

# Parodontite aggressiva generalizzata in età pre-puberale: descrizione e confronto di due casi

*Generalized aggressive periodontitis in prepubertal age: description and comparison of two cases*

G. Piergallini,<sup>1</sup> A. Malerba,<sup>1</sup> L. Mazzucchelli,<sup>1</sup> L. Strohmer<sup>1</sup>

*Key words: generalized aggressive periodontitis, prepubertal periodontitis, deciduous dentition, home dental hygiene*

## Riassunto

La parodontite aggressiva è una forma rara di malattia parodontale che può coinvolgere sia la dentizione decidua che quella permanente, manifestandosi con una rapida perdita di attacco parodontale.

Il presente lavoro ha lo scopo di descrivere due casi di grave parodontite prepuberale generalizzata: nel primo bambino non sono state riscontrate alterazioni sistemiche né di funzionalità dei polimorfonucleati e la malattia parodontale ha coinvolto sia la dentizione decidua che i primi molari permanenti. Nel secondo caso invece è stato riscontrato un deficit di funzionalità dei polimorfonucleati e grazie al miglioramento immediato delle condizioni di igiene orale quotidiana, la malattia parodontale ha coinvolto solo la dentizione decidua.

Dal confronto si può evincere l'importanza della diagnosi precoce e soprattutto del raggiungimento di una igiene orale ottimale. Infatti tutti i tutori e i promotori della salute dell'infanzia -odontoiatri pediatrici e pediatri-dovrebbero condividere le conoscenze necessarie per la diagnosi e la gestione clinica della patologia.

## Abstract

Aggressive periodontitis is a rare form of periodontal disease and it can involve both the deciduous dentition and the permanent one. It causes a rapid loss of periodontal attachment.

The paper aims to describe two cases of severe generalized prepubertal periodontitis: the first child doesn't suffer from neither sys-

temic diseases nor alteration of functionality of polymorphonuclear and periodontal disease involved both his deciduous dentition and the first permanent molars. The second child had a deficiency of functionality of polymorphonuclear but periodontal disease involved only primary dentition thanks to his immediate improvement of home dental hygiene.

This comparison shows the importance of early diagnosis and especially of optimal dental oral hygiene.

Infant healthcare professionals, as pediatric dentists and pediatricians, should have the necessary knowledge for early and correct diagnosis and clinical management of disease.

## Introduzione

La parodontite prepuberale (PP) è considerata una forma rara ma altamente distruttiva di parodontite aggressiva<sup>1</sup> e può coinvolgere sia la dentizione permanente che quella decidua. Molti casi sono stati associati a malattie sistemiche e a manifestazioni di disordini ematologici, come la neutropenia acquisita e la neutropenia familiare, le leucemie, l' ipofosfatasi, la Sindrome di Papillon-Lefevre, la Sindrome di Chediak-Higashi, la Sindrome di Ehlers-Danlos, la Sindrome di Kostmann e l' acrocinia.<sup>2,3</sup> Tuttavia la PP può insorgere anche in bambini in apparente buono stato di salute.<sup>1</sup>

L'incidenza stimata è di circa 1/ 2 casi su un milione, con eguale distribuzione tra i 2 sessi.<sup>4,5</sup>

La caratteristica principale della parodontite aggressiva è la rapida perdita di attacco parodontale e di osso di supporto. Nella vecchiaia classificazione era denominata parodontite ad insorgenza precoce poiché indicava quel gruppo di patologie parodontali rapidamente distruttive che colpivano persone in giovane età. La nuova classificazione di Armitage, definita nel dicembre 1999, ha invece mutato la denominazione in parodontite aggressiva, perché può insorgere in tutte le fasce di età.

Presenta frequentemente aggregazione familiare e nei pazienti affetti è possibile riscontrare molto spesso difetti qualitativi dei neutro-

<sup>1</sup> Clinica Odontostomatologica, DiSS, Università degli Studi di Milano - SS Odontoiatria Infantile - AO San Paolo, Milano

