

Condiciones sistémicas asociadas con periodontitis en la infancia y la adolescencia. Una revisión de las posibilidades diagnósticas

Systemic conditions associated with periodontitis in childhood and adolescence. A review of diagnostic possibilities

Thomas P. Sollecito⁽¹⁾, Kathleen E. Sullivan⁽²⁾, Andres Pinto⁽³⁾, Jeffrey Stewart⁽⁴⁾, Jonathan Korostoff⁽⁵⁾

(1) Profesor Asociado. Associate Professor, Oral Medicine. University of Pennsylvania

(2) Profesor Asociado. Associate Professor, Immunology. The Children's Hospital of Philadelphia

(3) Director, Medically Complex Patient Care. University of Pennsylvania

(4) Profesor Asociado. Associate Professor, Oral Pathology. University of Oregon

(5) Profesor Asociado. Associate Professor, Periodontics. University of Pennsylvania

Correspondencia / Address:

Andres Pinto DMD

240 S. 40th St.

Robert Schattner Center

Philadelphia, Pennsylvania 19104

Phone:215.572.2440 / Fax:215.573.7853

E-mail: apinto@pobox.upenn.edu

Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed

-EMBASE, Excerpta Medica

-Indice Médico Español

-IBECs

Recibido / Received: 28-05-2004 Aceptado / Accepted: 10-10-2004

Sollecito TP, Sullivan KE, Pinto A, Stewart J, Korostoff J. Systemic conditions associated with periodontitis in childhood and adolescence. A review of diagnostic possibilities. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;10:142-50.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

RESUMEN

El término periodontitis se usa para describir un grupo de enfermedades multifactoriales que llevan a la destrucción progresiva de las estructuras que unen los dientes a los maxilares, el llamado aparato de soporte, que incluye el ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar. Si permanece sin tratamiento, este proceso conlleva en última instancia a la pérdida dentaria. La patogenia de estas enfermedades implica inicialmente la colonización del microambiente gingival de un huésped susceptible por una bacteria procedente de la placa dental. Posteriormente, la mayoría de la destrucción tisular característica de la periodontitis es una respuesta del huésped contra estos organismos. Uno de los factores principales que parecen modular la severidad de esta enfermedad es la salud general. Por lo tanto, la periodontitis severa en individuos jóvenes puede ser una manifestación de una enfermedad sistémica subyacente. En esta revisión discutiremos las enfermedades sistémicas más importantes que podrían ser consideradas en el diagnóstico diferencial al explorar a un paciente pediátrico con periodontitis.

Palabras clave: *Enfermedad periodontal, enfermedades sistémicas, odontopediatría, inmunodeficiencia primaria.*

INTRODUCCION

Anteriormente, se distinguían como formas de periodontitis la del adulto y la de inicio precoz. Las manifestaciones clínicas de la forma del adulto se definían como que la aparecía a lo largo de la cuarta década y con tendencia a una progresión relativamente lenta. Por otro lado, la de inicio precoz ocurría durante la prime-

SUMMARY

The term periodontitis is used to describe a group of multifactorial diseases that result in the progressive destruction of the structures that support the teeth within the jaws, the so-called attachment apparatus, which includes the periodontal ligament, cementum and alveolar bone. If left untreated, this process can ultimately lead to tooth loss. The pathogenesis of these diseases involves the initial colonization of the gingival microenvironment of a susceptible host by pathogenic bacteria found in dental plaque. Subsequently, much of the tissue destruction characteristic of periodontitis is a "by-product" of the host response directed against these organisms. One of the major factors that appear to modulate disease severity is systemic health. Severe periodontitis in young individuals can therefore be a manifestation of an underlying systemic disease. In this review we will discuss the most important systemic diseases that should be considered in a differential diagnosis when evaluating a pediatric patient presenting with periodontitis.

Key words: *Periodontal disease, systemic disease, pediatric dentistry, primary immune deficiency.*

INTRODUCTION

In the past, clinicians distinguished between adult and early onset forms of periodontitis. The clinical manifestations of adult forms of the disease were defined as appearing during the fourth decade of life and tended to display a relative slow rate of progression. In contrast, the early onset diseases occurred during the first, second or third decades and exhibited a rapid rate of

ra, segunda o tercera década y con una destrucción periodontal rápida. La forma de inicio precoz fue clasificada a su vez como prepuberal, juvenil y periodontitis rápidamente progresiva, cada una de ellas puede involucrar a un diente aislado (localizada) o a toda la dentición (generalizada). Para evitar las nomenclaturas inadecuadas, se organizó en 1999 un grupo de trabajo mundial para reclasificar las diversas enfermedades y condiciones periodontales (1). Además de muchos otros cambios, los términos periodontitis del adulto y de inicio precoz fueron eliminados. La periodontitis ahora se clasifica como crónica, agresiva o como una manifestación de una enfermedad sistémica (1).

CONDICIONES SISTEMICAS ASOCIADAS CON PERIODONTITIS

Los trastornos sistémicos que pueden presentar una enfermedad periodontal rápidamente destructiva pueden ser divididos en aquellos pacientes que presentan anomalías hematológicas y los que no (Tabla 1). Las anomalías hematológicas frecuentemente implican una alteración en la función leucocitaria o en su número e incluye desórdenes en los neutrófilos, macrófagos y linfocitos T. Las enfermedades no hematológicas que afectan al periodonto del niño son la diabetes, la hipofosfatemia, la histiocitosis de células de Langerhans y otros síndromes genéticos (2). Este artículo describe las enfermedades sistémicas asociadas a enfermedad periodontal.

ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS

Inmunodeficiencias Primarias

Las inmunodeficiencias primarias son desórdenes genéticos que afectan al sistema inmune. Como resultado, hay una leve respuesta contra auto antígenos, infecciones y neoplasias. Esta revisión se centrará en síndromes de inmunodeficiencia primaria con manifestaciones periodontales constatadas.

