* 2008; 54(7): 1203-9.
100. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity reviews* 2014; 13(2): 163-77.
101. Jorgensen GH, Ornlolfsson AE, Johannesson A, et al. Association of immunoglobulin A deficiency and elevated thyrotropin-receptor autoantibodies in two Nordic countries. *Human immunology* 2011; 72(2): 166-72.
102. Claman HN, Merrill D. Serum immunoglobulins in rheumatoid arthritis. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1966; 67(5): 850-4.
103. Huntley CC, Thorpe DP, Lyerly AD, Kelsey WM. Rheumatoid arthritis with IgA deficiency. *American journal of diseases of children (1960)* 1967; 113(4): 411-8.
104. Cassidy JT, Burt A. Selective hypogammaglobulinemia in rheumatoid arthritis. *University of Michigan Medical Center journal* 1968: 241-3.
105. Panush RS, Bianco NE, Stillman JS, Schur PH, Rocklin RE, David JR. Juvenile rheumatoid-arthritis - cellular hypersensitivity and selective IgA deficiency. *Clinical and experimental immunology* 1972; 10(1): 103-&.

106. Cassidy JT, Petty RE, Sullivan DB. Abnormalities in distribution of serum immunoglobulin concentrations in juvenile rheumatoid-arthritis. *Journal of Clinical Investigation* 1973; 52(8): 1931-6.
107. Cassidy JT, Kitson RK, Selby CL. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16(8): 647-50.
108. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clinical Immunology* 1999; 93(3): 190-7.
109. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova J-L, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 120(4): 776-94.
110. Morgan G, Levinsky RJ. Clinical significance of IgA deficiency. *Archives of disease in childhood* 1988; 63(6): 579-81.
111. Quartier P. [IgA deficiency]. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2001; 8(6): 629-33.
112. Cunningham-Rundles C. Selective IgA deficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, eds. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5th ed: W.B. Saunders; 2004.
113. Manzoni D., Scarnati E. "Saliva e fluido crevicolare gengivale". *Fisiologia orale e dell'apparato stomatognatico*. Edi-ermes; 2015
114. Korsrud, F. R., and P. Brandtzaeg. 1980. Quantitative immunochemistry of immunoglobulin and J-chain-producing cells in human parotid and sub-mandibular salivary glands. *Immunology* 39:129–140.
115. Marcotte, H, and M C Lavoie. "Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A." *Microbiology and molecular biology reviews* : MMBR vol. 62,1 (1998): 71-109. doi: 10.1128/MMBR.62.1.71-109.1998
116. <https://www.humanitas.it/malattie/afte/>
117. <https://f-medicalgroup.it/candidosi-orale-cose-e-come-curarla/>
118. <https://www.humanitas.it/malattie/gengivite/>
119. <https://www.aiditalia.it/wp-content/uploads/2019/12/Dispensa-malattia-parodontale-0912.pdf>
120. <https://www.humanitas.it/malattie/carie/>

121. <https://www.humanitas.it/malattie/herpes/>
122. <https://www.ide.it/patologie/cheilite/>
123. <https://www.humanitas.it/sintomi/bocca-secca/>
124. Yousefi, H., Aghamohammadi, A., & Rezaei, N. (2016). Clinical recommendations for oral management of patients with primary antibody deficiencies. *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(4), 359–360. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1145055>

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare la Chiar.ma Prof.ssa *Maria Giovanna Danieli* per la sua grande disponibilità, i suoi preziosi consigli ed il suo supporto sono stati di fondamentale importanza per la riuscita di questo lavoro.

Ringrazio la mia famiglia che mi è sempre stata accanto e mi ha supportato in ogni mia scelta. Grazie papà e mamma per essere la mia luce nei miei momenti bui, grazie per tutto l'affetto che ogni giorno mi dimostrate e per i sacrifici che avete fatto per me in tutti questi anni. Grazie a mia sorella perché, pur essendo l'una l'opposto dell'altra, sei e sarai sempre una fonte d'ispirazione e una donna che ammiro, grazie per avermi regalato mio nipote Enea, perché il suo arrivo ha riempito di gioia la mia vita. A tutto il resto della mia famiglia, mio nonno, mio cognato, i miei zii, e le mie cugine che sono come delle piccole sorelle, grazie per essermi sempre vicino. Cara famiglia, a voi devo tutto.

Ringrazio i miei compagni di corso, perché questo cammino non sarebbe stato lo stesso senza di voi. Ringrazio Zoe, collega e amica, per tutto il tempo che abbiamo passato a studiare insieme, perché con a te questo cammino è stato più leggero e piacevole. Ringrazio il mio compagno di tirocinio Cristian, per le risate, il supporto reciproco e l'esperienza che abbiamo acquisito durante i tirocini fatti insieme.

Un ringraziamento speciale a Clara, collega e una delle migliori amiche che potessi mai incontrare. Sei la persona più forte che io conosca. Grata alla vita per averti incontrato durante questo percorso universitario. Avrai sempre un posto nel mio cuore.

Ringrazio tutte le mie amiche, perché pur avendo intrapreso percorsi differenti, ci siamo tenute per mano e supportate reciprocamente.

Grazie ai miei nonni, perché sento il vostro supporto nonostante non possiate più essere fisicamente insieme a me.

A voi tutti dedico questo mio traguardo.