



# Χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης: Τί γνωρίζουμε σήμερα

## Aggressive periodontitis: Current knowledge

### Περίληψη

Η χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης αποτελεί μία σχετικά σπάνια νοσολογική οντότητα, ο επιπολασμός της οποίας εμφανίζει αρκετά μεγάλες αποκλίσεις ανάλογα με τη γεωγραφική εντόπιση και τη φυλή του εκάστοτε υπό μελέτη πληθυσμού. Κύρια διαγνωστικά κριτήρια της νόσου αποτελούν η ταχεία απώλεια πρόσφυσης και φατνιακού οστού, σε ασθενείς με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό, σε συνδυασμό με οικογενή συνάθροιση των περιπτώσεων νόσου. Η νόσος διακρίνεται περαιτέρω σε εντοπισμένη και γενικευμένη μορφή, ενώ άγνωστο παραμένει έως σήμερα κατά πόσον οι δύο αυτές μορφές συνιστούν ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες ή πρόκειται για διαφορετικές όψεις ή διαφορετικά στάδια εξέλιξης της ίδιας νόσου. Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται κατά βάση σε κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς η αιτιοπαθογένεια της παραμένει σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστη έως σήμερα. Οι ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης θεωρούνται ασθενείς με ιδιαίτερο μικροβιολογικό και ανοσολογικό προφίλ. Ωστόσο, με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα η μόνη ισχυρή συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένου περιοδοντοπαθογόνου βακτηρίου και ανάπτυξης της νόσου που υπάρχει αφορά στον JP2 κλώνο του *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* με την εμφάνιση της εντοπισμένης μορφής της νόσου. Οι ασθενείς με τη γενικευμένη μορφή της νόσου φαίνεται να έχουν παρόμοιο μικροβιολογικό προφίλ με τους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης. Επιπλέον, την ανοσολογική απάντηση ρυθμίζουν γενετικοί παράγοντες και συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί γονιδίων καθιστούν το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπαρκές στην αντιμετώπιση μικροβια-

Θεοδώρα Μαραγκού<sup>1</sup>, Παναγιώτα Σεφερλή<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια Περιοδοντολογίας, thmaragou@gmail.com

Εργαστήριο Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Θηβών 2, Γουδή, 115 27 Αθήνα

<sup>2</sup> Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια Περιοδοντολογίας, sjotta@hotmail.com

Εργαστήριο Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Θηβών 2, Γουδή, 115 27 Αθήνα

Theodora Maragkou<sup>1</sup>, Panagiota Seferli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> DDS, Postgraduate student of Periodontology, thmaragou@gmail.com, Department of Periodontology, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, 2 Thivon Str., Goudi, 115 27 Athens

<sup>2</sup> DDS, Postgraduate student of Periodontology, sjotta@hotmail.com, Department of Periodontology, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, 2 Thivon Str., Goudi, 115 27 Athens

### Abstract

Aggressive periodontitis is a relatively rare disease entity and its prevalence varies among different geographic locations and among different races of the study populations. The primary diagnostic criteria are rapid clinical attachment loss and bone loss in patients with a non contributory medical history and familial aggregation of the disease cases. The disease is further subdivided into the localized and the generalized form. However, it remains yet unclear whether these two entities represent two different diseases or whether one represents a different form or probably a different stage of disease progression of the other. Disease diagnosis is based mainly on its clinical features, since many main aspects of aggressive periodontitis etiopathogenesis remain yet unknown. Aggressive periodontitis patients are regarded as having a special microbiological profile. However, based on the current literature data the only strong association between a specific periodontal pathogen and disease manifestation that exists has to do with the JP2 clone of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and localized aggressive periodontitis, whereas cases of the generalized form of the disease seem to share a quite similar microbial profile to chronic periodontitis cases. Moreover, genetic factors regulate the innate immune system and certain genetic polymorphisms may render the immune system

κών εισβολέων. Φαίνεται ότι οι γενετικές αυτές παραλλαγές του ξενιστή καθορίζουν την ευπάθεια του ατόμου και μαζί με τα βακτήρια και περιβαλλοντολογικούς παράγοντες οδηγούν στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου. Η θεραπεία των ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης, τόσο η μη χειρουργική όσο και η χειρουργική, φαίνεται να έχει σχετικά υψηλή αποτελεσματικότητα. Πολύτιμο βοήθημα κατά τη φάση ελέγχου φλεγμονής φαίνεται να αποτελεί η συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων. Για να διατηρηθεί η υγεία στους περιοδοντικούς ιστούς μετά το πέρας των θεραπευτικών ενεργειών οι ασθενείς επιβάλλεται να εντάσσονται σε πρόγραμμα υποστηρικτικής περιοδοντικής θεραπείας με επανακλήσεις ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση και κατά το δυνατόν η κριτική αξιολόγηση των υπαρχόντων βιβλιογραφικών δεδομένων αναφορικά με τη διάγνωση, την αιτιοπαθογένεια και την θεραπεία της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης.

*Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2016, 25:105-125*

**Λέξεις κλειδιά:** Χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης, διάγνωση, αιτιοπαθογένεια, θεραπεία

## Εισαγωγή

Η χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης αποτελεί μία σχετικά σπάνια νοσολογική οντότητα, με επιπολασμό που εμφανίζει αποκλίσεις τόσο ανάλογα με την γεωγραφική εντόπιση (Βόρεια Αμερική: 0,4-0,8%, Νότια Αμερική: 0,3-1%, Δυτική Ευρώπη: 0,1-0,5%, Αφρική: 0,5-5%, Ασία: 0,4-1%) όσο και ανάλογα τη φυλή του υπό μελέτη πληθυσμού (Καυκάσιοι: 0,1-0,2%, Αφρικανοί και Αφροαμερικανοί: 1-3%, Νοτιοαμερικανοί: 0,5-1%, Ασιάτες: 0,4-1%) (Albandar & Tinoco 2002). Το όνομα και τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου έχουν υποστεί πολλές τροποποιήσεις κατά την διάρκεια των τελευταίων χρόνων, οι οποίες αντικατοπτρίζουν την εξέλιξη των γνώσεών μας σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της νόσου. Παρότι έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος μέχρι σήμερα στον τομέα αυτό, είναι γεγονός ότι ένα μεγάλο κομμάτι της αιτιοπαθογένειας της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης παραμένει έως και σήμερα αδιευκρίνιστο.

Μέχρι το 1920 η αιτιοπαθογένεια των περιοδοντικών νόσων γενικότερα παρέμενε εντελώς άγνωστη και οι κλινικοί βασίζονταν στην περιγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών για να ταξινομήσουν τις διάφορες μορφές των περιοδοντικών νόσων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της εποχής αποτελούν, ίσως, η ταξινόμησης των Davis (Davis 1879) και Black (Black 1886). Και στις δύο αυτές ταξινόμησης αναφέρεται μία μορφή περιοδοντικής νόσου («νόσος του Rigg's») και «νεκρωτική περιοστεϊνίτιδα» αντιστοιχία, στην οποία περιγράφεται ταχεία περιοδοντική καταστροφή απουσία έντονου τοπικού παράγοντα και η οποία πιθανόν αντιστοιχεί στη νόσο που σήμερα ονομάζουμε χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης.

defective and incapable of successfully averting assaults by infecting microorganisms. It appears that host genetic variants along with bacteria and environmental factors determine the onset and progression of the disease. Both non surgical and surgical periodontal treatment of aggressive periodontitis have a relatively high effectiveness. The adjunctive administration of systemic antibiotics seems to constitute a valuable aid during inflammation control. In order to maintain health in the periodontal tissues after the active phase of treatment, it is necessary that patients are included in a supportive periodontal treatment program with regular recalls. The aim of the present literature review is to present and as far as possible to critically appraise the existing literature data on aggressive periodontitis diagnosis, etiopathogenesis and treatment.

*Analecta Periodontologica 2016, 25:105-125*

**Key words:** aggressive periodontitis, diagnosis, etiopathogenesis, treatment

## Introduction

Aggressive periodontitis is a relatively rare disease entity and its prevalence varies among different geographic locations (North America: 0.4%-0.8%, South America: 0.3%-1%, Western Europe: 0.1-0.5%, Africa: 0.5-5%, Asia: 0.4%-1%) and among different races (Caucasians: 0.1%-0.2%, African and African-Americans: 1-3%, Hispanics: 0.5-1%, Asians: 0.4-1%) (Albandar & Tinoco 2002). The terminology and the diagnostic criteria of the disease have undergone many modifications over the last centuries, which reflect the evolution of our knowledge with regard to the disease etiopathogenesis. Despite the fact that significant progress has been made in this field, it is true that a large part of the disease etiopathogenesis remains yet unknown.

Up to 1920 periodontal diseases' etiopathogenesis in general remained completely unknown and the clinicians were based on the description of the clinical features in order to classify the different forms of periodontal diseases. The classification systems proposed by Davis (Davis 1879) and Black (Black 1886) possibly constitute representative examples of this era. Both systems include a form of periodontal disease ("phagedenic pericementitis" and "Rigg's disease" accordingly) that is characterized by rapid periodontal tissue destruction in the absence of abundant local factors that highly likely matches to the disease entity nowadays known as aggressive periodontitis.

Ήδη από τις αρχές του 20ού αιώνα η επιστήμη της περιοδοντολογίας άρχισε να εξελίσσεται και η αιτιοπαθογένεια των περιοδοντικών νόσων άρχισε να εξηγείται μέσα από το πρίσμα των έως τότε γνωστών βασικών αρχών της παθολογίας. Έτσι, την περίοδο από το 1920 έως το 1970 παρότι είχε ήδη γίνει πλήρως αντιληπτό ότι οι περιοδοντικές νόσοι είναι κατά βάση φλεγμονώδους αιτιολογίας, μία σειρά από ιστοπαθολογικές μελέτες του Gottlieb οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι είναι πιθανό να υφίσταται και μία κατηγορία περιοδοντικών νόσων μη φλεγμονώδους αλλά εκφυλιστικής φύσης (Gottlieb 1928, 1946). Η θεωρία αυτή έγινε ταχύτατα ευρέως αποδεκτή, πιθανώς γιατί εξηγούσε το παράδοξο φαινόμενο της ταχείας περιοδοντικής καταστροφής που εμφανιζόταν σε ορισμένα νεαρά άτομα απουσία έντονου τοπικού παράγοντα και εξεσημασμένων σημείων φλεγμονής. Έτσι, τα περισσότερα συστήματα ταξινόμησης των περιοδοντικών νόσων που αναπτύχθηκαν σε αυτή την περίοδο περιλάμβαναν μία κατηγορία νόσων που αναφερόταν με όρους όπως «δυστροφική», «ατροφική» ή «εκφυλιστική» περιοδοντίτιδα (Goldman 1942, Glickman 1957).

Στα μέσα της δεκαετίας του 1960 η κλασική μελέτη των Løe και συν. που αφορούσε στην πειραματική πρόκληση ουλίτιδας έδειξε ότι η ουλίτιδα είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος μικροβιακής αιτιολογίας (Løe και συν. 1965). Στη συνέχεια, μελέτες με μικροβιολογικά δεδομένα έδειξαν ότι η ανάπτυξη τόσο της ουλίτιδας όσο και της περιοδοντίτιδας σχετίζεται με συγκεκριμένες μεταβολές στη σύσταση της οδοντικής μικροβιακής πλάκας (Theilade και συν. 1966, Newman & Socransky 1977), ενώ παράλληλα μελέτες με ανοσολογικά δεδομένα έδειξαν παρουσία ελλειμματικής χημειοταξίας και φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των ουδετερόφιλων πλυμορφοπύρηνων σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης (Cianciola και συν. 1977, Lavine και συν. 1979). Το σύνολο αυτών των δεδομένων που προέκυψαν μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1970 συνέβαλαν στην καθιέρωση της σημερινής θεώρησης αναφορικά με την αιτιοπαθογένεια των περιοδοντικών νόσων, η οποία συνοψίζεται σε μία σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ του μικροβιακού παράγοντα και της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή.

## Διάγνωση και κλινική εικόνα της νόσου

Το παρόν σύστημα ταξινόμησης βασίζεται στη σύγχρονη αυτή θεώρηση της αιτιοπαθογένειας των περιοδοντικών νόσων και κατατάσσει τη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης ως διακριτή νοσολογική οντότητα, με κύρια κριτήρια διάγνωσης την ταχεία απώλεια πρόσφυσης και φατνιακού οστού σε ασθενείς με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό σε συνδυασμό με οικογενή εμφάνιση των περιπτώσεων νόσου (Armitage 1999). Μελέτες με μεγάλο χρόνο παρακολούθησης, που έχουν συμπεριλάβει ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης, δείχνουν ότι ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου εμφανίζει μεγάλες αποκλίσεις

Since the beginning of the 20th century the science of periodontology started to evolve and it was attempted to understand the etiopathogenesis of the periodontal diseases based on the up to then known basic principles of pathology. In the period between 1920 and 1970, although it was already completely clear that periodontal diseases are primarily inflammatory in nature, a series of histopathological studies conducted by Gottlieb led to the conclusion that probably some cases of periodontitis are of degenerative rather than inflammatory nature (Gottlieb 1928, 1946). This theory was promptly embraced, possibly because it explained the weird phenomenon of rapid periodontal tissue breakdown that was observed in some young patients in the absence of large amounts of local irritants or profound clinical signs of inflammation. As a result, most of periodontal diseases' classification systems proposed during this period included a disease category that was characterized by terms such as "dystrophic", "atrophic" or "degenerative" periodontitis (Goldman 1942, Glickman 1957).