–Déficits linfocitarios: de linfocitos T y deficiencias combinadas

Muchos de los desórdenes hereditarios de las células T en la infancia se asocian a mayor predisposición a sufrir enfermedad periodontal. El por qué de esta asociación no es bien conocido. Existen hipótesis basadas en una producción descontrolada de citoquinas por las células T alteradas, que facilitaría la pérdida ósea o la infección por organismos no habituales. Estas hipótesis se basan en estudios experimentales. La superproducción de IL – 1 y factor de necrosis tumoral han sido implicadas (3, 4). Además es probable que existan alteraciones humorales secundarias y alteraciones en neutrófilos en las disfunciones severas de células T. El número de pacientes con desórdenes en las células T es pequeño y normalmente son tratados con trasplante de médula ósea (BMT) antes de que se establezca el trastorno periodontal. Se acepta que estas alteraciones que se producen en estos pacientes son las mismas que las observadas en estados de inmunodeficiencia secundaria tales como el VIH. Por lo tanto la enfermedad periodontal puede verse cuando la función de las células T está comprometida, incluyendo deficiencias secundarias como en un linfoma o estados de malnutrición (5). Uno de los trastornos hereditarios que específicamente se asocia con la gingivitis y periodontitis es el síndrome de Wiskott – Aldrich, un desorden ligado al cromosoma X que presenta trombocitopenia,

periodontal destruction. The early onset forms of disease were further classified as prepubertal, juvenile or rapidly progressive periodontitis, each of which may have involved isolated teeth (localized) or the entire dentition (generalized). In order to address perceived inadequacies in the existing diagnostic nomenclature, a World Workshop was convened in 1999 to reclassify the various periodontal diseases and conditions. (1) In addition to many other changes, the terms adult and early-onset periodontitis were eliminated. Periodontitis is now classified as either chronic, aggressive, or as being a manifestation of systemic disease. (1)

SYSTEMIC CONDITIONS ASSOCIATED WITH PERIODONTITIS

Systemic disorders that might present as rapidly destructive periodontal disease can be loosely divided into those patients with hematologic abnormalities and those without any hematologic alteration (Table 1). Hematologic abnormalities often involve alteration in leukocyte function or number and include disorders of neutrophils, macrophages and T lymphocytes. Non-hematologic disorders affecting the pediatric periodontium include diabetes, hypophosphatasia, Langerhan’s cell histiocytosis, and other genetic syndromes. (2) This paper describes medically significant disorders associated with periodontal disease.

Anomalías hematológicas/Hematologic Abnormalities
Immunodeficiencias primarias/ <i>Primary Immunodeficiencies</i>
Leucocitos: células T y combinaciones/ <i>Leucocyte: T-cell and Combined</i>
Déficit de anticuerpos/ <i>Antibody Deficiency</i>
Disfunción de fagocitos/ <i>Phagocyte Dysfunction</i>
Otros desórdenes que afectan a neutrófilos/ <i>Other disorders affecting neutrophils</i>
Immunodeficiencias secundarias/ <i>Secondary Immunodeficiencies</i>
Fármacos inmunosupresores/ <i>Immune suppressive medications:</i>
· Quimioterapia/ <i>Chemotherapy</i>
· Enfermedades por VIH/ <i>HIV disease</i>
· Tumores/ <i>Tumors</i>
Anomalías no hematológicas/ <i>Non – Hematologic Abnormalities</i>
Diabetes Mellitus/ <i>Diabetes Mellitus</i>
Histiocitosis de células de Langerhans/ <i>Langerhan’s Cell Histiocytosis</i>
Hipofosfatemia/ <i>Hypophosphatasia</i>
Síndrome de Ehlers-Danlos/ <i>Ehlers-Danlos Syndrome</i>
Síndrome de Down/ <i>Down’s Syndrome</i>

Tabla 1. Enfermedades sistémicas en relación a Enfermedad Periodontal
Table 1. Systemic Disease Related to Periodontal Disease

HEMATOLOGIC ABNORMALITIES

Primary Immunodeficiencies

Primary immunodeficiencies are genetic disorders that affect the immune system. As a result, there is a weakened response against self antigens, infections and neoplasms. This review will focus on select primary immunodeficiency syndromes with reported periodontal manifestations.

función celular y humoral defectuosa y eccema (6). Pacientes con ataxia y telangiectasia a menudo desarrollan enfermedad periodontal con la edad. En este desorden, los pacientes presentan ataxia alrededor del primer año de vida, telangiectasias oculares alrededor de los siete años e inmunodeficiencia progresiva. Inicialmente se pensó que se trataba de una deficiencia humoral, la hiperglobulinemia M tiene un componente T celular, debido a la aparición de infecciones fúngicas y por neumonía por *Pneumocystis carinii* (7). La hiperglobulinemia M está asociada con estomatitis aftosa recurrente y con infecciones seno-pulmonares recidivantes (8). En su evolución las aftas pueden afectar la encía y semejar una enfermedad periodontal. Generalmente estas tres alteraciones tienen una baja predisposición a producir enfermedad periodontal, dominando las otras manifestaciones de la inmunodeficiencia. Otros desórdenes primarios de las células T pueden ser asociados a enfermedad periodontal, aunque no son un hallazgo característico.

-Déficit de Anticuerpos

La Agammaglobulinemia es una inmunodeficiencia ligada al cromosoma X. Un trastorno genético que impide la maduración de las pre-células B en células B. Pocos estudios encuentran una relación entre la agammaglobulinemia y la enfermedad periodontal. Trabajos del principio de la década de los 70 describen que existía una inflamación y ulceración gingival, pero posteriormente en la década de los 90 se rechazó esta asociación. El síndrome de Job (Hiperinmunoglobulinemia E) es otra rara condición genética en la que un defecto desconocido desencadena una quimiotaxis aberrante (9). En ella, puede observarse enfermedad periodontal, también pueden verse anomalías en el recambio de los dientes temporales y otras alteraciones en el desarrollo de la dentición. No se ha descrito ninguna asociación entre la inmunodeficiencia común variable (CVID), el déficit de IgA y la enfermedad periodontal. De todos modos, han sido descritas en estos pacientes úlceras en la mucosa oral y reacciones liquenoides.