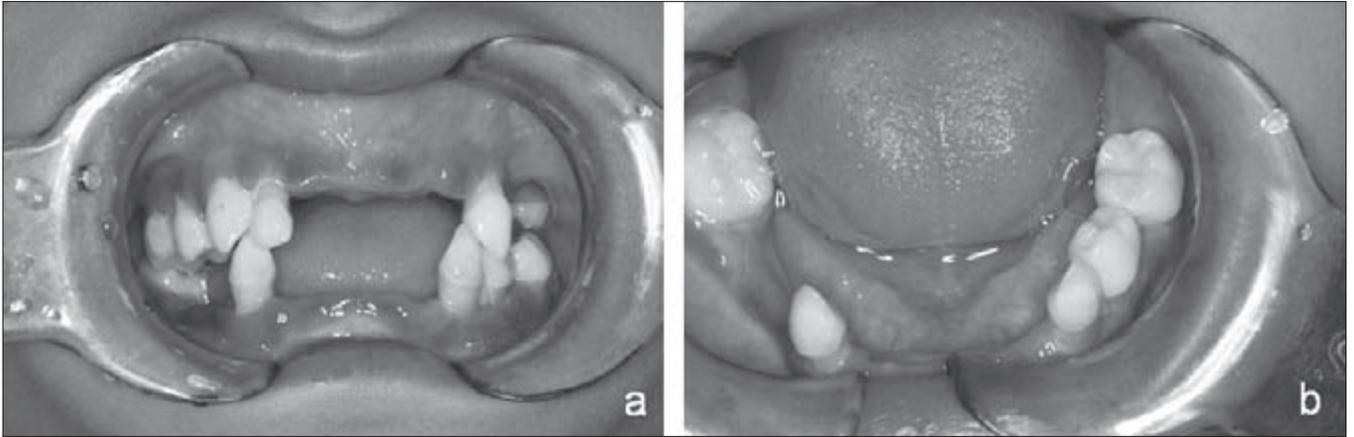


Figura 1.

a) Foto intraorale frontale: si evidenziano assenza di numerosi elementi in entrambe le arcate e riassorbimento osseo orizzontale marcato; b) Foto intraorale dell'arcata inferiore.



Figura 2.

Ortopantomografia delle arcate dentarie superiore e inferiore eseguita nel luglio 2010.

fili, anomalie nei processi di chemiotassi e fagocitosi e un fenotipo alterato delle cellule macrofagiche. È stata anche studiata una alterazione genetica sul cromosoma 4 che conferirebbe un aumentato rischio di sviluppare tale patologia.<sup>6</sup>

La parodontite aggressiva può manifestarsi nelle forme di parodontite aggressiva localizzata e parodontite aggressiva generalizzata.

La prima si caratterizza per la perdita di osso interprossimale a livello dei primi molari permanenti/incisivi, con perdita di attacco su non più di due elementi dentari oltre i primi molari e gli incisivi.<sup>7</sup> Può essere diagnosticata in bambini e adolescenti che non presentano evidenze cliniche di malattie sistemiche e può manifestarsi inizialmente con la perdita di osso alveolare attorno ad elementi decidui.<sup>8</sup> L'evoluzione della patologia non è univoca: a volte la parodontite aggressiva localizzata evolve in generalizzata, a volte invece regredisce spontaneamente.<sup>9,10</sup>

La parodontite aggressiva generalizzata può anch'essa presentarsi ad ogni età e causa la perdita di attacco interprossimale su almeno tre denti che non siano i primi molari e gli incisivi. Negli individui giovani l'esordio della malattia spesso si manifesta in età puberale e nei soggetti con alterazioni dei fattori immunologici e in particolare delle immunoglobuline.<sup>11</sup>

Nei siti sottogengivali degli elementi parodontopatici sono presenti soprattutto batteri altamente virulenti anaerobi Gram-negativi, come il *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella Intermedia*, *Bacteroides* spp., *Eikenella corrodens*, *Campylobacter*, e Gram