From the mid 60's the classical study conducted by Løe et al. that concerned the experimental induction of gingivitis proved that gingivitis is a chronic inflammatory disease of microbial etiology (Løe et al. 1965). Accordingly, studies with microbiological data showed that both gingivitis and periodontitis are associated with specific changes in the composition of the dental plaque (Theilade et al. 1966, Newman & Socransky 1977), while studies with immunological data showed the presence of impaired chemotaxis and phagocytic function of the polymorphonuclear neutrophils in patients with aggressive periodontitis (Cianciola et al. 1977, Lavine et al. 1979). Altogether, these data that were collected up to the late 70's contributed to the establishment of the nowadays theory with respect to the etiopathogenesis of periodontal diseases, which is briefly described as a complex interaction between the infecting agents and the host's immune response.

## Clinical features and disease diagnosis

The current classification system is based on the current theory with regard to the periodontal diseases' etiopathogenesis and classifies aggressive periodontitis as a distinct disease entity. The primary diagnostic criteria are rapid clinical attachment loss and bone loss in patients with a non contributory medical history and familial aggregation of the disease cases (Armitage 1999). Studies on ag-

και διαφέρει από περιοχή σε περιοχή, από άτομο σε άτομο καθώς και στο ίδιο άτομο ανά διαφορετικές χρονικές περιόδους. Επίσης, ένα μικρό μόνο μέρος των περιοχών εμφανίζουν περαιτέρω απώλεια κλινικής πρόσφυσης ακόμα και στη διάρκεια μεγάλων διαστημάτων παρακολούθησης (Albandar 1993, Gunsolley και συν. 1995, Brown και συν. 1996). Η στοιχειοθέτηση του ρυθμού εξέλιξης της περιοδοντικής νόσου αποτελεί γενικά μία απαιτητική διαδικασία καθώς προϋποθέτει την ύπαρξη αρχείου με αναλυτικά κλινικά και ακτινογραφικά δεδομένα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, γεγονός που τόσο στα πλαίσια της έρευνας όσο και στην κλινική πραγματικότητα είναι συχνά ανέφικτο. Ως εκ τούτου, παρότι η ηλικία δεν εντάσσεται, με βάση την παρούσα ταξινόμηση, στα κύρια κριτήρια διάγνωσης της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης, εν τούτοις η βαρύτητα της περιοδοντικής καταστροφής, σε συνάρτηση με την ηλικία του ασθενή κατά τη στιγμή της διάγνωσης, αποτελεί συχνά το μόνο στοιχείο που μπορεί να μας δώσει έμμεσα πληροφορίες αναφορικά με το ρυθμό εξέλιξης της περιοδοντικής νόσου σε ένα άτομο.

Στην παρούσα ταξινόμηση διακρίνονται επίσης δύο υποκατηγορίες της νόσου που αφορούν στην εντοπισμένη και τη γενικευμένη της μορφή. Στην εντοπισμένη μορφή η έναρξη της νόσου τοποθετείται χρονικά κατά την εφηβεία, ενώ στη γενικευμένη της μορφή η νόσος εμφανίζεται πριν την ηλικία των 30 ετών, αν και οι ασθενείς ενδέχεται να είναι και μεγαλύτερης ηλικίας (Armitage 1999). Παρατηρούμε ότι τα υπάρχοντα ηλικιακά κριτήρια για τη διάκριση των δύο μορφών της νόσου είναι ιδιαίτερα αδρά και δεν επιτρέπουν σαφή διαχωρισμό μεταξύ των δύο υποκατηγοριών της νόσου. Δεδομένα επιδημιολογικών μελετών μεγάλης κλίμακας έχουν δείξει την παρουσία περιοδοντικής νόσου σε ηλικίες μόλις 12-14 ετών (Albandar και συν. 2002, Susan & Albandar 2005), ενώ επίσης κλινικές μελέτες δείχνουν την πιθανότητα παρουσίας της ήδη κατά την παιδική ηλικία με προσβολή νεογιλών δοντιών (Sjödín και συν. 1993). Η προσβολή αυτή κατά κανόνα δεν οδηγεί όμως σε πρόωρη απόπτωση των νεογιλών δοντιών σε ασθενείς με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό. Σε όλες αυτές τις μελέτες ωστόσο, η αναφερόμενη ηλικία αντιστοιχεί στη στιγμή της διάγνωσης και όχι στη στιγμή της έναρξης της νόσου. Συχνά, η διάγνωση της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης καθυστερεί αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της νόσου και αυτό εν μέρει οφείλεται και στη χαμηλή ευαισθησία των διαθέσιμων διαγνωστικών μεθόδων για την ανίχνευση αρχόμενων περιοδοντικών βλαβών, ιδιαίτερα κατά τη φάση του μεικτού φραγμού (Albandar 1989, Chapple 1997).

Τα βασικό κριτήριο για τη διάκριση της εντοπισμένης από τη γενικευμένη μορφή της νόσου με βάση την παρούσα ταξινόμηση αφορά κυρίως στην έκταση του φραγμού που έχει προσβληθεί από τη νόσο (Armitage 1999). Ωστόσο, παραμένει αδιευκρίνιστο έως σήμερα εάν οι δύο αυτές μορφές αποτελούν δύο ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες, ή κατά πόσο η μία αποτελεί διαφορετική όψη ή πιθανώς διαφορετικό στάδιο

aggressive periodontitis patients with long follow-up periods show that the disease progression rates vary largely from patient to patient as well as from site to site and from time period to time period within the same patient. Moreover, only a small fraction of the sites undergo further breakdown even during long follow-up periods (Albandar 1993, Gunsolley et al. 1995, Brown et al. 1996). The determination of the periodontal disease's progression rate generally constitutes a demanding process since it requires the presence of previous clinical and radiographical data recorded in detail at different time points. This is often impossible both in research and in clinical practice. As a result, despite the fact that we can readily observe that age limits are not included in the main diagnostic criteria of aggressive periodontitis in the current classification system, disease severity in relation to patient's age at the time of diagnosis is often the only available data that can indirectly give us some clue on the rate of disease progression for a given subject.

According to the current classification system, the disease is further subdivided into the localized and the generalized form. In localized aggressive periodontitis the disease commences at circumpubertal age, whereas in generalized aggressive periodontitis the disease commences before the age of thirty, although patients may also be older (Armitage 1999). We observe that the existing age limits for the subclassification of aggressive periodontitis are not clear-cut and allow overlaps between the two disease types. Data from large scale epidemiological studies have shown the presence of periodontitis by the age of 12-14 years (Albandar et al. 2002, Susan & Albandar 2005), whereas clinical studies have also shown the possibility of disease initiation during childhood, even affecting the primary teeth as well (Sjödín et al. 1993). However, periodontitis by rule does not lead to premature exfoliation of the primary teeth in subjects with a free medical history. During the data interpretation of such studies we have to keep in mind that the patients' age at disease diagnosis may differ greatly from the age of disease initiation. In some cases, disease diagnosis delays several years and this may partly be attributed to the low sensitivity of the currently available diagnostic methods for the detection of initial periodontal lesions, especially during the stage of mixed dentition (Albandar 1989, Chapple 1997).

The main criterion for the distinction between localized and generalized aggressive periodontitis according to the current classification system relates to the extent of the dentition that has been af-

εξέλιξης της άλλης. Μελέτες με μεγάλο χρόνο παρακολούθησης έχουν δείξει περιπτώσεις όπου η εντοπισμένη μορφή της νόσου μετέπεσε σε γενικευμένη με την πάροδο του χρόνου (Shapira και συν. 1994, Brown και συν. 1996). Επίσης, είναι πιθανό ορισμένες μορφές γενικευμένης περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης να προσβάλλουν σε πιο αρχικά στάδια κυρίως τους πρώτους γομφίους και τους τομείς, καθώς αυτά είναι τα πρώτα μόνιμα δόντια που ανατέλλουν στο φραγμό και ως εκ τούτου έχουν υποστεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα τη βλαπτική επίδραση του μικροβιακού παράγοντα.

Ένα χαρακτηριστικό κλινικό γνώρισμα που περιγράφεται συχνά σε περιπτώσεις χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης, ιδιαίτερα της εντοπισμένης μορφής, και υπάγεται και στα δευτερεύοντα κριτήρια διάγνωσης της νόσου, αποτελεί η ύπαρξη δυσαναλογίας μεταξύ της ποσότητας του τοπικού παράγοντα και της βαρύτητας της περιοδοντικής καταστροφής (Baer 1971, Armitage 1999). Πράγματι, ο Waerhaug έδειξε ότι παρότι η παρουσία υποουλικής οδοντικής μικροβιακής πλάκας σε μία περιοχή είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη κλινικής απώλειας πρόσφυσης, εν τούτοις, οι υπάρχουσες εναποθέσεις σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης είναι συχνά ελάχιστες (Waerhaug 1976, 1977). Ωστόσο, η παρουσία έντονου τοπικού παράγοντα δεν θα πρέπει να αποκλείει την διάγνωση χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης σε ένα άτομο, καθώς μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει επίσης την έντονη παρουσία τοπικού παράγοντα σε ορισμένους ασθενείς με τη νόσο, ενώ η κακή στοματική υγιεινή έχει αναδειχθεί επίσης και ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνισή της (Albandar και συν. 1996, Susin & Albandar 2005).

Η εμφάνιση ήπιων μόνο σημείων φλεγμονής έχει περιγραφεί συχνά σε περιπτώσεις χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης εντοπισμένης μορφής και πιθανώς να συσχετίζεται με τα χαμηλά επίπεδα τοπικού παράγοντα που συχνά ανευρίσκονται σε τέτοιες περιπτώσεις (Baer 1971). Αυτό το κλινικό χαρακτηριστικό εξάλλου είχε υπάρξει η κύρια αιτία για την διατύπωση της θεωρίας ότι η χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης ενδέχεται να είναι μη φλεγμονώδους αλλά εκφυλιστικής αιτιολογίας (Gottlieb 1928, 1946).

Τέλος, ένα ακόμα χαρακτηριστικό που περιγράφεται συχνότερα στην εντοπισμένη μορφή της νόσου σχετίζεται με την εμφάνιση ενδοστικών βλαβών στην περιοχή των πρώτων γομφίων, οι οποίες τείνουν να είναι συμμετρικές μεταξύ δεξιού και αριστερού ημιμορίου (Baer 1971).

## Μικροβιολογικές παράμετροι της νόσου

Ως γνωστόν, οι περιοδοντικές νόσοι είναι λοιμώξεις που προέρχονται από την ενδογενή μικροβιακή χλωρίδα. Επίσης,

affected by the disease (Armitage 1999). However, it remains yet unclear whether these two entities represent two different diseases or whether one represents a different form or probably a different stage of disease progression of the other. Studies with long follow-up periods have reported cases where localized aggressive periodontitis progressed to generalized disease with the advent of time (Shapira et al. 1994, Brown et al. 1996). Moreover, it may also be possible that some cases of generalized aggressive periodontitis may initially manifest at the first molars and the incisors due to the fact that these teeth are the first permanent ones to erupt and as a result, they are subjected to the detrimental effect of the microbial insult for longer.

A specific clinical feature that is often mentioned in aggressive periodontitis cases, especially in the localized form of the disease, which is also included in the secondary diagnostic criteria of the disease, is the relatively low levels of local factors in relation to the disease severity (Baer 1971, Armitage 1999). Indeed, Waerhaug showed that despite subgingival dental plaque was always present at sites that had undergone attachment loss, the subgingival biofilm in such sites was in many cases very thin (Waerhaug 1976, 1977). However, abundant plaque deposits should not preclude the diagnosis of aggressive periodontitis in a given subject, since large scale epidemiological studies have also shown the presence of high levels of local irritants in some aggressive periodontitis cases. Moreover, low levels of oral hygiene has also been established as a risk factor for the disease (Albandar et al. 1996, Susin & Albandar 2005).

The presence of only slight signs of gingival inflammation has also been described in many localized aggressive periodontitis cases and this may actually be associated with the low levels of plaque that are often noticed in some subjects (Baer 1971). This clinical feature had once served the establishment of the theory that aggressive periodontitis may not be of inflammatory but rather of degenerative nature (Gottlieb 1928, 1946).

Lastly, one more feature that is often described in localized aggressive periodontitis relates to the presence of intrabony defects at the first molars' region, that tend to have a symmetrical appearance bilaterally (Baer 1971).

## Microbiological aspects of the disease

As already known, periodontal diseases are infections that result from the indigenous microbial

μετά την αρχική αποίκιση τα μικροβιακά στελέχη τείνουν να παραμένουν στη στοματική κοιλότητα. Ως εκ τούτου, αλλαγές των συνθηκών στο περιβάλλον της ουλοδοντικής σχισμής, σε άτομα που έχουν αποκτήσει περιοδοντοπαθογόνα στελέχη ήδη κατά την παιδική ηλικία, μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης.

Μικροβιολογικές μελέτες σε παιδιά έχουν δείξει ότι το μοτίβο της αρχικής μικροβιακής αποίκισης διαφέρει ανάμεσα στις διάφορες ενδοστοματικές θέσεις (Cortelli και συν. 2008). Η αποίκιση με βακτήρια του πορτοκαλί συμπλέγματος προηγείται της αποίκισης βακτηρίων του κόκκινου συμπλέγματος (Cortelli και συν. 2012), ενώ επίσης τα ποσοστά αποίκισης με *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* και με περιοδοντοπαθογόνα του κόκκινου συμπλέγματος έχει βρεθεί ότι αυξάνουν με την πάροδο της ηλικίας (Yuan και συν. 2001, Papaioannou και συν. 2009). Το πρότυπο μικροβιακής αποίκισης τείνει επίσης να διαφέρει ανάλογα με την εθνικότητα, τη φυλή και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο του υπό εξέταση δείγματος (Hölttä και συν. 1994, Paolantonio και συν. 2000). Από τα παραπάνω στοιχεία προκύπτει ότι παρ' ότι ένα μεγάλο μέρος του παιδικού πληθυσμού φέρει ενδοστοματικά αποικίες περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων, εν τέλει με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα μόνο ένα μικρό ποσοστό των νεαρών ατόμων αναπτύσσει χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης.