-Defectos en los fagocitos

Déficit de adhesión leucocitaria

El déficit de adhesión leucocitaria (DAL) está descrito es de un grupo de alteraciones funcionales de los neutrófilos (10). Estas alteraciones están causadas por defectos hereditarios en las moléculas de adhesión produciendo una alteración en la capacidad de los neutrófilos para abandonar el espacio vascular. Existen al menos tres grupos genéticos de DAL. En DAL I, una aberrante expresión de la integrina beta 2 dificulta la emigración desde el flujo sanguíneo. En la DAL II, una deficiencia de la "sialyl - Lewis - X" conlleva un pobre enrollamiento y falta de adhesión al endotelio vascular. En una variante de DAL I, el defecto es menor y mientras la expresión de la integrina beta 2 es correcta, la función de adhesión que median estas integrinas está afectada. En estos tres casos, los PMNs no son capaces de adherirse o emigrar correctamente en presencia incluso de los factores quimiotáxicos apropiados. DAL también se asocia a un defecto en la capacidad de los neutrófilos para opsonizar partículas (11). DAL está relacionada con una mayor susceptibilidad a padecer infecciones en la infancia, especialmente infecciones por Staphylococos y Gramm negativos, Los pacientes con LAD suelen tener una neutrofilia de base y la característica más

- Lymphocyte Deficiencies: T-Lymphocytes and Combined Deficiencies

Many of the inherited pediatric T-cell disorders are associated with a predisposition to periodontal disease. The mechanism underlying this association is not well understood. Hypotheses include dysregulated cytokine production by the impaired T-cells, which facilitates bone loss or infection by unusual organisms. There is experimental support for both of these hypotheses. Overproduction of both IL-1 and tumor necrosis factor has been implicated. (3,4) In addition, it is likely that there are secondary humoral and neutrophil abnormalities in the setting of profound T-cell dysfunction.

The number of patients with significant inherited T-cell disorders is small and they are often treated with a curative bone marrow transplant (BMT) before periodontal disease can establish itself. It has been assumed that the mechanisms underlying the association of periodontal disease to these conditions are the same as in secondary immunodeficiency states such as HIV. Therefore, it is likely that periodontal disease can be seen in any setting where T-cell function is compromised, including secondary deficiencies such as those seen in lymphoma and malnutrition.(5) One of the inherited disorders specifically known to be associated with gingivitis and periodontitis is Wiskott-Aldrich syndrome, an X-linked disorder presenting with thrombocytopenia, defective cellular and humoral function and eczema. (6) Patients with ataxia telangiectasia often develop periodontal disease as they age. In this disorder, patients present with ataxia at about a year of age, ocular telangiectasias at about seven years of age, and have progressive immunodeficiency. Originally proposed as an humoral deficiency, hyper IgM has a T-cell component, due to the appearance of fungal infections and *Pneumocystis carinii* pneumonia. (7) Hyper IgM is associated with recurrent aphthous ulcers, recurrent sinopulmonary infections. (8) Over time, the aphthous ulcers can begin to erode the gingiva and may mimic periodontal disease. Generally, these three disorders have a mild predisposition to periodontal disease and the other features of the immunodeficiency are dominant. Other primary T cell disorders may be associated with periodontal disease, although it is seldom a defining feature.

- Antibody Deficiencies

Agammaglobulinemia is an X-linked immune deficiency. The genetic defect results in failure of maturation of pre-B cells into B cells. Few studies have observed a positive relationship between agammaglobulinemia and periodontal disease. Reports in the early 70's describe gingival inflammation and ulceration, but case series published in the 90's failed to support this association. Job's Syndrome (hyper-immunoglobulinemia E) is another rare genetic condition in which an unknown defect leads to aberrant chemotaxis. (9) In each case, periodontal disease may be seen. In the case of hyperimmunoglobulinemia E syndrome, failure to shed primary teeth and other developmental defects of dentition are also seen. No association has been reported between common variable immune deficiency (CVID), IgA deficiency, and periodontal disease. However, oral mucosal ulcerations and lichenoid-like lesions have been reported in these patients.

- Phagocyte Defects

Leukocyte Adhesion Deficiency.

conocida de LAD es una periodontitis con rápida destrucción ósea y finalmente pérdida dentaria. En los casos leves de LAD, a menudo la enfermedad periodontal es el síntoma principal y el más problemático.

-Enfermedad granulomatosa crónica

Las enfermedades branulomatosas crónicas (CGD) son un grupo de alteraciones genéticas en las que los neutrófilos, monocitos, basófilos, eosinófilos y macrófagos son capaces de fagocitar pero no de eliminar ciertas bacterias y gran parte de hongos. Hay una alteración en la actividad microbiológica debido a mutaciones en los componentes de la NADPH oxidasa, una enzima necesaria para que los leucocitos produzcan superóxido". Existen cinco genotipos de CGD, y todos se relacionan con un defecto en la producción de "superóxido" (14) y el mismo rango de infecciones. Estos pacientes tienen predisposición a sufrir infecciones micóticas. Las infecciones recurrentes o persistentes pueden afectar a órganos como los ganglios linfáticos, pulmones, hígado, bazo, huesos y piel (14). Clínicamente existe una gingivitis importante. No se ha descrito enfermedad periodontal con pérdida ósea, en cambio se pueden desarrollar aftas semejantes a la estomatitis aftosa recidivante.

-Síndrome de Chediak Higashi

El Síndrome de Chediak Higashi es raro, a menudo fatal, de carácter autosómico recesivo con gránulos lisosomales gigantes en los leucocitos (15, 16). Habitualmente existe una neutropenia leve. Los gránulos gigantes son secundarios a un defecto en el tránsito de los lisosomas. Consecuentemente, la muerte intracelular y la quimiotaxis están alteradas. Además los pacientes con el Síndrome de Chediak Higashi tienen dificultada la función de las células natural killer, sufren infecciones recurrentes y albinismo oculocutáneo. Estos pacientes tienen mayor riesgo de hemorragia postoperatoria y neuropatía periférica. El Síndrome de Chediak Higashi afecta típicamente a niños pequeños y se trata con trasplante de médula ósea lo que elimina la predisposición a sufrir enfermedad periodontal. Las formas leves tienen una aparición más tardía y desarrollan una extensa enfermedad periodontal antes de ser diagnosticadas.

Otros desórdenes que afectan al número de neutrófilos y/o macrófagos

-Agranulocitosis congénita

Además de las alteraciones de la función de los neutrófilos, hay desórdenes asociados a una disminución en su número (neutropenia). La neutropenia puede ser dividida en tres categorías dependiendo del recuento absoluto de neutrófilos (RAC). Un recuento absoluto de neutrófilos entre 2000/mm³ y 1000/mm³ se considera una neutropenia leve. Pacientes con RAC entre 1000/mm³ y 500/mm³ tienen una neutropenia moderada (17). Pacientes con RAC por debajo de 500/mm³ poseen una neutropenia grave. La neutropenia es frecuentemente debida a medicamentos o enfermedades interrecurrentes, pero pueden ser debidas a defectos hereditarios en la producción de neutrófilos, como la agranulocitosis congénita, la cual se asocia a la ausencia completa de granulocitos periféricos. Monocitos, basófilos y eosinófilos están elevados. Algunos pacientes tienen un defecto en el receptor necesario para el crecimiento de los neutrófilos y otros pacientes tienen mutaciones en el gen de la elastasa.