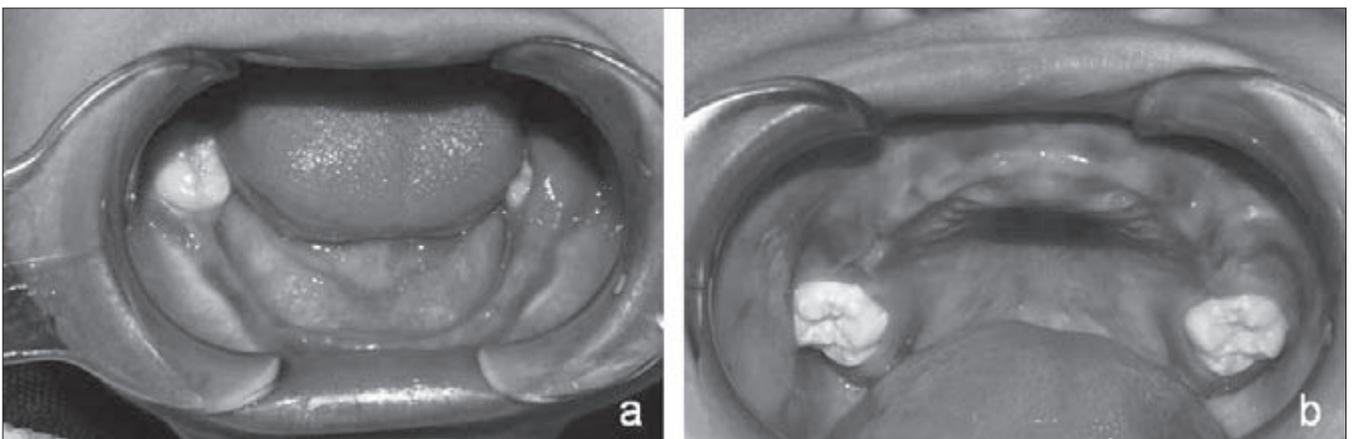
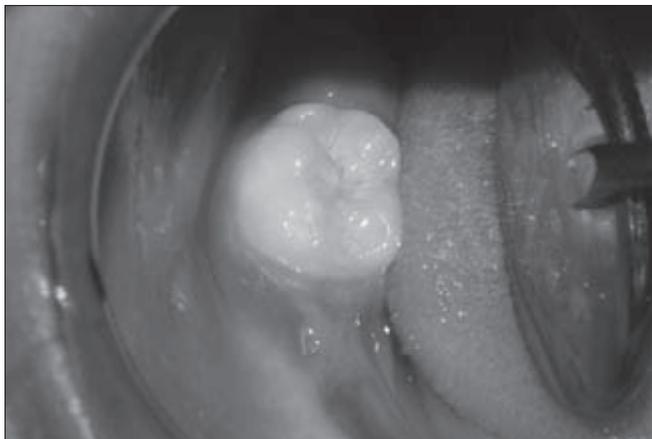


Figura 3.

a) Foto intraorale dell'arcata inferiore post-narcosi: sono presenti solo i due primi molari permanenti; b) Foto intraorale dell'arcata superiore: anche in questo caso sono presenti solo i due primi molari permanenti.



Elemento 46

Figura 4.

positivi come *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.<sup>12,13,14,15</sup> Con il presente lavoro vogliamo descrivere e confrontare due casi di grave parodontite prepuberale generalizzata.

## Materiali e metodi

### Case report 1

Nel luglio 2010 il paziente E.H., di sesso maschile e anni 4, è giunto all'attenzione del nostro reparto di Odontoiatria Infantile presso la Clinica Odontoiatrica dell' A.O. San Paolo, su indicazione del pediatra di famiglia, per perdita prematura e spontanea di alcuni elementi decidui. l'anamnesi patologica e remota risultavano muta per patologie di rilievo.

In prima visita l' esame obiettivo intraorale confermava l'assenza in arcata di numerosi elementi decidui (51-52-61-62-64-71-72-73-81-82-84-85), persi spontaneamente, e mobilità di II e III grado di tutti gli altri elementi. Il paziente presentava inoltre una pessima igiene orale (Figura 1).

L' ortopantomografia aveva obiettivato un riassorbimento osseo molto marcato e diffuso su entrambe le arcate (Figura 2).

Data l'assenza di supporto osseo, l'elevata mobilità degli elementi, la scarsa igiene orale e in considerazione dell'età del paziente, è stata programmata la bonifica delle arcate dentali superiore e inferiore in anestesia generale con avulsione di tutti gli elementi decidui mobili (Figura 3-4).

Al paziente e ai genitori sono state impartite accurate istruzioni di igiene orale, motivandoli ad una igiene ottimale che risultava imprescindibile per il mantenimento in arcata dei futuri elementi permanenti.

Dal settembre 2010 il paziente non ha atteso alle visite di controllo suggerite, presentandosi un anno dopo (nel settembre 2011) in regime di pronto soccorso per algia diffusa ai settori posteriori dei quattro quadranti. All'esame obiettivo si evidenziavano i primi molari permanenti in arcata e un quadro diffuso di gengivite con ampi accumuli di placca. Veniva quindi di nuovo ribadita l'importanza di una igiene orale accurata.

Dopo un ulteriore periodo di assenza, il paziente è tornato nuovamente alla nostra attenzione dopo circa un anno e mezzo, nel luglio 2013, all'età di 7 anni, per odontalgia diffusa: all'esame obiettivo si evidenziava mobilità di III grado dei primi molari permanenti e gengivite diffusa, oltre alla dolenzia alla palpazione dei linfonodi sottomandibolari e latero-cervicali (Figura 5a).

Una nuova ortopantomografia delle arcate dentali mostrava un grave riassorbimento osseo su entrambe le arcate e in particolare nei settori molari (Figura 5b)

Viene prescritta una terapia antibiotica sistemica con metronidazolo in compresse nella dose di 500 mg al giorno, divise in 3 somministrazioni giornaliere, per 10 giorni consecutivi, e amoxicillina in sospensione pediatrica al 5 %, da assumere ogni 12 ore per 10 giorni, oltre a terapia analgica al bisogno con paracetamolo supposte da 250 mg e sciacqui con clorexidina collutorio allo 0,12 % per 15 giorni. Al termine della terapia antibiotica sono state quindi effettuate le estrazioni dei quattro primi molari permanenti in anestesia locale.