Το πλέον μελετημένο βακτήριο, αναφορικά με τη συσχέτισή του με τη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης είναι αναμφισβήτητα ο *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Έχουν απομονωθεί έξι διαφορετικοί ορότυποι αυτού του βακτηρίου, οι οποίοι έχουν διαφορετικούς βαθμούς παθογονικότητας μεταξύ τους και οι οποίοι μπορούν να διακριθούν με τη χρήση μόνο μοριακών τεχνικών (Socransky και συν. 1999, Kaplan και συν. 2001). Διαφορετικοί ορότυποι φαίνεται επίσης να επικρατούν ανάλογα με την εθνικότητα και τη γεωγραφική εντόπιση του υπό εξέταση δείγματος (Asikainen και συν. 1991, Mombelli και συν. 1999), ενώ έχουν επίσης περιγραφεί η αποίκιση από παραπάνω από έναν ορότυπο του βακτηρίου, καθώς και η μεταβολή του ορότυπου αποίκισης ενός ατόμου, με την πάροδο της ηλικίας. (van der Reijden και συν. 2008, Sakellari και συν. 2011).

Ο JP2 κλώνος του *A. actinomycetemcomitans* απομονώθηκε αρχικά από αγόρι 8 ετών που εμφάνιζε εντοπισμένη μορφή χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης (Tsai και συν. 1984). Μία μετάλλαξη στο οπερόνιο της λευκοτοξίνης οδήγησε σε σημαντικά αυξημένη λευκοτοξικότητα αυτού του κλώνου (Brogan και συν. 1994). Η μετάλλαξη αυτή εκτιμάται ότι προέκυψε πριν 2.400 χρόνια, στη Μεσογειακή ακτή της Αφρικής, στη συνέχεια διασπάρθηκε στη δυτική Αφρική και αργότερα στην Αμερική παράλληλα με την μετακίνηση των πληθυσμών (Haubek και συν. 2007). Ο JP2 κλώνος του *A. actinomycetemcomitans* αποτελεί το μόνο βακτήριο το οποίο εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με ανάπτυξη χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης εντοπισμένης μορφής. Η

flora. Moreover, after the initial colonization the microbial species tend to persist in the oral cavity. As a result, subtle changes in the conditions of the environment of the gingival sulcus in subjects that are already colonized by periodontal pathogens during childhood may lead to aggressive periodontitis manifestation.

Microbiological studies in children have shown that the pattern of initial microbial colonization differs among different sites within the oral cavity (Cortelli et al. 2008). Colonization by species of the orange complex precedes colonization by the microbes of the red complex (Cortelli et al. 2012), whereas colonization rates by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and other periodontal pathogens of the red complex tend to increase with the advent of age (Yuan et al. 2001, Papaioannou et al. 2009). The pattern of microbial colonization also tends to differ in accordance with the ethnicity, the race and the socioeconomic status of the population sample (Hölttä et al. 1994, Paolantonio et al. 2000). From the above mentioned data comes out that despite a large proportion of the children is colonized by periodontal pathogens, in the end only a small fraction of the young population is affected by aggressive periodontitis, based on the current epidemiological data.

The most extensively studied microbe, as for its association with aggressive periodontitis, is undeniably *A. actinomycetemcomitans*. Six different serotypes of this microbe have been isolated, each of them having different degrees of virulence. The distinction among them can be made only with the application of molecular techniques (Socransky et al. 1999, Kaplan et al. 2001). Different serotypes also tend to be more prevalent among populations with different ethnicity and geographical location (Asikainen et al. 1991, Mombelli et al. 1999). Moreover, colonization by more than one serotypes and serotype switch with the advent of age have also been described (van der Reijden et al. 2008, Sakellari et al. 2011).

The JP2 clone of *A. actinomycetemcomitans* was firstly isolated by an 8-year-old boy that suffered from localized aggressive periodontitis (Tsai et al. 1984). A mutation at the leukotoxin's operon led to a significant increase of this clone's leukotoxicity (Brogan et al. 1994). It is estimated that this mutation took place 2.400 years ago at the Mediterranean coast of Africa and later the mutated clone was dispersed at western Africa and America concomitantly with the migration of the populations (Haubek et al. 2007). The JP2 clone

ισχυρότερη απόδειξη αυτής της συσχέτισης προέρχεται από την προοπτική μελέτη των Haubek και συν. οι οποίοι έδειξαν ότι άτομα θετικά για τον συγκεκριμένο κλώνο βρισκόνταν σε 18 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου, στο διάστημα παρακολούθησης των δύο ετών (Haubek και συν. 2008).

Ο JP2 κλώνος ωστόσο ενδημεί μόνο σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Ως εκ τούτου, η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων της νόσου παγκοσμίως δεν συσχετίζονται με αυτόν τον κλώνο. Άλλοι κλώνοι του *A. actinomycetemcomitans* πλην του JP2 έχει αναφερθεί ότι ανευρίσκονται επίσης συχνότερα σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης εντοπισμένης μορφής, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Elamin και συν. 2011). Αυτή η συσχέτιση είναι ωστόσο ασθενέστερη και δεν αποτελεί σταθερό εύρημα μεταξύ διαφόρων μελετών. Αντιθέτως, άλλα περιοδοντοπαθογόνα του κόκκινου και του πορτοκαλί συμπλέγματος φαίνεται να διαδραματίζουν πιο κεντρικό ρόλο τόσο στην έναρξη όσο και στην εξέλιξη της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης, σε σύγκριση με κλώνους του *A. actinomycetemcomitans* πλην του JP2 κλώνου (Albandar και συν. 1997). Επίσης, το μικροβιακό προφίλ ασθενών ιδιαίτερα με τη γενικευμένη μορφή της νόσου φαίνεται να παρουσιάζει πολύ μεγάλες ομοιότητες με το μικροβιακό προφίλ ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης (Faveri και συν. 2008). Τέλος, τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης των Mombelli και συν. αναφορικά με τα μικροβιολογικά δεδομένα μελετών σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας ή βραδείας εξέλιξης έδειξαν ότι δεν είναι δυνατή η διάκριση των διαφόρων μορφών περιοδοντικών νόσων με βάση το μικροβιολογικό προφίλ των ασθενών (Mombelli και συν. 2002).

## Άμυνα του ξενιστή

Η χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης είναι μία σύνθετη νοσολογική οντότητα όπου η παρουσία πολλαπλών παραγόντων είναι απαραίτητη για την εκδήλωση της νόσου. Παράγοντες που φαίνεται να έχουν πρωτεύοντα ρόλο στη αυξημένη ευπάθεια του ξενιστή και μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση της νόσου είναι, η αλληλεπίδραση βακτηρίων-ξενιστή, οι ελαττωματικοί ή ελλιπείς αμυντικοί μηχανισμοί, περιβαλλοντολογικοί παράγοντες και η γενετική προδιάθεση. Αν και η διαφορά στην ευπάθεια που υπάρχει μεταξύ των ατόμων είναι διαπιστωμένη, ωστόσο, τα αίτια για το διαφορετικό εύρος έκφρασης της νόσου καθώς και οι παθολογικές διαφορές ανάμεσα στη χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας και ταχείας εξέλιξης δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί.

Σε κάποιους ασθενείς η λοίμωξη που προκαλείται από συγκεκριμένα βακτήρια διεγείρει μια ανοσολογική απάντηση η οποία περιορίζεται σε αμυντικούς μηχανισμούς, στους οποίους εμπλέκονται μόνο κύτταρα της φυσικής ανοσίας, ενώ σε άλλους ενεργοποιούνται φλεγμονώδεις απαντήσεις και επίκτητη

of *A. actinomycetemcomitans* comprises the only microbe that is strongly associated with localized aggressive periodontitis. The strongest proof of this association derives from the prospective study conducted by Haubek et al., that showed that subjects positive for the JP2 clone were 18 times at greater risk for disease initiation during a two year long observation period (Haubek et al. 2008).

The JP2 clone however, colonizes only specific populations. As a result, the vast majority of the worldwide aggressive periodontitis cases are not associated with this clone. Localized aggressive periodontitis cases have also been shown to be more frequently positive for other *A. actinomycetemcomitans* non - JP2 clones when compared to healthy controls (Elamin et al. 2011). This association, however, is far weaker and does not comprise a solid outcome among different studies. Contrarily, other periodontal pathogens of the red and the orange complex seem to play a more determining role both in the initiation and the progression of aggressive periodontitis, when compared to *A. actinomycetemcomitans* non - JP2 clones (Albandar et al. 1997). Moreover, the microbial profile of patients with the generalized form of the disease seems to resemble greatly that of patients with chronic periodontitis (Faveri et al. 2008). Finally, the results of a systematic review of studies with microbiological data from chronic or aggressive periodontitis cases conducted by Mombelli et al. showed that it is impossible to distinguish between different forms of periodontal disease based on the microbiological profile of the patients (Mombelli et al. 2002).

## Host response

Nowadays it is clear that periodontal disease is a complex process and multiple factors are required in order for the disease to be present. In aggressive periodontitis, the factors that seem to play distinct roles in the susceptibility of the host and thus in the manifestation of disease are: bacteria–host interactions, deficiencies in host defenses, environmental factors and genetic predisposition. Variation in susceptibility to periodontitis is well recognized. However, the pathological basis of this range of disease expression is poorly understood and the differences between the pathology of chronic periodontitis vs. aggressive periodontitis have not been clearly identified.

In some individuals, and with some bacteria, an innate-only response will evolve, whilst others will need to invoke the inflammatory response and yet others will require the adaptive immune

τοι ανοσολογικοί μηχανισμοί μέσω της κυτταρικής ή χυμικής ανοσίας ή και των δύο, για να αντιμετωπίσουν τη βακτηριακή πρόκληση (Kulkarni & Kinane 2014). Ο ρόλος των κυττάρων της φυσικής ανοσίας είναι γενικά να ανιχνεύουν βακτήρια, να αναπτύσσουν αντιμικροβιακούς μηχανισμούς άμυνας και να διατηρούν την ομοιόσταση μεταξύ βακτηρίων -ξενιστή. Τα κύτταρα που έχουν συζητηθεί περισσότερο σχετικά με την εμπλοκή τους στην αιτιοπαθογένεια της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης είναι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (PMNs). Πρωτοποριακές μελέτες στις δεκαετίες 1970 και 1980 σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας και ταχείας εξέλιξης υποδείκνυαν ότι βλάβες στις λειτουργίες των PMNs ήταν υπεύθυνες για την ανεπαρκή άμυνα του ξενιστή (Cianciola και συν. 1977, Clark και συν. 1977, Genco και συν. 1980, Page και συν. 1984). Οι αρχικές μελέτες θεώρησαν ότι η προβληματική λειτουργία των PMNs οφειλόταν σε διαταραχή στη χημειοταξία ως απάντηση σε σήματα από βακτηριακά f-Met-Leu-Phe (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine) πεπτίδια. Η μειωμένη χημειοταξία στη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης φάνηκε να σχετίζεται με ελαττωματικούς υποδοχείς σε χημειοτακτικούς διεγερτικούς παράγοντες που αφορούσαν α) τον μειωμένο αριθμό υποδοχέων στη κυτταρική μεμβράνη των PMNs, β) την εγγενή ή επίκτητη βλάβη στην μεμβράνη του υποδοχέα f-Met-Leu-Phe ή συνυποδοχέων του, όπως της γλυκοπρωτεΐνης GP110 ή του ενζύμου CD38 που ενισχύουν τη χημειοτακτική απάντηση ή γ) σε συνδυασμό των παραπάνω (Van Dyke και συν. 1990). Σε μελέτες που συνέκριναν τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα τόσο ταχείας όσο και βραδείας εξέλιξης βρέθηκε ότι μόνο οι ασθενείς με την επιθετική μορφή της νόσου εμφάνιζαν μειωμένη χημειοταξία ενώ οι ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης επιδείκνυαν φυσιολογική ή αυξημένη χημειοτακτική απάντηση (Altman και συν. 1985, Takahashi και συν. 2001). Εκτός από τη δυσλειτουργική χημειοταξία έχει περιγραφεί και μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα συνοδευόμενη από εξασθενημένους μηχανισμούς ενδοκυττάριας θανάτωσης βακτηρίων σε ασθενείς με εντοπισμένη και γενικευμένη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης, σε σχέση με ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης (Kimura και συν. 1992). Ωστόσο, ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι αυτές οι μειωμένες λειτουργίες παρέμειναν και μετά την περιοδοντική θεραπεία, υποδηλώνοντας ότι οι βλάβες έχουν εγγενή χαρακτήρα.

Μεταγενέστερα όμως εισήχθη η έννοια του υπερενεργού «hyperactive» ουδετερόφιλου, η οποία οδήγησε στη πεποίθηση ότι ο υπερενεργός αυτός φλεγμονώδης φαινότυπος των PMNs διαδραμάτιζε σημαντικό ρόλο στη εκδήλωση και εξέλιξη της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης (Gustafsson και συν. 1997, Matthews και συν. 2007). Ο φαινότυπος αυτός εκδηλώνεται με αυξημένη προσκόλληση των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρρηνων, απελευθέρωση καταστροφικών ενζύμων όπως η βήτα-γλυκουρονιδάση(;) και η μυελοπεροξειδάση και

response (cell mediated or humoral, or both) to reduce or remove the microbial challenge (Kulkarni & Kinane 2014). A large body of literature in the 1970s and 1980s supported the concept of predisposition to aggressive periodontitis as a result of a polymorphonuclear neutrophil chemotactic defect (Cianciola et al. 1977, Clark et al. 1977, Genco et al. 1980, Page et al. 1984). Pioneering work on neutrophil functions and periodontal diseases in general and aggressive periodontitis in particular, indicated an impairment of neutrophil functions responsible for host protection. The earliest studies that investigated the impairment of neutrophil function centered on impaired chemotaxis in response to signals from bacterially derived f-Met-Leu-Phe peptides. The chemotaxis defect may involve faulty surface receptors for chemotactic stimulants. This could be due to (i) a reduction in the number of receptors on the neutrophil cell membrane, (ii) an inherent or acquired defect in the f-Met-Leu-Phe membrane receptor itself and / or coreceptors for the f-Met-Leu-Phe receptor such as GP110 (glycoprotein 110) or CD38 that facilitate and enhance the chemotactic response or (iii) a combination of both (vanDyke et al. 1990). In studies that compared neutrophil chemotaxis in chronic and aggressive periodontitis patients, the patients in the chronic periodontitis group exhibited either a normal or elevated chemotaxis response (Altman et al. 1985, Takahashi et al. 2001). In addition to impaired chemotaxis, some early studies demonstrated impaired phagocytosis and killing in patients with localized or generalized aggressive periodontitis compared to individuals with chronic periodontitis (Kimura et al. 1992). This reduced function did not alter after treatment, implying an inherent defect that was not affected by changes resulting from periodontal treatment. However, subsequently, the concept of a “hyperactive” neutrophil began to emerge (Gustafsson et al. 1997, Matthews et al. 2007), leading to a new perspective on the role of neutrophils in aggressive periodontitis. This new aspect emphasized the destructive role of inflammation in general, and neutrophil-mediated tissue damage and bone resorption in particular, in the pathogenesis of aggressive periodontal diseases. The hyperactivity of PMNs involved increased neutrophil adhesion, enzyme release such as beta-glucuronidase and myeloperoxidase and an elevated oxidative burst (Albandar et al. 1998, Kantarci et al. 2005, Kaner et al. 2006).