Leukocyte adhesion deficiency (LAD) is a group of functional neutrophil disorders. (10) These disorders are caused by inherited defects in the expression of adhesion molecules leading to a defect in the neutrophil's ability to leave the vascular space. There are at least three genetic types of LAD. In LAD I, aberrant expression of β 2 integrins impairs emigration from the bloodstream. In LAD II, sialyl- Lewis X is deficient leading to poor rolling with failure to stick to venule endothelium. In LAD I variant, the defect is somewhat milder and while β 2 integrin expression is intact, adhesive function via these integrins is impaired. In all three cases, PMNs are not able to adhere or emigrate properly even in the presence of the appropriate chemotactic factors. LAD is also associated with a defect in the neutrophil's ability to process opsonized particles. (11) LAD is clinically associated with susceptibility to systemic infections in infancy, especially recurrent staphylococcal and gram negative bacterial infections. Patients with LAD usually have a baseline neutrophilia and the most universal feature of LAD is rapidly destructive periodontal disease resulting in significant bone loss and ultimately tooth loss. (12,13) In the milder cases of LAD, periodontal disease is often the presenting symptom and is often the most troubling feature.

-Chronic granulomatous disease

Chronic granulomatous disease (CGD) is a group of genetic disorders in which neutrophils, monocytes, basophils, eosinophils and macrophages are able to phagocytose but are not able to kill certain bacteria and most fungi. There is a defect in the microbicidal activity due to mutations in the components of NADPH oxidase, an enzyme necessary for leukocytes to produce superoxide. (14) There are five genetic types of CGD, but all are associated with defective superoxide production and the same range of infections. Patients with this disorder are often susceptible to fungal infections. Recurrent or persistent infections may affect many organ systems including the lymph nodes, lung, liver, spleen, bone and skin. (14) This disorder clinically presents with a significant gingivitis. Periodontal disease with bone loss has not been described. Patients are also known to develop recurrent aphthous-like ulcerations of the oral mucosal membranes.

-Chediak Higashi Syndrome

Chediak Higashi Syndrome is a rare, often fatal, autosomal recessive disorder that features abnormal giant lysosomal granules within the leukocytes. (15,16) Patients are also typically mildly neutropenic. The giant granules form secondary to a defect in lysosomal trafficking. Consequently, intracellular killing and chemotaxis are defective. In addition, patients with Chediak Higashi Syndrome have impaired natural killer cell function, multiple recurrent bacterial infections, and oculocutaneous albinism. These patients have an increased tendency for post operative bleeding and may have peripheral neuropathy. Chediak-Higashi syndrome is typically recognized by early childhood and treated with bone marrow transplantation which eliminates the predisposition to periodontal disease. Milder forms may have a later presentation and develop extensive periodontal disease before diagnosis.

Casi todos los pacientes con agranulocitosis congénita tienen frecuentes enfermedades infecciosas que sucumben a lo largo de la vida sin ser necesario intervenir. Este trastorno puede ser manejado con la administración del factor recombinante de la estimulación de la colonia de granulocitos (G – CSF). Se ha demostrado que la administración de G – CSF y *stem cell factor* produce un efecto correctivo en la maduración de los neutrófilos (18). A menos que el recuento de neutrófilos sea el apropiado, los pacientes desarrollarán periodontitis.

-Neutropenia cíclica

Los pacientes con neutropenia cíclica tienen un defecto en el proceso de maduración de las células pluripotenciales. Son episodios cíclicos de disminución del número de neutrófilos. Además de la neutropenia cíclica idiopática podría existir otra inducida por fármacos. En este grupo se incluyen las fenotiacinas, penicilinas semisintéticas beta lactámicas, fenilbutazona y sulfamidas (17). Los niveles cíclicos de neutrófilos se han asociado ocasionalmente a una pérdida significativa de hueso periodontal.

Otros tipos de neutropenia son la neutropenia crónica idiopática, neutropenia autoinmune, neutropenia crónica benigna y otras. Otras enfermedades, como el lupus eritematoso en el que los neutrófilos quedan atrapados en los tejidos, disminuyendo así el número de neutrófilos circulantes, tienen el poder de contribuir a una enfermedad periodontal rápidamente destructiva.

Diversos Síndromes

Otras alteraciones de los neutrófilos menos frecuentes son el déficit de mieloperoxidasa, deficiencia de gránulos específicos y myelokathexis (19).

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS HEMATOLOGICOS

La terapéutica aceptada para estas condiciones se centra en restaurar o mejorar la capacidad de los leucocitos para luchar frente a las infecciones. El factor estimulante de la colonia de granulocitos se ha usado como un intento inicial para incrementar el número de neutrófilos en la agranulocitosis congénita. El interferón alfa (α) y gamma (γ) son citoquinas producidas por las células T que juegan un papel vital en la estimulación de la producción de superóxido y en el incremento de la fagocitosis. El interferón γ específicamente aumenta la producción de óxido nítrico (NO), contribuyendo a mejorar la muerte intracelular por los fagocitos; los pacientes con CGD son habitualmente tratados con interferón γ . En los últimos años, la terapia genética ha sido usada efectivamente para tratar severas inmunodeficiencias (20, 21).

ANOMALÍAS NO HEMATOLÓGICAS

Este apartado pretende revisar algunas de las más frecuentes enfermedades sistémicas que cursan con manifestaciones periodontales. Una revisión detallada de cada una de estas entidades está fuera del alcance de este artículo.