Per eseguire ulteriori accertamenti e indagare lo stato di salute sistemico, il bambino è stato inviato al reparto di pediatria dell' ospedale San Paolo. Sono stati rilevati dapprima gli esami ematochimici

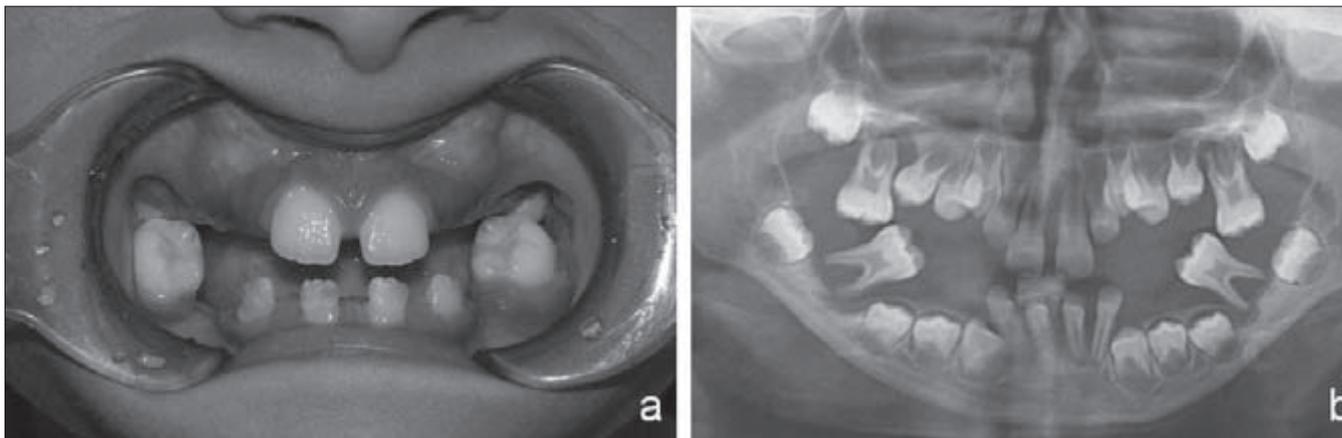


Figura 5.

a) Foto intraorale: si evidenziano gli elementi 11-21-16-26-36-32-31-41-42-46; b) Ortopantomografia delle arcate dentarie superiore e inferiore eseguita nel luglio 2013.