την αυξημένη οξειδωτική έκρηξη (Albandar και συν. 1998, Kantarci και συν. 2005, Kaner και συν. 2006). Οι διαδικασίες αυτές φαίνεται πως οδηγούν σε αυξημένη καταστροφή περιοδοντικών ιστών και εκτεταμένη οστική απορρόφηση στην χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης.

Σχετικά πρόσφατα ανακαλύφθηκε ένας νέος αμυντικός μηχανισμός των ουδετεροφίλων, οι εξωκυττάρια παγίδες των ουδετεροφίλων (Neutrophil Extracellular Traps – NETs), ο ρόλος των οποίων είναι η εξωκυττάρια καταστροφή παθογόνων βακτηρίων (Brinkmann και συν. 2004). Παρότι οι NETs αντιπροσωπεύουν ένα μηχανισμό άμυνας, μπορεί να προκαλέσουν και βλάβες στους περιοδοντικούς ιστούς καθώς, οι πρωτεΐνες και τα ένζυμα που δεσμεύουν έχουν την ικανότητα να προκαλούν καταστροφή των περιοδοντικών ιστών και να προάγουν περαιτέρω τη φλεγμονή (Kaplan και συν. 2012). Η παρουσία των NETs έχει βρεθεί αυξημένη σε περιοδοντικούς θυλάκους ωστόσο, ο ακριβής ρόλος που μπορεί να έχουν στην αιτιοπαθογένεια της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης παραμένει αδιευκρίνιστος (Cooper και συν. 2013).

Μειωμένος φαίνεται να είναι ο αριθμός των μακροφάγων σε αντίθεση με τα T-λεμφοκύτταρα που παρουσιάζονται αυξημένα στη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης (Dewhirst και συν. 2010). Παρότι τα υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι εμπειριστικά, φαίνεται ότι τα T-λεμφοκύτταρα, μέσω της απελευθέρωσης μεγάλης ποσότητας κυτοκινών, πιθανώς να έχουν ρόλο στο καθορισμό της ευπάθειας του ατόμου να εκδηλώσει προχωρημένες και επιθετικές μορφές περιοδοντικής νόσου (Kulkarni & Kinane 2014). Η ευπάθεια του ατόμου θεωρείται βέβαια ότι επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες και εξαιρετική σημασία φαίνεται να έχει η γενετική προδιάθεση.

## Γενετικοί παράγοντες

Είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι, γενετικοί παράγοντες ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση και συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί γονιδίων καθιστούν το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπαρκές στη αντιμετώπιση μικροβιακών εισβολέων (Alper και συν. 2008). Οι γενετικοί παράγοντες ίσως να διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης απ' ό,τι στη βραδείας (Stabholz και συν. 2010). Πιστεύεται ότι μείζονες πτυχές της φυσικής ανοσίας είναι γενετικά προκαθορισμένες (Yang και συν. 2009) και αρκετοί πολυμορφισμοί έχουν μελετηθεί, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν ακόμα σαφή συμπεράσματα για το ποιοι συνδράμουν ουσιαστικά στην ευπάθεια του ατόμου ώστε να εμφανίσει τη νόσο. Το ανθρώπινο γονίδιο FPR1 που κωδικοποιεί τον υποδοχέα f-Met-Leu-Phe εξετάστηκε σε ομάδες Αφρο-Αμερικανών ασθενών με εντοπισμένη και γενικευμένη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης (Gwinn και συν. 1999, Maney και συν. 2009). Φάνηκε ότι ορισμένοι απλοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNP) στα νουκλεοτίδια (329T>C, 378C>G) αυτού του γονιδίου ίσως να παίζουν κάποιο ρόλο στη μειωμένη χημειοταξία των ουδετεροφίλων πολυμορφοπύρηνων, κάτι που όμως

In 2004, a novel neutrophil-mediated defense mechanism, termed neutrophil extracellular traps (NETs), was reported (Brinkmann et al. 2004). The putative role of NETs is containing and destroying pathogenic microorganisms. NETs represent a host defence mechanism, but may also cause host tissue injury, as NET-bound proteins and enzymes have the ability to damage tissues and to further enhance inflammation (Kaplan et al. 2012). NETs are known to arise in periodontal pockets, although their specific role in aggressive periodontitis remains unknown (Cooper et al. 2013).

Increased numbers of T-cells and decreased numbers of macrophages have been found in aggressive periodontitis compared with chronic periodontitis (Dewhirst et al. 2010). It is hypothesized that, since T-cells are involved in the excessive release of cytokines, this may determine an individual's susceptibility to advanced and possibly aggressive forms of periodontal diseases (Kulkarni & Kinane 2014). Of course, as already mentioned, patient susceptibility is influenced by many factors, and genetic predisposition seems to be of great importance.

## Genetic Factors

It is now established that genetic factors regulate the innate immune system and that certain genetic polymorphisms may render the immune system defective and incapable of successfully averting assaults by infecting microorganisms (Alper et al. 2008). Genetic factors may play a more significant role in the pathogenesis of aggressive periodontitis than in chronic periodontitis (Stabholz et al. 2010). It is believed that major aspects of the innate immunity are genetically predetermined (Yang et al. 2009). Several polymorphisms have been studied, but it is still unclear if, and to what extent they contribute to patients' susceptibility to aggressive periodontitis. The human FPR1 gene encoding the f-Met-Leu-Phe receptor has been studied in groups of African-American patients with localized and generalized chronic progressive periodontitis (Gwinn et al. 1999, Maney et al. 2009). It appears that some single nucleotide polymorphisms (SNP) in this gene (nucleotide (329T>C, 378C>G) might play a role in the decreased chemotaxis of PMNs in aggressive periodontitis. However, these findings were questioned by other researchers (Zhang et al. 2003) who studied patients with different ethnic backgrounds. Other polymorphisms that have been investigated and appear to affect the

αμφισβητείται από άλλους ερευνητές (Zhang και συν. 2003) οι οποίοι μελέτησαν ασθενείς διαφορετικών εθνικοτήτων. Άλλοι πολυμορφισμοί που έχουν μελετηθεί και φαίνεται να επηρεάζουν την λειτουργία των PMNs στην χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης είναι ο C242T πολυμορφισμός του CYBA γονιδίου που έχει συσχετιστεί με αυξημένη οξειδωτική έκρηξη ως απάντηση στον *A.actinomycetemcomitans* (Nibali και συν. 2010) και ο πολυμορφισμός του γονιδίου FcαRI στο νουκλεοτίδιο 324 που συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου λόγω μειωμένης φαγοκυττάρωσης (Kaneko και συν. 2003). Σκοπός μιας συστηματικής ανασκόπησης, στην οποία συμπεριλήφθησαν 17 μελέτες, ήταν να εξεταστεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ τριών πολυμορφισμών στον υποδοχέα Fcγ (Fcγ RIIA H131R, Fcγ RIIIA F158V, Fcγ RIIIB NA1/NA2) και της ευπάθειας για χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας και βραδείας εξέλιξης (Dimou και συν. 2010). Μόνο ο πολυμορφισμός στον υποδοχέα Fcγ RIIIB NA1/NA2 συσχετίστηκε και με τις δύο νόσους. Αρκετές είναι και οι μελέτες που διερευνούν πολυμορφισμούς σε γονίδια κυτοκινών, εν τούτοις τα ευρήματα παραμένουν μέχρι στιγμής ασαφή. Ο μοναδικός πολυμορφισμός κυτοκινών που έχει βρεθεί επανειλημμένως ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης είναι στο γονίδιο της IL-6 και οι πολυμορφισμοί στα αλληλόμορφα γονίδια IL-6 -174 G και IL-6-572 C/G (Shao και συν. 2009). Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον συγκεντρώνεται τελευταία γύρω από την ιντερλευκίνη IL-17 και υπάρχουν κάποιες αρχικές ενδείξεις ότι πιθανώς να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης (Schenkein και συν. 2010), ωστόσο, μέχρι στιγμής τα στοιχεία παραμένουν ελλιπή. Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν την επιρροή γενετικών παραγόντων για την εκδήλωση περιοδοντικών νοσημάτων εξετάζουν έναν απλότυπο. Ωστόσο, φαίνεται πως η αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων (επίσταση) επηρεάζει την ευπάθεια του ατόμου. Οι μελέτες που εξετάζουν τη συνύπαρξη πολλαπλών πολυμορφισμών στη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης είναι μέχρι στιγμής λιγιστές και σε συγκεκριμένους πληθυσμούς (Scapoli και συν. 2011). Οι φαινότυποι της νόσου φαίνεται να επηρεάζονται και από περιβαλλοντολογικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα και από την μικροβιακή χλωρίδα (Nibali και συν. 2007, 2008).

### Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες

Οι αρνητικές συνέπειες που έχει το κάπνισμα στους περιοδοντικούς ιστούς είναι γνωστές εδώ και αρκετές δεκαετίες. Παρότι υπάρχει πληθώρα μελετών, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι στις περισσότερες εξ' αυτών δε γίνεται διαχωρισμός μεταξύ χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας και βραδείας εξέλιξης. Υπάρχουν όμως αποδείξεις ότι το κάπνισμα στους ασθενείς με γενικευμένη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια περιοδοντικών ιστών (Schenkein και συν.1995) και ότι οι καπνιστές εμφανίζουν μικρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία (Darby και συν. 2005). Άλλοι πε-

function of PMNs in aggressive periodontitis are the C242T polymorphism of the CYBA gene associated with increased oxidative burst in response to *A.actinomycetemcomitans* (Nibali et al., 2010) and FcαRI gene polymorphism at nucleotide position 324 due to decreased phagocytosis (Kaneko et al. 2003). A systematic review of 17 studies investigated the association of three Fcγ receptor polymorphisms (FcγRIIA H131R, FcγRIIIA F158V and FcγRIIIB NA1/NA2) with susceptibility to aggressive periodontitis (Dimou et al. 2010). The study concluded that only the FcγRIIIB NA1/NA2 polymorphism was associated with aggressive as well as with chronic periodontitis. Several studies have been investigating polymorphisms in cytokine genes however; the findings remain so far unclear. The only cytokine polymorphism that has been repeatedly found to increase the risk of developing aggressive periodontitis is the polymorphisms in IL-6 -174 G and IL-6-572 C / G alleles (Shao et al. 2009). Lately, there is plenty of research on IL-17 interleukin, and some initial indications implies that this interleukin may play an important role in the etiopathogenesis of aggressive periodontitis (Schenkein et al., 2010), but so far the evidence remains inconsistent.

Most studies of the genetic associations of periodontal disease are examining one haplotype. However, it seems that the gene-gene interaction (epistasis) affects the susceptibility of the individual. Studies examining the coexistence of multiple polymorphisms in aggressive periodontitis are few and only in certain populations (Scapoli et al. 2011). Also, the phenotypes of the disease seem to be affected by environmental factors such as smoking and the microbial flora (Nibali et al., 2007, 2008).

### Environmental factors

The negative effects of smoking on periodontal tissues have been known for several decades. Although there are plenty of studies, it is important to emphasize that most of them do not differentiate between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. There is however evidence that smoking in patients with generalized aggressive periodontitis leads to a greater loss of periodontal tissues (Schenkein et al.1995) and that smokers have a lower response to treatment compared to non-smokers

ριβαλλοντολογικοί παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με τη συχνότερη εμφάνιση της νόσου είναι η κακή στοματική υγιεινή (Susin & Albandar 2005) και το άγχος (Monteiro da Silva και συν. 1996).

## Θεραπεία της νόσου

Η αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης αποτελεί σημαντική πρόκληση για τον θεράποντα. Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, ωστόσο, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της περιοδοντικής θεραπείας τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και σε βάθος χρόνου φαίνονται μάλλον ενθαρρυντικά.

Οι μελέτες που αφορούν στην ανταπόκριση ασθενών με την εντοπισμένη μορφή της νόσου, στη φάση ελέγχου φλεγμονής, είναι συνολικά λίγες, έχουν συμπεριλάβει μικρό δείγμα ασθενών και έχουν γενικά μικρούς χρόνους παρακολούθησης (Slots & Rosling 1983, Asikainen και συν. 1990, Gunsolley και συν. 1995). Από τα αποτελέσματα αυτών των μελετών φαίνεται ότι η ανταπόκριση των ασθενών είναι συνολικά μη προβλέψιμη. Αυτό και σε συνδυασμό με το γεγονός ότι πρόκειται για νέους σε ηλικία ασθενείς, με νόσο με ταχύ ρυθμό εξέλιξης, οι οποίοι εμφανίζουν συχνά ιδιαίτερο μικροβιολογικό προφίλ, οδήγησε στο να εισαχθεί στην κλινική πράξη η συμπληρωματική χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων, συστηματικά. Η συμπληρωματική χορήγηση αντιβιοτικών όπως η τετρακυκλίνη, η μετρονιδαζόλη και ο συνδυασμός αμοξυκιλλίνης και μετρονιδαζόλης φάνηκε να οδηγεί σε σημαντικό επιπρόσθετο όφελος στη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων σε αυτούς τους ασθενείς (Saxen & Asikainen 1993, Tinoco και συν. 1998).