Diabetes Mellitus

Se ha asociado con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 una enfermedad periodontal rápidamente destructiva (22, 23). Los pacientes con DM tienden a mostrar inflamación gingival severa y pérdida de

Other Disorders Affecting the Numbers of Neutrophils and/or Macrophages

-Congenital Agranulocytosis

In addition to disorders of neutrophil function, there are disorders associated with low neutrophil number (neutropenia). Neutropenia can be divided into three categories depending on the absolute neutrophil count (ANC). An absolute neutrophil count below 2000/mm³ and above 1000/mm³ is considered mild neutropenia. Patients with ANC between 1000/mm³ and 500/mm³ are considered to be moderately neutropenic. (17) Patients with an ANC below 500/mm³ are considered severely neutropenic. Neutropenia is most often due to medications or intercurrent illness, but can be due to inherited defects in neutrophil production. One such disease resulting in neutropenia is congenital agranulocytosis. Congenital agranulocytosis is a term which is usually associated with the complete absence of peripheral granulocytes. Monocytes, basophils and eosinophils are actually elevated. Some patients have defects in a receptor required for neutrophil growth and other patients have mutations in the elastase gene. Nearly all patients with congenital agranulocytosis have frequent infectious diseases and ultimately succumb early in life without intervention. The disorder may be managed with the administration of recombinant granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). It has been shown that co-administration of G-CSF with stem cell factor provides an effective correction of neutrophil maturation. (18) Unless the neutrophil count is appropriately corrected, patients will develop periodontitis.

-Cyclic neutropenia

Patients with cyclic neutropenia have a defect in the pluripotent stem cell maturation process. There are cyclical episodes where neutrophil counts are diminished. In addition to idiopathic cyclic neutropenia, there can be neutropenia induced by pharmaceutical agents. This group includes phenothiazides, semi-synthetic beta lactam penicillins, phenylbutazone and sulfonamides. (17) The cycling neutrophil levels have occasionally been associated with significant periodontal bone loss.

Other types of neutropenias include chronic idiopathic neutropenia, autoimmune neutropenia, chronic benign neutropenia, as well as others. Additional diseases, including systemic lupus erythematosus in which neutrophils are sequestered in tissue components, thus lowering the circulating neutrophil count, have the potential of contributing to rapidly destructive periodontal disease.

Miscellaneous syndromes

Other less common neutrophil disorders include myeloperoxidase deficiency, specific granule deficiency, and myelokathexis. (19)

THERAPY FOR HEMATOLOGIC DISORDERS

The therapeutic approach for the conditions described above focuses on restoring or improving the leukocyte capacity to fight infection. Granulocyte colony stimulating factor has been used as an initial approach to elevate neutrophil counts in congenital agranulocytosis. Interferon alpha (α) and gamma (γ) are cyto-

soporte en comparación con los no diabéticos. En los diabéticos tipo 1 se ha detectado que cuanto mayor es el período en el que al paciente se le ha diagnosticado DM, mayor es la pérdida de soporte.

Además los pacientes con un mal control de la glucemia tienden a sufrir una mayor pérdida de hueso que aquellos que están relativamente bien controlados. La etiología asociada a la rápida destrucción vista en el periodonto de los pacientes con DM es incierta, a pesar de las teorías que han sido propuestas. Los cambios vasculares asociados a DM podrían no permitir una correcta cicatrización de las heridas. Una vez se ha establecido la lesión periodontal, los cambios vasculares podrían impedir la cicatrización adecuada. Otra teoría sugiere que la hiperglucemia puede ser un factor estimulante de la colagenasa, y la actividad de la colagenasa se basa en la ruptura del colágeno y pérdida de soporte. Ha sido comprobado que la hiperglucemia puede alterar la función neutrófila en los tejidos periodontales. Algunos o todos de los mecanismos propuestos pueden ser factor o factores etiológicos para la destrucción periodontal rápida observada en la mayoría de estos pacientes.

Es importante tener en cuenta los síntomas clásicos de DM que son poliuria, polidipsia y polifagia, así como el desarrollo de neuropatías periféricas en pacientes jóvenes que presentan enfermedad periodontal extensa.

El diagnóstico de DM se basa en la determinación de los niveles de glucosa circulante en suero y en la concentración de hemoglobina A1C. Las manifestaciones orales han sido previamente descritas en otros artículos (23). El manejo de la DM depende del tipo de defecto en las células β pancreáticas y en la capacidad de sintetizar insulina.

Histiocitosis de células de Langerhans

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un proceso en el cual hay una proliferación difusa de células que muestran una morfológica e inmunofenotípicamente similares a las células de Langerhans. Esta enfermedad era conocida como histiocitosis X (6). Múltiples enfermedades eran tradicionalmente agrupadas en subcategorías de la histiocitosis X como el granuloma eosinófilo, la enfermedad de Letterer-Siwe y la enfermedad de Hand Schüller Christian. La excesiva proliferación de células de Langerhans derivadas de la médula ósea caracteriza a estas enfermedades. Algunos pacientes pueden presentar la tríada de exoftalmos, diabetes insípida y lesiones osteolíticas. Tras un examen periodontal, los pacientes mostraban una avanzada pérdida de hueso alveolar, movilidad dentaria y pérdida prematura de dientes. El diagnóstico de HCL se hace mediante estudios rutinarios y de inmunohistoquímica de los tejidos afectados. Radiográficamente, esta enfermedad se presenta clásicamente como en "dientes flotantes". El tratamiento de HCL incluye el uso de agentes citotóxicos como la vincristina, la ciclofosfamida y el metotrexate. Lesiones aisladas pueden beneficiarse de la radioterapia.

Hipofosfatemia

La hipofosfatemia es una condición ligada a la disminución de las fosfatasas alcalinas en suero. Los niveles de fosfatasas alcalinas se correlacionan con el potencial de mineralización. Hay cuatro patrones fenotípicos diferentes mediante los cuales se expresa esta enfermedad, todos se asocian a mutaciones en el

kines produced by T cells that play a vital role in stimulating superoxide production and increasing phagocytosis. Interferon- γ specifically increases the production of nitric oxide (NO), contributing to enhanced intracellular killing by phagocytes -; as a result, patients with CGD are usually treated with interferon- γ . In recent years, gene therapy has been used to effectively treat severe combined immunodeficiency. (20, 21)

NON HEMATOLOGIC ABNORMALITIES

This section aims to review some of the most frequent systemic diseases that occur with periodontal manifestations. A detailed review of each one of these entities is out of the scope of this paper.

Diabetes mellitus

A rapidly destructive form of periodontal disease has been associated with diabetes mellitus (DM) type 1 and 2. (22,23) Patients with DM tend to exhibit more severe gingivital inflammation and attachment loss compared to non-diabetic controls. In type 1 diabetics it has been noted that the longer the period of time that the patient has been diagnosed with DM, the greater the attachment loss.