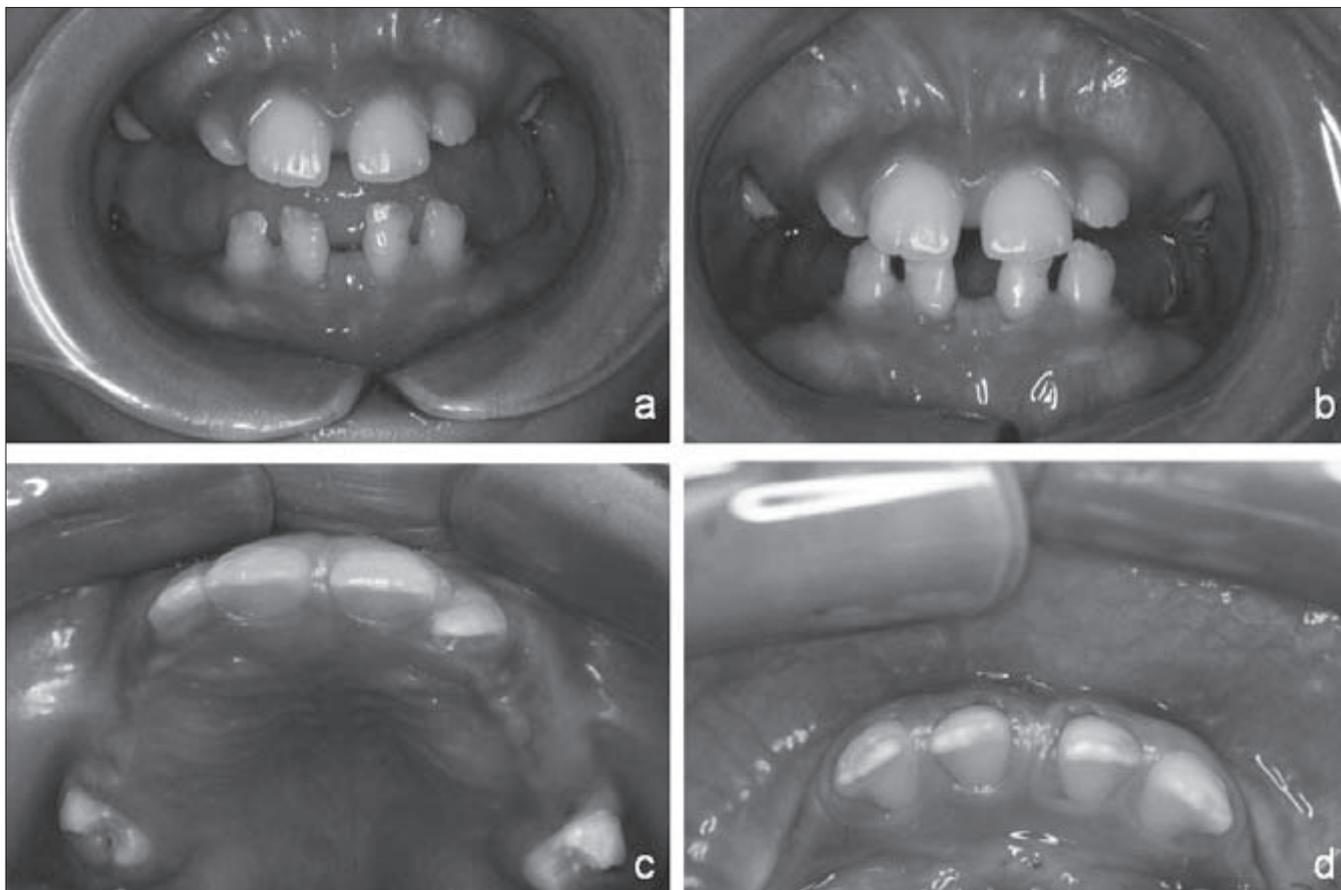


Figura 6.

a) Foto intraorale frontale; b) Foto intraorale frontale che mostra l'attuale occlusione del paziente; c) Foto intraorale dell'arcata superiore; d) Foto intraorale del gruppo incisivo inferiore.

e strumentali di routine che hanno rilevato una lieve anemia da carenza di ferro e un assetto immunologico nella norma (Tabella 1). È stato poi richiesto il test di funzionalità dei polimorfonucleati (PMN), indagato con metodo citofluorimetrico, che non ha evidenziato alcuna alterazione (Tabella 2).

La sorella minore di E.H. è stata visitata presso il nostro reparto e non presenta alcuna alterazione, né dal punto di vista dentale, né dal punto di vista parodontale.

Attualmente il bambino viene in visita di controllo nel nostro reparto ogni 3 settimane. Durante le ultime visite di controllo è stato

riscontrato un notevole miglioramento dell'igiene orale domiciliare da parte del paziente.

Ad oggi sono erotti completamente i quattro incisivi inferiori che presentano amelogenesi imperfetta e i due incisivi centrali superiori (Figura 6).

Il sondaggio parodontale ha rilevato una profondità di 3 mm su tutte le superfici degli elementi presenti, ad eccezione delle superfici mesiali degli elementi 31 e 41 che presentavano invece un sondaggio di 6 mm. È stata quindi programmata una seduta di scaling and root planing su 31 e 41 al fine di stabilizzare la profondità di sondaggio che verrà periodicamente controllata. I suddetti elementi presentano inoltre una mobilità di grado I che ha come causa il trauma occlusale. Infatti, non essendo in arcata i sestini e non essendo erotti ancora i premolari, l'unico contatto stabilizzante è tra gli incisivi centrali superiori e inferiori.

Questo contatto non può assicurare una adeguata funzione masti-

Tabella 1

## ESAMI EMATOCHIMICI.

		valore	v.norma
Globuli rossi	RBC	4,7	4-6 x 10 <sup>6</sup> /mcl
Emoglobina	HGB	11,1	12-18 g/dl
Ematocrito	HCT	34,4	37-52%
Piastrine	PLT	203	150-400 x 10 <sup>3</sup> /mcl
Globuli bianchi	WBC	7,1	4-10 x 10 <sup>3</sup> /mcl
G. Neutrofili (%)	neut %	46,6	37-70%
Linfociti (%)	lymph%	41,7	10-50%
Monociti (%)	mono%	7,4	0-10%
G. Eosinofili (%)	eo%	3,9	0-7%
G. Basofili (%)	baso%	0,4	0-2%

Tabella 2

## TEST DI FUNZIONALITA' DEI POLIMORFONUCLEATI.

Burst ossidativo		
Basale	2,11 %	MFI 92,55
Stimolato con PMA	99,34 %	MFI 1344,1
Test di fagocitosi		
E.Coli	99,19 %	

catoria né di stabilità mandibolare. Attendendo l'eruzione dei premolari, è stato consegnato al paziente un dispositivo preformato della tipologia Nite-Guide ( Nite-Guide Interim G, misura 4 • ), da indossare nelle ore notturne e 2/ 3 ore durante il giorno ( Figura 7). Il dispositivo elastomerico ha la funzione in di minimizzare il trauma oclusale a carico degli incisivi, interponendosi tra gli elementi dentari.