Αναφορικά με την ανταπόκριση ασθενών με τη γενικευμένη μορφή της νόσου, στη φάση ελέγχου φλεγμονής, τα αναφερόμενα αποτελέσματα διαφόρων μελετών εμφανίζουν σημαντικές αποκλίσεις (Teughels και συν. 2014). Μεγάλα είναι και τα αναφερόμενα ποσοστά των μη ανταποκρινόμενων στην θεραπεία (Hughes και συν. 2006), ενώ η βελτίωση των κλινικών παραμέτρων έχει αναφερθεί επίσης ότι είναι μικρότερη συγκριτικά με ασθενείς που πάσχουν από χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης (Mongardini και συν. 1999, Scharf και συν. 2014).

Οι van Winkelhoff και συν. ήταν οι πρώτοι που εισήγαγαν στην κλινική πράξη την χορήγηση διπλού αντιβιοτικού σχήματος, που συνίσταται σε συνδυασμό αμοξυκιλλίνης και μετρονιδαζόλης, για την αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης γενικευμένης μορφής. Το διπλό αυτό αντιβιοτικό σχήμα οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των μικροβιολογικών παραμέτρων στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (van Winkelhoff και συν. 1989).

Παράλληλα με τη συμπληρωματική συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων άρχισαν να δοκιμάζονται στην κλινική πράξη και εναλλακτικά πρωτόκολλα της φάσης ελέγχου φλεγμονής. Οι Mongardini και συν. έδειξαν ότι η εφαρμογή του πρωτόκολλου της συνολικής απομάκρυνσης του μικροβιακού

(Darby et al., 2005). Other environmental factors that appear to be related to a higher prevalence of the disease are poor oral hygiene (Susin & Albandar 2005) and stress (Monteiro da Silva et al. 1996).

## Treatment of aggressive periodontitis

Treatment of aggressive periodontitis cases always constitutes a challenging task for the clinician. Existing literature data in relation to treatment effectiveness, however, both in the short and the long term appear to be encouraging.

Studies on aggressive periodontitis cases' response to inflammation control phase have overall included small sample sizes and are of limited duration (Slots & Rosling 1983, Asikainen et al. 1990, Gunsolley et al. 1995). The results of these studies show that such patients tend to respond to treatment non predictably. This, combined with the fact that these patients are also young in age with a rapidly progressing disease and often tend to have a special microbial profile led to the introduction of systemic antimicrobials' administration in clinical practice as adjuncts to scaling and root planing. Indeed, the adjunctive use of antibiotics such as tetracycline, metronidazole and the combination of metronidazole and amoxicillin seem to lead to significantly greater improvement of the clinical parameters in such patients (Saxen & Asikainen 1993, Tinoco et al. 1998).

With respect to the response of generalized aggressive periodontitis cases to inflammation control phase, the results among different studies tend to vary significantly (Teughels et al. 2014). Increased frequency of non responding cases (Hughes et al. 2006) and limited treatment response when compared to chronic periodontitis cases have also been reported (Mongardini et al. 1999, Scharf et al. 2014).

Van Winkelhoff et al. were the first ones to introduce in clinical practice the administration of double antibiotic regimen, which consists of amoxicillin plus metronidazole, for the treatment of generalized aggressive periodontitis. This regimen led to significant improvement of the microbiological parameters in the vast majority of the cases (van Winkelhoff et al. 1989).

Together with the combined use of antibiotics, the researchers also started to test different treatment protocols of scaling and non surgical treatment. In this context, Mongardini et al. showed that the application of the full-mouth disinfection

φορτίου σε συνδυασμό με παρατεταμένη χρήση χλωρεξιδίνης οδήγησε σε μεγαλύτερη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων σε σύγκριση με τη διεξαγωγή των ριζικών αποξέσεων ανά τεταρτημόριο και χωρίς τη συμπληρωματική χρήση χλωρεξιδίνης (Mongardini και συν 1999). Στη συνέχεια, οι Aimetti και συν. έδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση διπλού αντιβιοτικού σχήματος βελτίωσε ακόμα περισσότερο τις κλινικές παραμέτρους (Aimetti και συν. 2012). Στο ίδιο συμπέρασμα οδηγήθηκαν και οι Guerrero και συν., οι οποίοι σε μελέτη κατά την οποία στην φάση ελέγχου φλεγμονής δεν εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο της συνολικής απομάκρυνσης του μικροβιακού φορτίου. Αντίθετα, οι ριζικές αποξέσεις πραγματοποιήθηκαν σε δύο συνεχείς συνεδρίες και στη συνέχεια ακολούθησε χρήση στοματοπλύματος χλωρεξιδίνης δύο φορές την ημέρα για συνολική διάρκεια δύο εβδομάδων (Guerrero και συν. 2005).

Αναφορικά με τον ιδεώδη χρόνο για τη συστηματική χορήγηση αντιβίωσης, τα δεδομένα των μελετών δείχνουν ότι είναι προτιμότερο η αντιβίωση να χορηγείται κατά την αρχική θεραπεία σε σύγκριση με τις επαναληπτικές ριζικές αποξέσεις (Griffiths και συν. 2011). Επίσης, η συμμόρφωση του ασθενή με το δοσολογικό σχήμα φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά το βαθμό της επιπρόσθετης βελτίωσης των κλινικών παραμέτρων μετά από τη χορήγηση του αντιμικροβιακού παράγοντα (Guerrero και συν. 2005). Πρόσφατα άρχισε να μελετάται στην κλινική πράξη η αποτελεσματικότητα αντιβιοτικών με απλούστερα δοσολογικά σχήματα, όπως η αζιθρομυκίνη και η μοξιφλοσασίνη, με στόχο να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες και να βελτιωθεί έτσι η συμμόρφωση των ασθενών, αλλά τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα παραμένουν ελλιπή (Haas και συν. 2008, Ardila και συν. 2015).

Για την αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης γενικευμένης μορφής έχουν προταθεί επίσης διάφορα ενισχυμένα πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν επανάληψη των ριζικών αποξέσεων σε άλλοτε άλλα χρονικά διαστήματα (Sigusch και συν. 2001, Varela και συν. 2011). Τα πρωτόκολλα αυτά δεν φαίνεται να οδηγούν, ωστόσο, σε σημαντική επιπρόσθετη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων. Τέλος, η συμπληρωματική χορήγηση συστηματικά αντιμικροβιακών παραγόντων φαίνεται να οδηγεί σε σημαντικά μεγαλύτερα οφέλη σε σύγκριση με τη συμπληρωματική εφαρμογή φωτοδυναμικής θεραπείας (Arweiler και συν. 2014) ή τοπικών αντιμικροβιακών παραγόντων (Kaner και συν. 2007) κατά τη φάση ελέγχου φλεγμονής.

Η διάγνωση της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης γίνεται πολλές φορές σε προχωρημένο στάδιο της νόσου με πολλά δόντια να παρουσιάζουν αμφίβολη πρόγνωση. Έτσι, μετά τη φάση ελέγχου της φλεγμονής παραμένουν συχνά υπολειμματικοί θύλακοι οι οποίοι χρήζουν περαιτέρω θεραπευτικές ενέργειες. Η χειρουργική του περιοδοντίου δίνει τη δυνατότητα στον κλινικό να έχει καλύτερη πρόσβαση στις ριζικές επιφάνειες και στο σημείο συμβολής των ριζών. Επίσης, ενδοστικές βλάβες μπορούν να αντιμετωπιστούν είτε με αφαιρετι-

protocol combined with prolonged use of chlorhexidine led to significantly greater improvement of the clinical parameters when compared to the traditional quadrant-wise scaling and root planing without the adjunctive use of chlorhexidine (Mongardini et al 1999). More recently, Aimetti et al. showed that the adjunctive administration of double antibiotic regimen further improved the clinical parameters (Aimetti et al. 2012). The same conclusion was also reached by Guerrero et al.. In this study however, the researchers did not apply the full mouth disinfection protocol. Scaling and root planing was carried out in two consecutive appointments and chlorhexidine rinse for use twice daily was prescribed for two weeks instead (Guerrero et al. 2005).

As for the best timing for the administration of antibiotics, current data show that it should better be prescribed during the initial treatment when compared to repeated scaling and root planing (Griffiths et al. 2011). Moreover, patients' compliance to the antibiotic regimen seems to affect significantly the extent of the additive effect on the clinical parameters after the administration of antibiotics (Guerrero et al. 2005). Recently, researchers started to study the effect of antimicrobial agents with simpler dosing schemes, such as azithromycin and mixifloxacin. This aims at reducing the adverse effects and thus improving patients' compliance. However, literature data on this topic remains limited (Haas et al. 2008, Ardila et al. 2015).

Various enhanced treatment protocols have also been suggested for patients with generalized aggressive periodontitis. These include repeated scaling and root planing at different time intervals (Sigusch et al. 2001, Varela et al. 2011). However, such protocols do not seem to lead to significantly greater improvement of the clinical parameters. Lastly, the adjunctive administration of systemic antibiotics once again leads to greater treatment outcomes, when compared to adjunctive application of photodynamic treatment (Arweiler et al. 2014) or the adjunctive application of locally active antimicrobial agents (Kaner et al. 2007) during inflammation control phase.

The diagnosis of aggressive periodontitis is often made at advanced stage of the disease which means that many teeth might be severely compromised. Thus, after the cause-related phase, residual pockets remain and further treatment is required. Periodontal surgery allows the clinician to have better access to root surfaces and furcation areas.

κές ή αναπλαστικές τεχνικές. Αν και οι μελέτες που αφορούν τη χειρουργική θεραπεία συγκεκριμένα σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης είναι λιγιστές, φαίνεται ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά, εφόσον ελεγχθούν γνωστοί παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, και ο ασθενής ανταποκρίνεται στο σύστημα επανάκλησης. Χειρουργικές τεχνικές όπως η ανοιχτή ριζική απόξεση και ο τροποποιημένος κρημνός Widman φαίνεται να έχουν καλά αποτελέσματα, επιτυγχάνοντας μια μέση μείωση στο βάθος του θυλάκου έως και 3,6 χιλ. και κέρδος πρόσφυσης 2-3 χιλ. Οι κλινικές παράμετροι φαίνεται να μένουν σταθερές στη 5ετία σε ασθενείς που ήταν ενταγμένοι σε σύστημα επανάκλησης (Lindhe & Liljenberg 1984, Buchmann και συν. 2002). Αν και οι αναπλαστικές τεχνικές εφαρμόζονται αρκετά συχνά στη κλινική πράξη καθώς η παρουσία ενδοστικών βλαβών είναι συνήθης στους ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι περιορισμένα, στην πλειοψηφία τους αναφορές περιστατικών, ενώ οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες είναι ακόμα λιγότερες (Queiroz και συν. 2013, Rakmanee και συν. 2016). Έχουν μελετηθεί διάφορα είδη οστικών μοσχευμάτων, η κατευθυνόμενη ιστική ανάπτυξη, βιολογικοί παράγοντες και συνδυασμοί αυτών, χωρίς να φαίνεται ότι κάποιο αναπλαστικό υλικό υπερτερεί έναντι των άλλων (Mengel και συν. 2003, Queiroz και συν. 2013, Artzi και συν. 2015, Rakmanee και συν. 2016). Βέβαια, στο σύνολο τους οι αναπλαστικές τεχνικές στους ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης, φαίνεται να αποτελούν ασφαλείς τεχνικές που οδηγούν στην βελτίωση των κλινικών παραγόντων.

Όταν ολοκληρωθούν όλες οι απαραίτητες θεραπευτικές ενέργειες και παρατηρείται σταθερότητα και υγεία στους περιοδοντικούς ιστούς, πρέπει ο ασθενής να ενταχθεί σε πρόγραμμα επανάκλησης για υποστηρικτική περιοδοντική θεραπεία ώστε να διατηρηθεί κατά το δυνατό το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ένας από τους κύριους σκοπούς της υποστηρικτικής περιοδοντικής θεραπείας πρέπει να είναι η άρση παραγόντων κινδύνου που φαίνεται πως μπορεί να οδηγήσουν σε υποτροπή της νόσου όπως το κάπνισμα, η ανεπαρκής στοματική υγιεινή και η μη ανταπόκριση στο σύστημα επανάκλησης (Bäumer και συν. 2011a). Σε αναδρομική μελέτη με χρόνο παρακολούθησης 10 έτη φάνηκε ότι η απώλεια των δοντιών κατά τη υποστηρικτική περιοδοντική θεραπεία ήταν 0,13 δόντια το χρόνο, με τους γομφίους να εμφανίζουν το υψηλότερο κίνδυνο απώλειας (Bäumer και συν. 2011b). Η επιβίωση των δοντιών κατά την υποστηρικτική περιοδοντική θεραπεία παρουσιάζει παρόμοια εικόνα τόσο στην χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας όσο και στη βραδείας εξέλιξης, όπως φάνηκε σε αναδρομική μελέτη με 15-ετη παρακολούθηση των ασθενών (Graetz και συν. 2011). Η επιβίωση των δοντιών στους ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης ήταν εντυπωσιακή. Το 88,2% των δοντιών που είχαν κριθεί με αμφίβολη πρόγνωση και το 59,5% των δοντιών με κακή πρόγνωση παρέμειναν στο φραγμό μετά το πέρας των 15 χρόνων. Βέβαια οι ασθενείς αυτοί ήταν ενταγ-

Intrabony defects can also be addressed either by osseous recountouring or regenerative techniques. Although studies investigating surgical treatment specifically in patients with aggressive periodontitis are scarce, it appears that the therapeutic results are often satisfactory if, known risk factors, such as smoking, can be controlled and the patient is compliant with a regular maintenance program. Surgical techniques such as open flap debridement and modified Widman flap appear to have good results, achieving a mean probing pocket depth reduction of 3.6 mm and a significant 2-3 mm gain in clinical attachment. Clinical parameters appeared to be stable at 5 years after treatment when the patients were enrolled in a supportive periodontal therapy program (Lindhe & Liljenberg 1984, Buchmann et al. 2002). Although the regenerative techniques are applied quite often in everyday clinical practice as the presence of intrabony lesions is common in patients with aggressive periodontitis, scientific evidence is limited and the majority of the studies are case reports. Different types of bone grafts, guided tissue regeneration, biological modifiers and combinations thereof have been studied, and no biomaterial were found to be superior compared to others (Mengel et al. 2003, Queiroz et al., Artzi et al. 2015, Rakmanee et al. 2016). In conclusion, regenerative periodontal treatment in patients with aggressive periodontitis appears to be a safe treatment modality that leads to improved clinical parameters.