Additionally, patients who present with poor glycemic control tend to exhibit more severe bone loss than those that are relatively well controlled. Interestingly, the etiology associated with the rapid destruction seen in the periodontium of patients with diabetes is unclear, though a number of theories have been proposed. Vascular changes that are associated with DM may not allow for proper wound healing. Once a periodontal lesion is established, vascular changes may impede the proper stages of healing. Another theory suggests that hyperglycemia can be a stimulant of collagenase activity, and collagenase activity results in collagen breakdown and attachment loss. It has been proven that hyperglycemia can alter neutrophil function in periodontal tissues. Some or all of the noted proposed mechanisms may be the etiologic agent(s) for the rapid periodontal destruction observed in this patient population. It is important to be aware of the classic cardinal signs of DM, polyuria, polydipsia and polyphagia as well as the development of peripheral neuropathies in a young patient that presents with extensive periodontal disease.

The diagnosis of DM is based on fasting levels of circulating serum glucose and hemoglobin A1C concentration. The oral implications have been previously described elsewhere. (23) Management of DM depends on the type of defect in pancreatic beta cells and the capacity to synthesize insulin.

Langerhan's Cell Histiocytosis

Langerhan's cell histiocytosis (LCH) is a condition in where there is widespread proliferation of cells that display morphologic and immunophenotypic similarities to Langerhan's cells. This disease was formerly known as histiocytosis X. (6) Multiple diseases were traditionally grouped into sub-categories of histiocytosis X as eosinophilic granuloma, Letterer-Siwe disease and Hand Schüller Christian disease. Excessive proliferation of specialized bone marrow-derived Langerhan's cells characterizes the disease. Some patients may present with the triad of exophthalmoses, diabetes insipidus and destructive bony lesions. Upon periodontal examination, patients exhibit advanced alveolar bone loss, loosening of the teeth and premature tooth loss.

gen de las fosfatasa alcalinas. A nivel dental, existe una ausencia de cemento y taurodontismo (24). La ausencia de cemento no permite la adecuada unión del diente al ligamento periodontal mediante las fibras de Sharpey. Los pacientes con hipofosfatemia consecuentemente pueden sufrir una enfermedad periodontal de rápida destrucción y exfoliación temprana de la dentición temporal y permanente. El tratamiento de la hipofosfatemia varía en función de la fase y de la clasificación, en la mayoría de los casos centrada en el tratamiento de las deformidades óseas y en la implicación sistémica. El control de la hipercalcemia es un punto importante y los suplementos de vitamina D pueden mejorar las manifestaciones clínicas.

Síndrome de Ehlers-Danlos

El SED es un grupo heterogéneo de alteraciones del tejido conectivo caracterizado por elasticidad cutánea, fragilidad tisular e hiperlaxitud articular. Un tipo de SDE, es el tipo VII, un síndrome congénito asociado a una severa reabsorción periodontal, que puede llevar a pérdida prematura de dientes. Estos pacientes comparten las características de SDE excepto que ellos sufren una hiperlaxitud articular muy leve (25).

Síndrome de Down

El SD es una enfermedad hereditaria resultado de la trisomía del cromosoma 21. Este síndrome es causa frecuente de retraso mental en niños. Se ha asociado a enfermedad periodontal. La etiología exacta de la enfermedad periodontal se desconoce pero se han propuesto varios mecanismos entre ellos una disregulación de las metaloproteínas de la matriz, inmunodeficiencia de células T, defectos funcionales en los neutrófilos y posibles diferencias en la síntesis de colágeno (26).

Síndrome de Papillon-Lefevre

Los pacientes con Síndrome de Papillon-Lefevre también tienen una alteración cualitativa de los neutrófilos. Aunque todavía hay controversia de la implicación de los neutrófilos en esta enfermedad, los neutrófilos aislados de estos pacientes muestran defectos en la quimiotaxis y alteración de la producción de superóxido. Los síntomas clínicos del síndrome son hiperqueratosis y marcas en las palmas de las manos y plantas de los pies. La periodontitis rápidamente destructiva es un hallazgo muy común y puede afectar a la dentición primaria y/o secundaria (27). En este síndrome la mutación del gen que codifica la dipeptidil peptidasa (DDR I), más conocida como cathepsina agresiva C, lleva a un leve incremento en las infecciones en general y a una dramática susceptibilidad a sufrir periodontitis.

EVALUACION DIAGNOSTICA DEL NIÑO CON PERIODONTITIS

Cuando se sospecha una inmunodeficiencia en un paciente joven con enfermedad periodontal, son útiles muchos estudios de laboratorio. Los antecedentes y la historia clínica determinan las pruebas de laboratorio. Muchos de los niños con enfermedades sistémicas que requieren tratamiento periodontal han estado previamente en contacto con un grupo de especialistas. De todos modos, en algunos casos las manifestaciones orales pueden preceder a otras manifestaciones. El clínico debe conocer de los signos de las infecciones orales recurrentes en recién nacidos y niños pequeños, como sangrado gingival persistente asociado

The diagnosis of LCH is via routine and immunohistochemical studies of the affected tissue. Radiographically, this disease will present with characteristic "floating teeth". Management of LCH includes therapy with cytotoxic agents like vincristine, cyclophosphamide and methothrexate. Isolated lesions may benefit from radiation.

Hypophosphatasia

Hypophosphatasia is a condition associated with a decrease in serum alkaline phosphatase. Alkaline phosphatase levels correlate well with mineralization potential. There are four different phenotypic patterns of expression of the disease, all of which are associated with mutations in the alkaline phosphatase gene. Dentally, there is absence of cementum and taurodontism (24) The absence of cementum does not allow proper attachment of the tooth to the periodontal ligament via Sharpey's fibers. Patients with hypophosphatasia may therefore have an associated rapidly destructive periodontal disease and early exfoliation of the primary and permanent dentition. Treatment for hypophosphatasia varies depending on its stage and classification, mostly focused on treating bony deformities and multisystemic involvement. Control of hypercalcemia is an important factor and vitamin D supplements can improve the clinical presentation.