**Case report 2**

Nel 1990 giunge alla nostra attenzione il paziente F.D., di sesso maschile e di anni 5,5, inviatici dalla Clinica Pediatrica della nostra struttura ospedaliera.

In anamnesi venivano riferite dai genitori frequenti infezioni recidivanti delle vie aeree superiori con la necessità di protratti trattamenti antibiotici. Inoltre all'età di 3,5 anni il paziente aveva manifestato una intensa gengivite su entrambe le arcate.

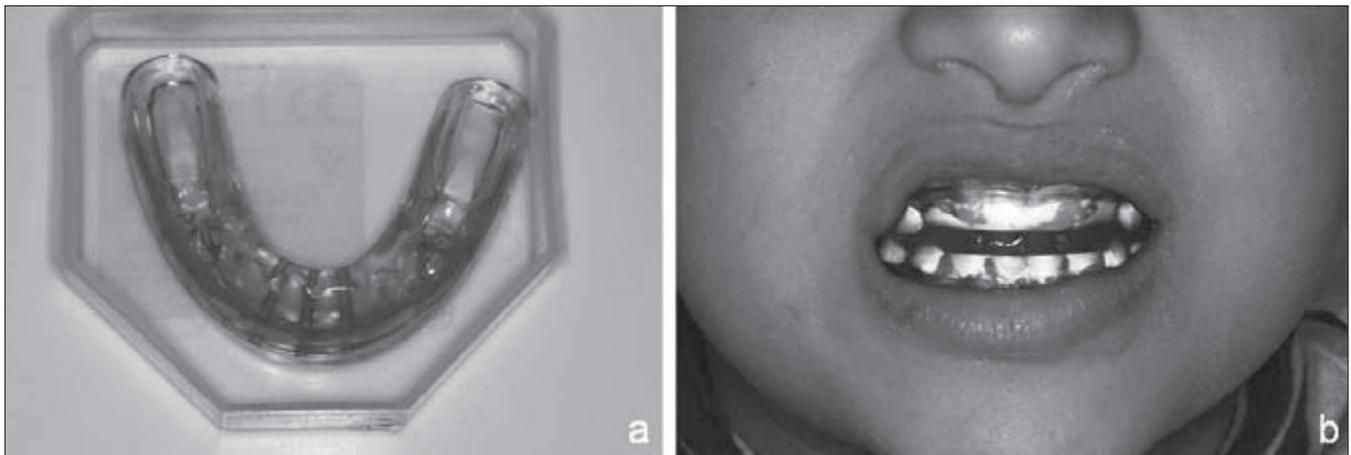
All'esame obiettivo si evidenziava un quadro di parodontite generalizzata di grave entità che aveva esitato nella perdita spontanea di nove elementi decidui. Era inoltre presente gengivite diffusa e recessioni gengivali in corrispondenza degli elementi decidui

ancora in arcata. L'igiene orale del paziente era molte scadente. Le due arcate presentavano grave riassorbimento osseo generalizzato con compromissione di tutti gli elementi della dentizione decidua: l'ortopantomografia eseguita mostrava infatti un esteso riassorbimento orizzontale con coinvolgimento di tipo passante delle forcazioni dei molari decidui presenti (Figura 8).