Once treatment has resulted in a stable and healthy periodontium, the patient should enter a maintenance program in order to ensure that periodontal health is maintained. One of the main purposes of supportive periodontal treatment should be to eliminate factors that may lead to a recurrence of the disease such as smoking, poor oral hygiene and irregular supportive periodontal therapy (Bäumer et al. 2011a). In a retrospective study with 10-years of follow-up, tooth loss during supportive periodontal treatment was found to be 0.13 teeth per year, with molars exhibiting the highest risk of loss (Bäumer et al., 2011b). The survival rates of teeth during supportive periodontal therapy seem to be similar in both chronic and aggressive periodontitis as it was shown in a retrospective study with 15-years of follow-up (Graetz et al. 2011). Tooth survival rates in the aggressive periodontitis patient group was impressive, since 88.2% of the teeth judged with questionable prognosis and 59.5% of the teeth with a poor prognosis were maintained during the 15 years of regular supportive periodontal treat-

μένοι σε τακτικό σύστημα επανακλήσεων σε Πανεπιστημιακή κλινική. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη με χρόνο παρακολούθησης τα 7 χρόνια (Dopico και συν. 2016). Στη μελέτη αυτή η απώλεια των δοντιών κατά την υποστηρικτική θεραπεία ήταν σαφώς υψηλότερη σε σχέση με τις προαναφερθείσες και έφτανε τα 0,27 δόντια το χρόνο. Όμως, μόνο το 24% ήταν πλήρως συμμορφωμένοι στο πρόγραμμα της υποστηρικτικής περιοδοντικής θεραπείας το οποίο εφαρμόζοταν από γενικούς οδοντίατρους. Φάνηκε επίσης ότι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική του περιοδοντίου έχασαν λιγότερα δόντια, ενώ οι υπολειμματικοί θύλακοι σχετίζονταν σημαντικά με την απώλεια των δοντιών (OR=4,39 για βάθη θυλάκων 5-6 χιλ. και OR=11,69 για βάθη θυλάκων >6χιλ.). Τέλος, σημαντικό ήταν και το εύρημα ότι το 45% των ασθενών με εντοπισμένη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης μετέπεσαν στη γενικευμένη μορφή της νόσου.

Η υποστηρικτική περιοδοντική θεραπεία είναι μια δια βίου διαδικασία, όμως μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για το πόσο συχνά πρέπει να γίνονται οι επανακλήσεις. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι η επανάκληση ανά 3-4 μήνες είναι ένα ικανό διάστημα για να αποτραπεί η εξέλιξη της νόσου, ενώ άλλα πρωτόκολλα είναι πιο αυστηρά έχοντας τον ασθενή υπό στενή παρακολούθηση με μηνιαίους ελέγχους τους πρώτους 6 μήνες και ανά 2-μηνο για τους υπόλοιπους 6 μήνες του πρώτου χρόνου (Deas & Mealey 2010). Μετά, εφόσον ο ασθενής έχει μια σταθερή και ικανοποιητική εικόνα το χρονικό διάστημα μεταξύ των επανακλήσεων μπορεί να γίνει ανά 3μηνο.

## Συζήτηση

Παρατηρώντας προσεκτικά τα ισχύοντα διαγνωστικά κριτήρια της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης (Armitage 1999) γίνεται ευκόλως αντιληπτό ότι η διάγνωση της νόσου γίνεται κατά βάση με γνώμονα τα κλινικά χαρακτηριστικά. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι παρότι είναι πλέον γνωστό ότι η εμφάνιση περιοδοντικής νόσου είναι αποτέλεσμα σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ του βακτηριακού παράγοντα και της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή, βασικές πτυχές της αιτιοπαθογένειας της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης παραμένουν έως και σήμερα αδιευκρίνιστες. Απώτερος στόχος παραμένει η διαλεύκανση των άγνωστων αυτών πτυχών και στη συνέχεια η ανάπτυξη ενός νέου συστήματος ταξινόμησης που θα βασίζεται στην αιτιολογία της. Ως εκ τούτου, σκοπός του εκάστοτε συστήματος ταξινόμησης θα πρέπει να είναι η παροχή ενιαίων και ξεκάθαρων διαγνωστικών κριτηρίων που να επιτρέπουν τον προσεκτικό σχεδιασμό μελετών χωρίς να υπάρχουν αλληλεπικαλύψεις μεταξύ των διαφορετικών ομάδων νόσων. Οι μελέτες αυτές με τη σειρά θα διαλευκάνουν τους άγνωστους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια των περιοδοντικών νόσων, ώστε να κατακτήσουμε τον τελικό στόχο που είναι η διάγνωση των διαφόρων μορφών νόσων με βάση την αιτιολογία τους και όχι με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά τους.

ment at a dental school department. A recent retrospective study with a follow-up period of 7 years presented significantly higher rates of tooth loss, reaching 0.27 teeth per year (Dopico et al., 2016). However, only 24% were fully compliant with the supportive periodontal treatment program that was applied by general dentists. Lower annual tooth loss rates were associated with surgical treatment, while residual pockets were significantly associated with tooth loss (OR = 4.39 for pocket depths of 5-6 mm and OR = 11.68 for pocket depths > 6mm). Finally, it was found that 45% of patients with localized aggressive periodontitis evolved to a generalized disease pattern.

Supportive periodontal treatment is a lifelong requirement, but the frequency of recall visits is unclear with no specific guidelines. Some studies report that recall visits every 3-4 months is sufficient to prevent the progression of the disease, while other protocols are more strict having the patient closely monitored with monthly controls during the first 6 months of maintenance and then bimonthly for another 6 months (Deas & Mealey 2010). If the patient is stable during the first year, maintenance intervals can be extended to 3 months.

## Discussion

If we look closely at the current diagnostic criteria of aggressive periodontitis (Armitage 1999) it is quite clear that the diagnosis is based mainly on the clinical features of the disease. This is due to the fact that although it is well understood that periodontitis manifestation is the end result of a complex interaction between the invading agents and the host response, many main aspects of aggressive periodontitis etiopathogenesis remain yet unknown. The final aim is surely to unravel those unknown aspects and accordingly to develop a new classification system which will be based on disease etiology. As a result, the classification system in the meantime is mainly to provide universal and clear-cut diagnostic criteria that will allow for solid study designs without any overlaps between groups of patients with different forms of periodontal disease. These studies in their turn will unravel the unknown aspects of disease etiopathogenesis, and in the end disease diagnosis will be made on the grounds of disease etiology rather than its clinical features.

Aggressive periodontitis patients are regarded

Οι ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης θεωρούνται ασθενείς με ιδιαίτερο μικροβιολογικό προφίλ. Ωστόσο, η μόνη ισχυρή συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένου περιοπαθογόνου μικροβίου και ανάπτυξης της νόσου που υπάρχει αφορά στον JP2 κλώνο του *A. actinomycetemcomitans* με την εμφάνιση της εντοπισμένης μορφής της νόσου. Άλλοι κλώνοι του *A. actinomycetemcomitans* εμφανίζουν ασθενέστερη συσχέτιση με τη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης, ενώ ιδιαίτερα οι ασθενείς με τη γενικευμένη μορφή της νόσου φαίνεται να έχουν παρόμοιο μικροβιολογικό προφίλ με τους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης. Μελέτες με μικροβιολογικά δεδομένα σε μεγάλα δείγματα πληθυσμού έχουν δείξει ότι η αποίκιση με περιοδοπαθογόνα μικρόβια δεν οδηγεί υποχρεωτικά σε εμφάνιση νόσου. Επίσης, γνωρίζουμε πως δεν είναι δυνατή η διάκριση των διαφόρων μορφών περιοδοντικών νόσων με βάση το μικροβιολογικό προφίλ των ασθενών. Αυτές οι παρατηρήσεις συγκεντρωτικά γεννούν εύλογα το ερώτημα κατά πόσο τα περιοδοπαθογόνα μικρόβια οδηγούν σε απορρύθμιση της ομοιόστασης των ιστών και εμφάνιση της νόσου ή κατά πόσο ο ευπαθής ξενιστής συμβάλλει στη δημιουργία ενός περιβάλλοντος ευνοϊκού για την ανάπτυξη περιοδοπαθογόνων μικροβίων. Παλαιότερα η επικρατούσα άποψη ήταν ότι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα είτε λόγω δυσλειτουργίας τους μέσω μειωμένης χημειοταξίας και φαγοκυττάρωσης, είτε μέσω του υπερενεργού φαινότυπου τους συνέβαλλαν ουσιαστικά στην εμφάνιση και εξέλιξη της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης. Πρόσφατα ανακαλύφθηκαν και άλλοι μηχανισμοί αυτών των κυττάρων που βρίσκονται στη πρώτη γραμμή άμυνας, οι εξωκυττάρια παγίδες των ουδετεροφίλων-NETs. Μέχρι σήμερα όμως, ο ακριβής μηχανισμός δράσης των PMNs στην νόσο δεν έχει αποσαφηνιστεί. Αδιευκρίνιστος σε μεγάλο βαθμό παραμένει ο ρόλος που έχουν και άλλα κύτταρα του αμυντικού συστήματος καθώς και οι μεσολαβητές της φλεγμονής στην αιτιοπαθογένεια της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης. Νεότερα δεδομένα έχουν τεκμηριώσει ότι τελικά γενετικοί παράγοντες είναι αυτοί που θα ρυθμίσουν την ανοσολογική απάντηση και συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί γονιδίων καθιστούν το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπαρκές στη αντιμετώπιση μικροβιακών εισβολέων. Οι κυριότεροι πολυμορφισμοί που έχουν εξεταστεί μέχρι σήμερα αφορούν γονίδια υποδοχέων, κυττάρων, κυτοκινών και βιταμινών (βιταμίνη D). Επίσης διερευνάται η αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων και η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων πολυμορφισμών καθώς και η επιρροή περιβαλλοντολογικών παραγόντων, όπως, το κάπνισμα και η παρουσία βακτηρίων, σε διάφορα γονίδια. Αν και η ερευνητική πρόοδος είναι σημαντική, υπάρχει ακόμα πολύς δρόμος να διανύσουμε ώστε να κατανοήσουμε τη σύνθετη αιτιοπαθογένεια αυτής της επιθετικής νόσου.

Η θεραπεία ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης αποτελεί πάντα σημαντική πρόκληση για τον θεράποντα. Η φάση ελέγχου φλεγμονής φαίνεται να οδηγεί σε σημαντική

as having a special microbiological profile. However, the only strong association between a specific periodontal pathogen and disease manifestation that exists has to do with the JP2 clone of *A. actinomycetemcomitans* and localized aggressive periodontitis. Non-JP2 *A. actinomycetemcomitans* clones show a weaker association with aggressive periodontitis, whereas cases of the generalized form of the disease seem to share a quite similar microbial profile to chronic periodontitis cases. Large scale studies with microbiological data have shown that colonization by periodontal pathogens itself does not lead to disease manifestation. We also know that it is not possible to distinguish different forms of periodontal disease based on the microbial profile of the patients. Altogether, these observations lead us to wonder whether the periodontal pathogens lead to disruption of the tissue homeostasis and disease manifestation or whether the highly susceptible host itself contributes to the establishment of an environment that is conducive to colonization by virulent microbes.

In the past decades, the prevailing view was that polymorphonuclear neutrophils either due to dysfunction that caused reduced chemotaxis and phagocytosis, or by their hyperactive phenotype contributed substantially to the development and progression of aggressive periodontitis. Today, other mechanisms of these cells that are the first line of defense, have been discovered, the neutrophil extracellular traps. However, PMNs precise mechanism of action in the disease has not been elucidated. Moreover, the role of other defense cells and inflammatory mediators in the etiopathogenesis of aggressive periodontitis remains largely unclear. More recent data have documented that ultimately genetic factors are the ones that will regulate the immune response, and specific gene polymorphisms make the immune system inadequate to fend off microbial invaders. The main polymorphisms that have been examined to date include receptor, cell, cytokine and vitamin (vitamin D) genes. Gene-gene interaction, the coexistence of two or more polymorphisms, as well as, the influence of environmental factors, such as smoking and microbes, on various genes is also under investigation. However, a lot is accomplished but there is still a long way to go in order to understand the complex aetiopathogenesis of aggressive disease.

Treatment of patients with aggressive periodontitis always constitutes a great challenge for the clinician. Non surgical treatment seems to lead to

βελτίωση των κλινικών παραμέτρων στις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ η συμπληρωματική χορήγηση αντιβίωσης οδηγεί σε σημαντικά επιπρόσθετα οφέλη. Η μετρονιδαζόλη, ο συνδυασμός μετρονιδαζόλης και αμοξυκιλλίνης και πιθανώς η κλινδαμικίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης. Ωστόσο, ο σχεδιασμός των υπάρχουσών μελετών ποικίλλει ευρέως ως προς τον τρόπο διεξαγωγής της μη χειρουργικής θεραπείας, τον αντιμικροβιακό παράγοντα που χορηγείται και το δοσολογικό σχήμα αυτού. Ως εκ τούτου, απαιτείται η διεξαγωγή μελετών με παρόμοιο σχεδιασμό έτσι ώστε να είναι τα αποτελέσματά τους συγκρίσιμα και να καθοριστεί έτσι ποιο είναι το αποτελεσματικότερο πρωτόκολλο θεραπείας για αυτούς τους ασθενείς.