Ehlers-Danlos Syndrome (EDS)

EDS refers to a heterogeneous group of connective tissue disorders characterized by skin elasticity, tissue fragility, and joint hypermobility. One type of EDS, EDS Type VIII, an inherited syndrome, has been associated with severe resorptive periodontitis, which can lead to early tooth loss. These patients share the classic features of EDS except they present with very mild joint hypermobility. (25)

Down's Syndrome

Down's syndrome is an inherited disorder resulting from trisomy of chromosome 21. This syndrome is a common cause of mental handicap in children. It has been associated with periodontal disease in children. The exact etiology for the periodontal disease associated with Down's syndrome is speculative, but various mechanisms have been proposed including dysregulation of matrix metalloproteinases, T-cell immunodeficiency, functional neutrophil defects and possible differences in collagen biosynthesis. (26)

Papillon-LeFevre Syndrome

Patients with Papillon-LeFevre Syndrome also exhibit a qualitative neutrophil disorder. Although there is still some controversy on neutrophil function in this disease, neutrophils isolated from affected individuals can exhibit defects in neutrophil chemotaxis and impaired superoxide production. Clinical expression of the syndrome includes hyperkeratosis and pitting in palms and soles. Rapidly destructive periodontitis is an almost universal finding and may affect the primary and/or secondary dentitions. (27) In this syndrome, mutation of the gene encoding dipeptidyl peptidase I (DDRI), formerly known as aggressive cathepsin c, leads to a mild increase in infections overall, and a dramatic susceptibility to periodontitis.

con eritema y pérdida rápida de hueso. En muchos pacientes, la extensión de la destrucción periodontal ocurre en relativa ausencia de placa dental y cálculo.

En pacientes con una historia clínica sugestiva de enfermedad neutrófila (abscesos recurrentes, micosis, úlceras mucocutáneas que no cicatrizan, infecciones recurrentes por *Staphylococcos*), es importante evaluar la función y el número de neutrófilos. Un recuento alterado lleva a determinar si un paciente tiene un número normal de neutrófilos. El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) mayor de 1000/mm³ es suficiente para hacer frente a la bacteriemia causada por los tratamientos dentales. Mientras la neutropenia es la alteración de los neutrófilos más comúnmente asociada a la enfermedad periodontal, las alteraciones de la función tienen connotaciones específicas y deberían ser consecuentemente investigadas. Desafortunadamente, los estudios funcionales de neutrófilos no están ampliamente disponibles y a menudo dificultan saber que condiciones adversas dificultan a la función. Los estudios funcionales deberían estar al alcance de los centros de atención terciaria y podrían ser de un valor inestimable en la valoración de un paciente en que sospecha disfunción neutrófila. Una de las pruebas para la enfermedad granulomatosa crónica es un ensayo en el que se detecta la producción de superóxido (24). Otro prueba para evaluar la función de los neutrófilos es el test de la quimiotaxis y fagocitosis. Otras evaluaciones hematológicas podrían ser útiles en el diagnóstico. Los pacientes con aumento de IgE o Síndrome de Job a menudo presentan niveles de IgE en suero mayores de 2000UI/ml (9, 28). La hipofosfatemia es diagnosticada por la determinación de fosfatasa alcalina en suero y por la imagen radiográfica característica en dientes flotantes (24).

En los pacientes con infecciones que sugieren una alteración en las células T como infecciones oportunistas, infecciones virales o infecciones micóticas, debería hacerse una valoración del número y función de las células T. El análisis del fenotipo de las células T mediante citometría de flujo está ampliamente disponible y requiere una modesta cantidad de sangre. Los datos que pueden obtenerse son tales como el total de las células T CD3 positivas, de células T helper CD4 positivas y células T citotóxicas CD8. Aunque la citometría de flujo revela sólo un porcentaje del total de la población celular, es un dato relevante y nos ayuda a determinar el número de linfocitos en el recuento total (CBC). Un recuento de células T menor de 1000/mm³ y un número de CD4 o CD8 menor de 400/mm³ son anómalos para la mayoría de los grupos de edad. Los análisis de la función de las células T no están ampliamente disponibles ni tampoco estandarizados en USA. Estas pruebas requieren grandes cantidades de sangre y son muy caras, pero cuando hay una importante sospecha de una inmunodeficiencia son muy fiables (29). La base de estos estudios estimular al máximo la proliferación de los linfocitos y son ensayos de estimulación de los linfocitos y análisis de la mitogénesis. Un marcador para la proliferación (normalmente la incorporación de la timidina en el DNA recién sintetizado) es medido 3-5 días después (29).

El papel del odontólogo en el tratamiento de la enfermedad periodontal en pacientes jóvenes con estos desórdenes es estar alerta sobre el potencial riesgo de infección y la disminución de la respuesta frente a la inflamación encontrada en algunos de

DIAGNOSTIC EVALUATION OF A PEDIATRIC PATIENT PRESENTING WITH PERIODONTITIS

When an underlying immunodeficiency is suspected in a young patient with periodontal disease, several laboratory studies are helpful. The clinical setting and history direct the laboratory evaluation. Most of the children with systemic disorders that require periodontal treatment have previously gone through a complete medical workup. However, in some cases oral features may precede other manifestations. The clinician should be aware of signs of recurrent oral infection in neonates and young children, persistent gingival bleeding with associated erythema and rapidly advancing bone loss. In many patients, the extent of periodontal destruction occurs in the relative absence of dental plaque and calculus.

For patients with a clinical history suggestive of neutrophil disease (recurrent abscesses, fungal disease, mucocutaneous non-healing ulcers, or recurrent *Staphylococcal* infections), it is important to evaluate neutrophil numbers and function. A CBC with a differential count will allow one to determine whether a patient has normal neutrophil number. Absolute neutrophil counts (ANC) greater than 1000/mm³ suffice to protect from bacteremia caused by dental procedures. While neutropenia is the most common neutrophil disorder associated with periodontal disease, alterations of function have specific interventions and should therefore be specifically investigated. Unfortunately, functional studies of neutrophils are not widely available and are often difficult to obtain because shipping adversely affects neutrophil function. Functional studies should be available at most tertiary care centers and can be invaluable in evaluating a patient for suspected neutrophil dysfunction. One such test for chronic granulomatous disease includes an assay test which detects superoxide production. (24) Other assays for neutrophil function include chemotaxis and phagocytosis testing. Other hematologic evaluations may also be helpful for diagnosis. Hyper IgE or Job's syndrome patients often present with a serum IgE >2000IU/ml (9,28) Hypophosphatasia is diagnosed by serum alkaline phosphatase levels and characteristic radiographic appearance of floating teeth. (24)

Patients with significant infections suggestive of a T-cell disorder such as opportunistic infections or difficulty in clearing viral or fungal infections should have an evaluation of T cell numbers and their function. T cell phenotype analysis by flow cytometry is widely available and requires a modest amount of blood. Data that can be obtained include the numbers of total CD3-positive T cells, CD4-positive T helper cells, and CD8-positive cytotoxic T cells. Since flow cytometry reports only a percent of the total population which bears the relevant marker, it is helpful to have a lymphocyte count from a complete blood count (CBC) so the absolute number of each cell type can be determined. T cell counts less than 1000/mm³ and CD4 or CD8 counts below 400/mm³ are abnormal for most age groups. T cell function analyses are not as widely available and are not standardized across the United States. These tests require substantial volumes of blood and are very expensive, but are certainly warranted when an immunodeficiency is strongly suspected. (29) The basis of these studies, which are often referred to as lymphocyte stimulation assays

ellos. Las inmunodeficiencias primarias se manifiestan generalmente durante los primeros meses de vida, con la aparición de infecciones recurrentes que son resistentes a la antibiocioterapia. Se enfatiza en la necesidad de realizar profilaxis.