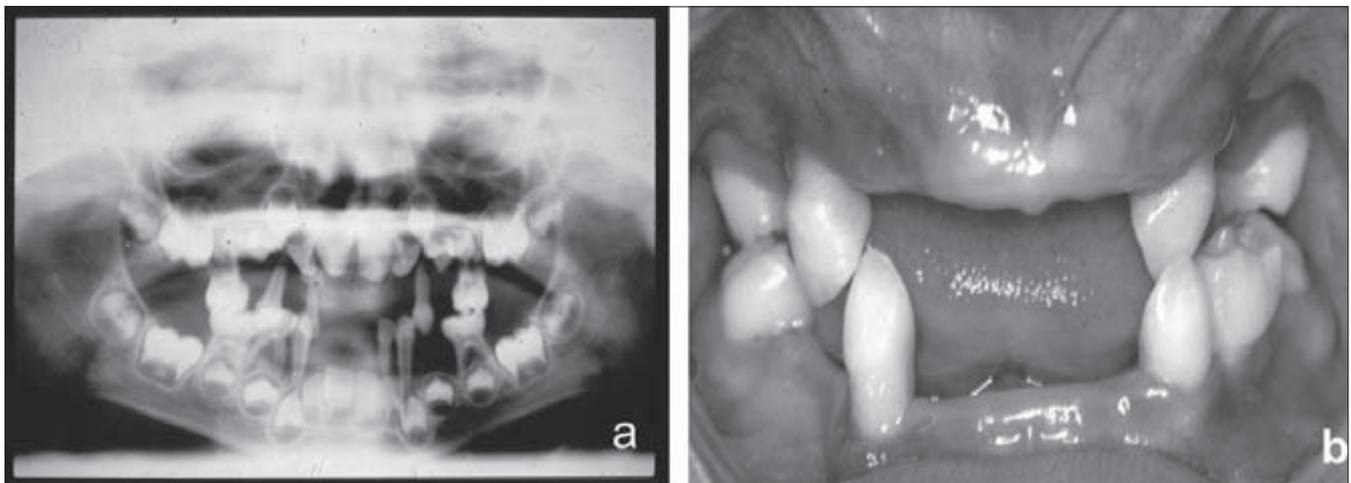
Tabella 3

ESAMI EMATOCHIMICI.

		valore	v.norma
Globuli rossi	RBC	4,8	4-6 x 10 <sup>6</sup> /mcl
Emoglobina	HGB	12,9	12-18 g/dl
Ematocrito	HCT	40,5	37-52%
Piastine	PLT	220	150-400 x 10 <sup>3</sup> /mcl
Globuli bianchi	WBC	11,89	4-10 x 10 <sup>3</sup> /mcl
G. Neutrofili (%)	neut %	70,7	37-70%
Linfociti (%)	lymph%	23,0	10-50%
Monociti (%)	mono%	3,3	0-10%
G. Eosinofili (%)	eo%	2,0	0-7%
G. Basofili (%)	baso%	1	0-2%



a) Dispositivo preformato Nite-Guide Interim G; b) Dispositivo Nite-Guide inserito in bocca. Figura 7.



a) Ortopantomografia delle arcate dentarie superiore e inferiore eseguita in prima visita; b) Foto frontale intraorale che mostra assenza di numerosi elementi decidui e ampio riassorbimento osseo orizzontale. Figura 8.

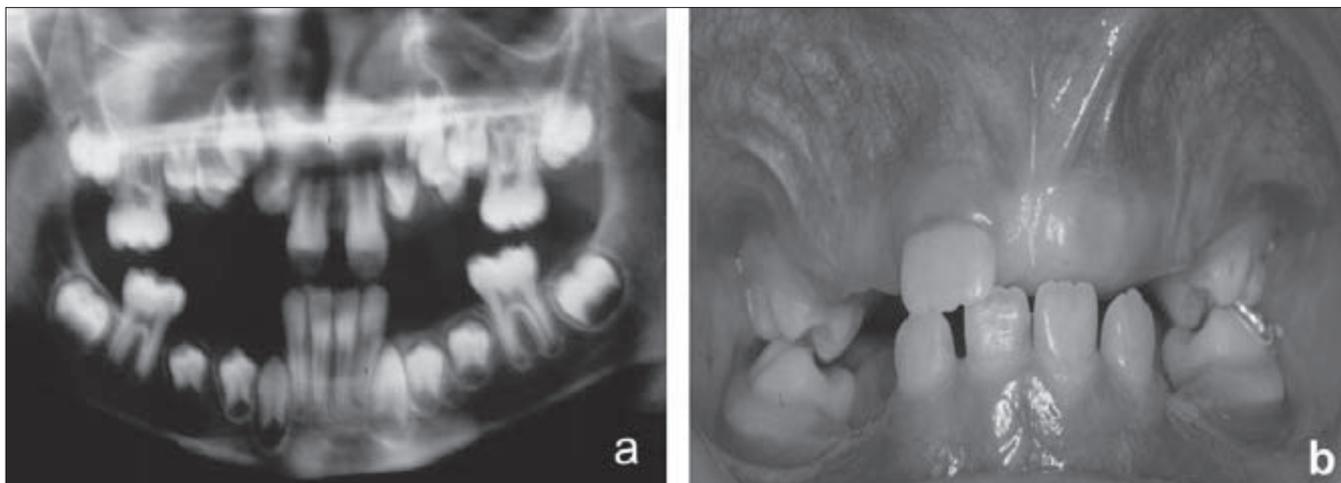


Figura 9.

a) Ortopantomografia eseguita all'età di 6,5 anni; b) Foto intraorale frontale che mostra regolare eruzione del gruppo incisivo inferiore, dell'incisivo centrale superiore di destra e dei primi molari permanenti.