Η εφαρμογή σύνθετων χειρουργικών τεχνικών είναι συχνά απαραίτητη για την αντιμετώπιση των βλαβών που έχει προκαλέσει η νόσος στους περιοδοντικούς ιστούς. Αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα που εστιάζουν συγκεκριμένα σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης είναι περιορισμένα, η χειρουργική του περιοδοντίου φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση που συμβάλλει στο να σταματήσει η περαιτέρω εξέλιξη της νόσου. Χρειάζονται βέβαια περισσότερες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων χειρουργικών τεχνικών σε βάθος χρόνου.

Η σημασία της υποστηρικτικής περιοδοντικής θεραπείας στους ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης, δεν μπορεί να τονιστεί αρκετά. Μετά το πέρας της ενεργού φάσης της θεραπείας και εφόσον έχουν επιτευχθεί οι στόχοι αυτής, ο ασθενής πρέπει να εντάσσεται σε ένα αυστηρό σύστημα επανάκλησης. Η συχνότητα των επανακλήσεων μπορεί να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Έχοντας όμως υπόψη ότι οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως νεαρής ηλικίας και ο βαθμός καταστροφής των περιοδοντικών ιστών προχωρημένος είναι κατανοητό ότι η παρακολούθησή τους θα πρέπει να είναι εξαιρετικά στενή και η φροντίδα εξειδικευμένη. Η άρση παραγόντων που μπορεί να οδηγήσουν σε υποτροπή της νόσου, όπως το κάπνισμα, η ανεπαρκής στοματική υγιεινή και η μη ανταπόκριση στο σύστημα επανάκλησης, είναι μία απαραίτητη διαδικασία για την αντιμετώπιση της νόσου και πρέπει συνεχώς να τονίζεται στον ασθενή.

Τέλος, η καλύτερη θεραπεία είναι η πρόληψη, και καθώς γνωρίζουμε τον οικογενή χαρακτήρα της χρόνιας περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης, με την κληρονομικότητα να υπολογίζεται περίπου στο 30% (Diehl και συν. 2005), ο κλινικός επιβάλλεται να εξετάζει όλα τα μέλη της οικογένειας ατόμων που έχουν διαγνωστεί με τη νόσο για τη έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αυτής.

significant improvements of the clinical parameters in most cases, whereas the adjunctive administration of antibiotics has a significant additive effect. Metronidazole, combination of amoxicillin and metronidazole and possibly clindamicyn as well seem to be effective antimicrobial agents for the treatment of aggressive periodontitis. However, the design of the current studies varies widely as for the way non surgical treatment has been carried out, the antibiotic agent that has been administered and its dosing scheme. As a result, it is mandatory to design studies with similar treatment protocols so as for their results to be comparable and finally prove which treatment protocol is the most effective for the treatment of aggressive periodontitis.

The use of complex surgical techniques is common when treating periodontal lesions caused by aggressive periodontitis. Although, studies investigating periodontal surgery in patients with aggressive periodontitis are limited, still, surgical techniques appear to be an effective therapeutic approach in order to arrest the progression of the disease. However, more randomized clinical trials with adequate sample size are needed to confirm the effectiveness of various surgical techniques over time.

The importance of supportive periodontal therapy in patients with aggressive periodontitis cannot be emphasized enough. After the active phase of treatment and once the therapeutic goals have been achieved, the patient must enter a strict recall program. The frequency of the recall visits can be individualized for each patient. However, bearing in mind that these patients are usually young individuals with advanced periodontal tissue destruction, it is easily understood that they should be strictly monitored by specialized practitioners. The importance of the elimination of factors that can lead to disease recurrence, such as smoking, poor oral hygiene and non-compliance with the recall system, must constantly be emphasized to the patient.

Finally, the best treatment is prevention. The high level of familial aggregation of cases diagnosed with aggressive periodontitis is known and the heritability is estimated to be about 30% (Diehl et al. 2005). Therefore, it is mandatory that the clinician screens all family members of an affected individual in order to diagnose and treat the disease as early as possible.



## Βιβλιογραφία - References

- Aimetti, M., Romano, F., Guzzi, N. & Carnevale, G. (2012) *Journal of Clinical Periodontology* **39**, 284-94.
- Albandar, J.M. (1989) Validity and reliability of alveolar bone level measurements made on dry skulls. *Journal of Clinical Periodontology* **16**, 575-9.
- Albandar, J.M. (1993). Juvenile periodontitis--pattern of progression and relationship to clinical periodontal parameters. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **21**, 185-9.
- Albandar, J.M., Brown, L.J., Brunelle, J.A. & Løe, H. (1996) Gingival state and dental calculus in early-onset periodontitis. *Journal of Periodontology* **67**, 953-9.
- Albandar, J.M., Brown, L.J. & Løe, H. (1997) Putative periodontal pathogens in subgingival plaque of young adults with and without early-onset periodontitis. *Journal of Periodontology* **68**, 973-81.
- Albandar, J.M., Kingman, A. & Lamster, I.B. (1998) Crevicular fluid level of b-glucuronidase in relation to clinical periodontal parameters and putative periodontal pathogens in earlyonset periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 630-639.
- Albandar, J.M., Muranga, M.B. & Rams, T.E. (2002) Prevalence of aggressive periodontitis in school attendees in Uganda. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 823-31.
- Albandar, J.M. & Tinoco, E.M. (2002) Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontology 2000* **29**, 153-76.
- Alper, S., Laws, R., Lackford, B., Boyd, W.A., Dunlap, P., Freedman, J.H. & Schwartz, D.A. (2008) Identification of innate immunity genes and pathways using a comparative genomics approach. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **105**, 7016-7021.
- Altman, L.C., Page, R.C., Vandesteen, G.E., Dixon, L.I. & Bradford, C. (1985) Abnormalities of leukocyte chemotaxis in patients with various forms of periodontitis. *Journal of Periodontal Research* **20**, 553-563.
- Ardila, C.M., Martelo-Cadavid, J.F., Boderth-Acosta, G., Ariza-Garcés, A.A. & Guzmán, I.C. (2015) Adjunctive moxifloxacin in the treatment of generalized aggressive periodontitis patients: clinical and microbiological results of a randomized, triple-blind and placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* **42**, 160-8.
- Armitage, G.C. (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* **4**, 1-6.
- Artzi, Z., Ta, I. H., Platner, O., Wasersprung, N., Weinberg, E., Slutzkey, S., Gozal, i N., Carmeli, G., Herzberg, R. & Kozlovsky, A. (2015) Deproteinized bovine bone in association with guided tissue regeneration or enamel matrix derivatives procedures in aggressive periodontitis patients: a 1-year retrospective study. *Journal of Clinical Periodontology* **42**, 547-56.
- Arweiler, N.B., Pietruska, M., Pietruski, J., Skurska, A., Dolińska, E., Heumann, C., Auschill, T.M. & Sculean, A. (2014) Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole. *Clinical Oral Investigations* **18**, 2129-35.
- Asikainen, S., Jousimies-Somer, H., Kanervo, A. & Saxén, L. (1990) The immediate efficacy of adjunctive doxycycline in treatment of localized juvenile periodontitis. *Archives of Oral Biology* **35**, 231-234.
- Asikainen, S., Lai C.H., Alaluusua, S. & Slots, J. (1991) Distribution of Actinobacillus actinomycetemcomitans serotypes in periodontal health and disease. *Oral Microbiology and Immunology* **6**, 115-8.
- Baer, P.N. (1971) The case for periodontosis as a clinical entity. *Journal of Periodontology* **42**, 516-20.
- Baumer, A., El Sayed, N., Kim, T. S., Reitmeir, P., Eickholz, P. & Pretzl, B. (2011a) Patient-related risk factors for tooth loss in aggressive periodontitis after active periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology* **38**, 347-354.
- Baumer, A., Pretzl, B., Cosgarea, R., Kim, T. S., Reitmeir, P., Eickholz, P. & Dannewitz, B. (2011b) Tooth loss in aggressive periodontitis after active periodontal therapy: patient-related and tooth-related prognostic factors. *Journal of Clinical Periodontology* **38**, 644-651.
- Black, G.V. (1886) Diseases of the periodontal membrane having their beginning at the margin of the gum. American System of Dentistry. Editor: Litch WF., pp 953-979, Philadelphia, Lea Brothers.
- Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D.S., Weinrauch, Y. & Zychlinsky, A. (2004) Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* **303**, 1532-1535.
- Brogan, J.M, Lally, E.T, Poulsen, K., Kilian, M. & Demuth, D.R. (1994) Regulation of Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxin expression: analysis of the promoter regions of leukotoxic and minimally leukotoxic strains. *Infection and Immunity* **62**, 501-8.
- Brown, L.J., Albandar, J.M., Brunelle, J.A. & Løe, H. (1996) Early-onset periodontitis: progression of attachment loss during 6 years. *Journal of Periodontology* **67**, 968-75.
- Buchmann, R., Nunn, M.E., Van Dyke, T.E. & Lange, D.E. (2002) Aggressive periodontitis: 5-year follow-up of treatment. *Journal of Periodontology* **73**, 675-683.
- Cainciola, L.J., Genco, R.J., Patters, M.R., McKenna, J. & van Oss, C.J. (1977) Defective polymorphonuclear leukocyte function in a human periodontal disease. *Nature* **265**, 445-447.
- Chapple, I.L. (1997) Periodontal disease diagnosis: current status and future developments. *Journal of Dentistry* **25**, 3-15.

- Clark, R.A., Page, R.C. & Wilde, G. (1977) Defective neutrophil chemotaxis in juvenile periodontitis. *Infection and Immunity* **18**, 694–700
- Cooper, P.R., Palmer, L.J. & Chapple, I.L. (2013) Neutrophil extracellular traps as a new paradigm in innate immunity: friend or foe? *Periodontology 2000* **63**, 165–197.
- Cortelli, J.R., Aquino, D.R., Cortelli, S.C., Fernandes, C.B., de Carvalho-Filho, J., Franco, G.C., Costa F.O. & Kawai T. (2008) Etiological analysis of initial colonization of periodontal pathogens in oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology* **46**, 1322–9.
- Cortelli, J.R., Fernandes, C.B., Costa, F.O., Cortelli, S.C., Kajiya, M., Howell, S.C. & Kawai, T. (2012) Detection of periodontal pathogens in newborns and children with mixed dentition. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* **31**, 1041–50.
- Davis, C.G. (1879) Gum and alveolar diseases. *Dental Cosmos* **21**, 192–201.
- Deas, D.E. & Mealey, B.L. (2010) Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment. *Periodontology 2000* **53**, 154–166.
- Dewhirst, F.E., Chen, T., Izard, J., Paster, B.J., Tanner, A.C.R., Yu, W.H., Lakshmanan, A. & Wade, W.G. (2010) The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology* **192**, 5002–5017.
- Diehl, S.R., Wu, T., Michalowicz, B.S., Brooks, C.N., Califano, J.V., Burmeister, J.A. & Schenkein, H.A. (2005) Quantitative measures of aggressive periodontitis show substantial heritability and consistency with traditional diagnoses. *Journal of Periodontology* **76**, 279–288.
- Dimou, N.L., Nikolopoulos, G.K., Hamodrakas, S.J. & Bagos, P.G. (2010) Fcc receptor polymorphisms and their association with periodontal disease: a meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **37**, 255–265.
- Dopico, J., Nibali, L. & Donos, N. (2016) Disease progression in aggressive periodontitis patients. A Retrospective Study. *Journal of Clinical Periodontology* **43**, 531–537.
- Elamin, A., Albandar, J.M., Poulsen, K., Ali, R.W. & Bakken, V. (2011) Prevalence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in Sudanese patients with aggressive periodontitis: a case-control study. *Journal of Periodontal Research* **46**, 285–91.
- Faveri, M., Mayer, M.P., Feres, M., de Figueiredo, L.C., Dewhirst, F.E. & Paster, B.J. (2008) Microbiological diversity of generalized aggressive periodontitis by 16S rRNA clonal analysis. *Oral Microbiology and Immunology* **23**, 112–8.
- Genco, R.J., Van Dyke, T.E., Park, B., Ciminelli, M. & Horoszewicz, H. (1980) Neutrophil chemotaxis impairment in juvenile periodontitis: evaluation of specificity, adherence, deformability, and serum factors. *Journal of the Reticuloendothelial Society* **28**, 81–91.
- Glickman, I. (1953) The classification of periodontal disease. *Clinical Periodontology*, 1<sup>st</sup> edition, pp 481–500, Philadelphia, W.B. Saunders Co.
- Goldman, H.M. Classification of Periodontal Diseases. *Periodontia*, 1<sup>st</sup> edition, pp 54–57, St Louis, C.V. Mosby Co.
- Gottlieb, B. (1928) The formation of the pocket: Diffuse atrophy of alveolar bone. *Journal of American Dental Association* **15**, 462–476.
- Gottlieb, B. (1946) The new concept of periodontoclasia. *Journal of Periodontology* **17**, 7–23.
- Graetz, C., Dorfer, C. E., Kahl, M., Kocher, T., Fawzy El-Sayed, K., Wiebe, J. F., Gomer, K. & Ruhling, A. (2011) Retention of questionable and hopeless teeth in compliant patients treated for aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **38**, 707–714.
- Griffiths, G.S., Ayob, R., Guerrero, A., Nibali, L., Suvan, J., Moles, D.R. & Tonetti, M.S. (2011) Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis at initial therapy or re-treatment: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* **38**, 43–9.
- Guerrero, A., Griffiths, G.S., Nibali, L., Suvan, J., Moles, D.R., Laurell, L. & Tonetti, M.S. (2005) Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 1096–107.
- Gunsolley, J.C., Califano, J.V., Koertge, T.E., Burmeister, J.A., Cooper, L.C. & Schenkein, H.A. (1995) Longitudinal assessment of early onset periodontitis. *Journal of Periodontology* **66**, 321–8.
- Gustafsson, A.B., Asman, B. & Bergström, K. (1997) Priming response to inflammatory mediators in hyper-reactive peripheral neutrophils from adult periodontitis. *Oral Diseases* **3**, 167–171.
- Gwinn, M.R., Sharma, A. & De Nardin, E. (1999) Single nucleotide polymorphisms of the N-formyl peptide receptor in localized juvenile periodontitis. *Journal of Periodontology* **70**, 1194–1201.
- Haas, A.N., de Castro, G.D., Moreno, T., Susin, C., Albandar, J.M., Oppermann, R.V. & Rösing, C.K. (2008) *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 696–704.
- Haubek, D., Poulsen, K. & Kilian, M. (2007) Microevolution and patterns of dissemination of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*. *Infection and Immunity* **75**, 3080–8.
- Haubek, D., Ennibi, O.K., Poulsen, K., Vaeth, M., Poulsen, S. & Kilian, M. (2008) Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet* **371**, 237–42.
- Hölttä, P., Alaluusua, S., Saarela, M. & Asikainen, S.