En situaciones de emergencia los actos quirúrgicos están limitados y serán permitidos una vez conocido el estado general del paciente. Los odontólogos deberían conocer los efectos de la medicación usada en niños y su impacto en los tejidos orales, y que ese tratamiento puede modificarse para minimizar estos efectos.

or lymphocyte mitogen analyses, is to maximally stimulate the lymphocytes to proliferate. A marker for proliferation (usually thymidine incorporation into newly synthesized DNA) is then measured after 3-5 days. (29)

The role of the dentist when treating periodontal disease in young patients with these disorders is to be aware of the potential role of infection and decreased response to inflammation found in some of them. Primary immune deficiencies will generally manifest during the early months of life, with the appearance of recurrent infections which are recalcitrant to antibiotic therapy. The need for frequent recall prophylaxis is emphasized. Limitation of surgical procedures to emergent situations and when overall patient status is known and allows for such intervention is prudent. Dentists should be aware of the side effects of medications used to treat these children and their impact on oral tissues, so that treatment can be modified in order to minimize these effects.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Armitage, GC. Development of a Classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6
- Modeer T, Wondimu B. Periodontal disease in children and adolescents. *Dent Clin North Am* 2000;44:633-58
- Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:747-57
- Ten RM. Primary immunodeficiencies. *Mayo Clin Proc* 1998;73:865-72
- Hartsfield JK Jr. Premature exfoliation of teeth in childhood and adolescence. *Adv Pediatr* 1994;41:453-70
- Meyle, J, Gonzales J. Influences of systemic diseases on periodontitis in children and adolescents. *Periodontol* 2000 2001;26:92-112
- Puck JM. Primary immunodeficiency diseases *JAMA* 1997;278:1835-41
- Chang MW, Romero R, Scholl PR, Paller AS. Mucocutaneous manifestations of the hyper IgM immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:191-6
- Dahl MV. Hyper-IgE syndrome revisited. *Int J Dermatol* 2002;41:618-9
- Guneser S, Altintas DU, Aksungur P, Herguner O, Sanal O. And infant with severe leukocyte adhesion deficiency. *Acta Paediatr* 1996;85:622-4
- Reumaux D, Kuijpers TW, Hordick PL, Duthilleul P, Roos D. Involvement of Fcγ receptors and β2-integrins in neutrophil activation by antiproteinase-3 or anti-myeloperoxidase antibodies. *Clin Exp Immunol* 2003;134:344-50
- Majorana A, Notarangelo LD, Savoldi E, Gastaldi G, Lozada-Nur F. Leukocyte adhesion deficiency in a child with severe oral involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod* 1999;87:691-4
- Etzioni A. Leukocyte adhesion defects. *Arch Immunol Ther Exp* 1997;45:31-6
- Geiszt M, Kapus A, Ligeti E. Chronic granulomatous disease: more than the lack of superoxide? *J Leukoc Biol* 2001;69:191-6
- Wara-aswapati N, Howell TH, Needleman HL, Karimbux N. Periodontitis in the child and adolescent. *ASDC J Dent Child* 1999;66:167-74
- Delcourt-Debruyne EM, Boutigny HR, Hildebrand HF. Features of severe periodontal disease in a teenager with Chediak-Higashi syndrome. A case report. *J Periodontol* 2000;71:1024-8
- Holland SM, Gallin JI. Disorders of Granulocytes and Monocytes. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Longo D, eds.. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14 th Edition: McGrawHill Eds;1998. p. 356-9
- Sawai N, Koike K, Mwamtemi HH et al. Thrombopoietin enhances neutrophil production by bone marrow hematopoietic progenitors with the aid of stem cell factor in congenital neutropenia. *J Leukoc Biol* 2000;68:137-43
- Dibart S. Children, adolescents and periodontal diseases. *J Dent* 1997;25:79-89
- Stein SM, Dale DC. Molecular basis and therapy of disorders associated with chronic neutropenia. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:385-8
- Malech HL. Progress in gene therapy for chronic granulomatous disease. *Journal of Infect Dis* 1999;179 (suppl 2):S318-25
- Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998;3:20-9
- Mealey B. Diabetes and Periodontal Disease. *J Periodontol* 1999;70:935-49
- Watanabe H, Goseki-Sone M, Iimura T, Oida S, Orimo H, Ishikawa I. Molecular diagnosis of hypophosphatasia with severe periodontitis. *J Periodontol* 1999;70:688-91
- Karrer S, Landthaler M, Schmalz G. Ehlers-Danlos syndrome type VIII with severe periodontitis and apical root resorption after orthodontic treatment. *Acta Derm Venereol* 2000;80:56-7
- Tsilinigradis G, Yucel-Lindberg T, Modeer T. Enhanced levels of prostaglandin E2, leukotriene B4, and matrix metalloproteinase-9 in gingival crevicular fluid from patients with Down syndrome. *Acta Odontol Scand* 2003;61:154-8
- Rudiger S, Petersilka G, Flemming TF. Combined systemic and local antimicrobial therapy of periodontal disease in Papillon-Lefevre syndrome. A report of 4 cases. *J Clin Periodontol* 1999;26:847-54
- Chapple IL. Periodontal diseases in children and adolescents: classification, aetiology and management. *Dent Update* 1996;23:210-6
- Koller MD, Kiener HP, Aringer M, et al. Functional and molecular aspects of transient T cell unresponsiveness: role of selective interleukin-2 deficiency. *Clin Exp Immunol* 2003;132:225-3Table 1. Systemic Disease Related to Periodontal Disease