- (1994) Isolation frequency and serotype distribution of mutans streptococci and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, and clinical periodontal status in Finnish and Vietnamese children. *Scandinavian Journal of Dental Research* **102**, 113-9.
- Hughes, F.J., Syed, M., Koshy, B., Marinho, V., Bostanci, N., McKay, I.J., Curtis, M.A., Croucher, R.E. & Marceles, W. (2006) Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: I. Clinical features and initial outcome. *Journal of Clinical Periodontology* **33**, 663-70.
- Kaneko, S., Kobayashi, T., Yamamoto, K., Jansen, M.D., van de Winkel, J.G. & Yoshie, H. (2004) A novel polymorphism of FcαRI (CD89) associated with aggressive periodontitis. *Tissue Antigens* **63**, 572-577
- Kaner, D., Bernimoulin, J.P., Hopfenmüller, W., Kleber, B.M. & Friedmann, A. (2007) Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 880-91.
- Kaner, D., Bernimoulin, J.P., Kleber, B.M., Heizmann, W.R. & Friedmann, A. (2006) Gingival crevicular fluid levels of calprotectin and myeloperoxidase during therapy for generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research* **41**, 132-139.
- Kantarci, A. & Van Dyke, T.E. (2005) Lipoxin signaling in neutrophils and their role in periodontal disease. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids* **73**, 289-299.
- Kaplan, J.B., Perry, M.B., MacLean, L.L., Furgang, D., Wilson, M.E. & Fine, D.H. (2001) Structural and genetic analyses of O polysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotype f. *Infection and Immunity* **69**, 5375-84.
- Kaplan, M.J. & Radic, M. (2012) Neutrophil extracellular traps: double edged swords of innate immunity. *Journal of Immunology* **189**, 2689-2695.
- Kimura, S., Yonemura, T., Hiraga, T. & Okada, H. (1992) Flow cytometric evaluation of phagocytosis by peripheral blood polymorphonuclear leucocytes in human periodontal diseases. *Archives of Oral Biology* **37**, 495-501.
- Kulkarni, C. & Kinane, D.F. (2014) Host response in aggressive periodontitis. *Periodontology 2000* **65**, 79-91.
- Lavine, W.S., Maderazo, E.G., Stolman, J., Ward, P.A., Cogen, R.B., Greenblatt, I. & Robertson, P.B. (1979) Impaired neutrophil chemotaxis in patients with juvenile and rapidly progressing periodontitis. *Journal of Periodontal Research* **14**, 10-19.
- Lindhe, J. & Liljenberg, B. (1984) Treatment of localized juvenile periodontitis. Results after 5 years. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 399-410.
- Löe, H., Theilade, E. & Jensen, S.B. (1965) Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology* **36**, 177-87.
- Maney, P., Emecen, P., Mills, J.S. & Walters, J.D. (2009) Neutrophil formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C in aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology* **80**, 492-498.
- Matthews, J.B., Wright, H.J., Roberts, A., Cooper, P.R. & Chapple, I.L. (2007) Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis. *Clinical & Experimental Immunology* **147**, 255-264.
- Mombelli, A., Gmür, R., Lang, N.P., Corbert, E. & Frey, J. (1999) *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in Chinese adults. Serotype distribution and analysis of the leukotoxin gene promoter locus. *Journal of Clinical Periodontology* **26**, 505-10.
- Mombelli, A., Casagni, F. & Madianos, P.N. (2002) Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology* **9** (Suppl 3), 10-21; discussion 37-8.
- Mongardini, C., van Steenberghe, D., Dekeyser, C. & Quirynen, M. (1999) One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *Journal of Periodontology* **70**, 632-45.
- Monteiro da Silva, A.M., Oakley, D.A., Newman, H.N., Nohl, F.S. & Lloyd, H.M. (1996) Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 789-794.
- Newman, M.G. & Socransky, S.S. (1977) Predominant cultivable microbiota in periodontosis. *Journal of Periodontal Research* **12**, 120-8.
- Nibali, L., Ready, D.R., Parkar, M., Brett, P.M., Wilson, M., Tonetti, M.S. & Griffiths, G.S. (2007) Gene polymorphisms and the prevalence of key periodontal pathogens. *Journal of Dental Research* **86**, 416-420.
- Nibali, L., Parkar, M., D'Aiuto, F., Suvan, J.E., Brett, P.M., Griffiths, G.S., Rosin, M., Schwahn, C. & Tonetti, M.S. (2008) Vitamin D receptor polymorphism (-1056 Taq-I) interacts with smoking for the presence and progression of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 561-567.
- Nibali, L., O'Dea, M., Bouma, G., Parkar, M., Thrasher, A.J., Burns, S. & Donos, N. (2010) Genetic variants associated with neutrophil function in aggressive periodontitis and healthy controls. *Journal of Periodontology* **81**, 527-534.
- Page, R.C., Sims, T.J., Geissler, F., Altman, L.C. & Baab, D.A. (1984) Abnormal leukocyte motility in patients with early-onset periodontitis. *Journal of Periodontal Research* **19**, 591-594.
- Paolantonio, M., di Bonaventura, G., di Placido, G., Tumin, V., Catamo, G., di Donato, A. & Piccolomini, R. (2000) Prevalence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and clinical conditions in children and

- adolescents from rural and urban areas of central Italy. *Journal of Clinical Periodontology* **27**, 549-57.
- Papaoiannou, W., Gizani, S., Haffajee, A.D., Quirynen, M., Mamai-Homata, E. & Papagiannoulis, L. (2009) The microbiota on different oral surfaces in healthy children. *Oral Microbiology and Immunology* **24**, 183-9.
- Queiroz, A.C., Nobrega, P.B., Oliveira, F.S., Novaes, A.B., Taba, M., Palioto, D.B., Grisi, M.F. & Souza, S.L. (2013) Treatment of intrabony defects with anorganic bone matrix/p-15 or guided tissue regeneration in patients with aggressive periodontitis. *Brazilian Dental Journal* **24**, 204-212.
- Rakmanee, T., Griffiths, G.S., Auplish, G., Darbar, U., Petrie, A., Olsen, I. & Donos, N. (2016) Radiographic outcomes following treatment of intrabony defect with guided tissue regeneration in aggressive periodontitis. *Clinical Oral Investigations* **20**, 1227-1235.
- Rakmanee, T., Griffiths, G.S., Auplish, G., Darbar, U., Petrie, A., Olsen, I. & Donos, N. (2016) Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration in aggressive periodontitis: clinical outcomes at 6 and 12 months. *Clinical Oral Investigations* **20**, 217-225.
- Sakellari, D., Katsikari, A., Slini, T., Ioannidis, I., Konstantinidis, A. & Arsenakis, M. (2011) Prevalence and distribution of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotypes and the JP2 clone in a Greek population. *Journal of Clinical Periodontology* **38**, 108-14.
- Saxén, L. & Asikainen, S. (1993) Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **20**, 166-71.
- Scapoli, C., Mamolini, E., Carrieri, A., Guarnelli, M.E., Annunziata, M., Guida, L., Romano, F., Aimetti, M. & Trombelli, L. (2011). Gene-gene interaction among cytokine polymorphisms influence susceptibility to aggressive periodontitis. *Genes and Immunity* **12**, 473-480
- Schenkein, H.A., Gunsolley, J.C., Koertge, T.E., Schenkein, J.G. & Tew, J.G. (1995). Smoking and its effects on early-onset periodontitis. *Journal of the American Dental Association* **126**, 1107-1113.
- Schenkein, H.A., Koertge, T.E., Brooks, C.N., Sabatini, R., Purkall, D.E. & Tew, J.G. (2010) IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *Journal of Dental Research* **89**, 943-947.
- Shao, M.Y., Huang, P., Cheng, R. & Hu, T. (2009) Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Zhejiang University Science B* **10**, 920-927.
- Shapira, L., Smidt, A., Van Dyke, T.E., Barak, V., Soskolne, A.W., Brautbar, C., Sela, M.N. & Bimstein, E. (1994) Sequential manifestation of different forms of early-onset periodontitis. A case report. *Journal of Periodontology* **65**, 631-5.
- Sigusch, B., Beier, M., Klinger, G., Pfister, W. & Glockmann, E. (2001) A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *Journal of Periodontology* **72**, 275-83.
- Sjödin, B., Matsson, L., Unell, L. & Egelberg, J. (1993) Marginal bone loss in the primary dentition of patients with juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **20**, 32-6.
- Slots, J. & Rosling, B.G. (1983) Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *Journal of Clinical Periodontology* **10**, 465-86.
- Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Ximenez-Fyvie, L.A., Feres, M. & Mager, D. (1999) Ecological considerations in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* periodontal infections. *Periodontology 2000* **20**, 341-62.
- Stabholz, A., Soskolne, W.A. & Shapira, L. (2010) Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000* **53**, 138-153.
- Susin, C. & Albandar, J.M. (2005) Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. *Journal of Periodontology* **76**, 468-75.
- Takahashi, K., Ohyama, H., Kitanaka, M., Sawa, T., Mine-shiba, J., Nishimura, F., Arai, H., Takashiba, S. & Murayama, Y. (2001) Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology* **72**, 425-437.
- Teughels, W., Dhondt, R., Dekeyser, C. & Quirynen, M. (2014) Treatment of aggressive periodontitis. *Periodontology 2000* **65**, 107-33.
- Theilade, E., Wright, W.H., Jensen, S.B. & Löe, H. (1966) Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *Journal of Periodontal Research* **1**, 1-13.
- Tinoco, E.M., Beldi, M.I., Campedelli, F., Lana, M., Loureiro, C.A., Bellini, H.T., Rams, T.E., Tinoco, N.M., Gjerme, P. & Preus, H.R. (1998) Clinical and microbiological effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis. A controlled clinical trial. *Journal of Periodontology* **69**, 1355-63.
- Tsai, C.C., Shenker, B.J., DiRienzo, J.M., Malamud, D. & Taichman, N.S. (1984) Extraction and isolation of a leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* with polymyxin B. *Infection and Immunity* **43**, 700-5.
- van der Reijden, W.A., Bosch-Tijhof, C.J., van der Velden, U. & van Winkelhoff, A.J. (2008) Java project on periodontal diseases: serotype distribution of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and serotype dynamics over an 8-year period. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 487-92.
- Van Dyke, T.E., Horoszewicz, H.U., Cianciola, L.J. & Genco, R.J. (1980) Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis. *Infection and Immunity* **27**, 124-132.

- Van Dyke, T.E., Warbington, M., Gardner, M. & Offenbacher, S. (1990) Neutrophil surface protein markers as indicators of defective chemotaxis in LJP. *Journal of Periodontology* **61**, 180–184.
- van Winkelhoff, A.J., Rodenburg, J.P., Goené, R.J., Abbas, F., Winkel, E.G. & de Graaff, J. (1989) Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **16**, 128-31.
- Varela, V.M., Heller, D., Silva-Senem, M.X., Torres, M.C., Colombo, A.P. & Feres-Filho, E.J. (2011) Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *Journal of Periodontology* **82**, 1121-30.
- Waerhaug, J. (1976) Subgingival plaque and loss of attachment in periodontosis as observed in autopsy material. *Journal of Periodontology* **47**, 636-42.
- Waerhaug, J. (1977) Subgingival plaque and loss of attachment in periodontosis as evaluated on extracted teeth. *Journal of Periodontology* **48**, 125-30.
- Yang, I.V., Wade, C.M., Kang, H.M., Alper, S., Rutledge, H., Lackford, B., Eskin, E., Daly, M.J. & Schwartz, D.A. (2009) Identification of novel genes that mediate innate immunity using inbred mice. *Genetics* **183**, 1535–1544.
- Yuan, K., Hsu, P.C., Tseng, C.C., Kiang, D. & Wang, J.R. (2001) Detection rate of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* on the permanent 1st molars of primary school children in Taiwan by polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 348-52.
- Zhang, Y., Syed, R., Uygur, C., Pallos, D., Gorry, M.C., Firatli, E., Cortelli, J.R., VanDyke, T.E., Hart, P.S., Feingold, E. & Hart, T.C. (2003) Evaluation of human leukocyte N-formylpeptide receptor (FPR1) SNPs in aggressive periodontitis patients. *Genes & Immunity* **4**, 22–29.
- Επικοινωνία:** Μαραγκού Θεοδώρα, Κλυτίας 4 & Σκαμάνδρου, Κολωνός, Τ.Κ. 10444, Αθήνα, Τηλέφωνο: 698 04 32 498, email: thmaragou@gmail.com
- Correspondence:** Maragkou Theodora, Klitias 4 and Skamandrou Str., Kolonos, P.C. 10444, Athens, Cell phone: +30 698 04 32 498, Email: thmaragou@gmail.com