Per ulteriori accertamenti sono stati eseguiti esami ematochimici che hanno documentato un modico aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES), una lieve leucocitosi con aumento del numero dei leucociti in circolo in senso assoluto, una lieve linfocitosi con rapporto CD4/CD8 inferiore ai limiti di norma e un deficit di funzionalità dei polimorfonucleati (PMN) (Tabella 3).

La valutazione della funzionalità dei polimorfonucleati è stata effettuata tramite alcuni test specifici: test di fagocitosi dei PMN periferici mediante incorporazione di Zymosan opsonizzato con plasma del paziente; test di chemiotassi (con la metodica di migrazione su gel di agarosio); test di generazione dell'anione superossido e valutazione dell'attività battericida (killing test) nei confronti di *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*. Tutti sono risultati positivi per alterazioni della funzionalità.

È stata inoltre effettuata l'analisi microbiologica della placca sottogengivale del paziente: sono stati effettuati 5 prelievi da 5 siti differenti di entrambe le arcate, secondo la metodica proposta da Slots e coll. Dopo diluizione, i campioni sono stati coltivati su agar-sangue in anaerobiosi stretta ed aerobicamente in un'atmosfera arricchita con il 5% di CO<sub>2</sub> sul terreno selettivo di agar-

sangue. Su 4 dei 5 campioni analizzati è stato isolato *A. actinomycetemcomitans* e in 2 campioni sono stati isolati ceppi di *Capnocytophaga* e *Bacteroides*. Gli antibiogrammi allestiti hanno dimostrato la sensibilità dei ceppi isolati nei confronti dell'ampicillina e del metronidazolo.

Presso il nostro reparto di Odontoiatria Infantile sono state eseguite le avulsioni precoci degli elementi decidui compromessi (52, 53, 63, 72, 73, 83, 84). È stata inoltre eseguita una terapia meccanica di scaling e root planing di tutte le superfici radicolari accessibili, accompagnata da irrigazioni sottogengivali con clorexidina allo 0,2%.

Il paziente ha inoltre effettuato tre cicli antibiotici ad intervalli mensili: essendo allergico all'amoxicillina, sono state somministrate le tetracicline, dotate di azione batteriostatica sulla maggior parte di batteri Gram+ e Gram-, in associazione al metronidazolo che è attivo soprattutto sulla porzione anaerobica della flora orale (in particolare su *A. actinomycetemcomitans* e *P.gingivalis*). Al termine della terapia si è riscontrata una risoluzione dell'infezione acuta, confermata dagli esami ematochimici di controllo (Tabella 4).

Il paziente è stato costantemente motivato all'igiene orale e, dopo la risoluzione del quadro acuto, è stato richiamato mensilmente per un anno e poi ogni 3 mesi nell'anno successivo. I controlli hanno confermato la stabilizzazione dei risultati e la buona salute orale del paziente, con regolare eruzione dei gruppi incisivi permanenti superiore ed inferiore e dei sestri superiori ed inferiori (Figura 9).

Sono stati inoltre realizzati dei mantenitori di spazio rimovibili, con ganci su 16, 11, 21, 26 per il superiore e su 36, 32, 42, 46 per l'inferiore, che il paziente ha portato durante la fase di eruzione dei permanenti. Fino al 2011, il paziente è stato sottoposto a controlli periodici semestrali e a regolari sedute di igiene orale professionale che hanno permesso il mantenimento della salute parodontale, grazie anche alla costante collaborazione da parte del paziente.

Tabella 4

## ESAMI EMATOCHIMICI.

		valore	v.norma
Globuli rossi	RBC	4,73	4-6 x 10 <sup>6</sup> /mcl
Emoglobina	HGB	15,1	12-18 g/dl
Ematocrito	HCT	43,2	37-52%
Piastine	PLT	214	150-400 x 10 <sup>3</sup> /mcl
Globuli bianchi	WBC	8,98	4-10 x 10 <sup>3</sup> /mcl
G. Neutrofili (%)	neut %	60,7	37-70%
Linfociti (%)	lymph%	29,9	10-50%
Monociti (%)	mono%	5,5	0-10%
G. Eosinofili (%)	eo%	2,1	0-7%
G. Basofili (%)	baso%	4,4	0-2%

## Discussione

La parodontite prepuberale è una forma di parodontite grave che determina perdita di attacco parodontale e osso di supporto e quindi mobilità dentale; può manifestarsi già in dentizione decidua, come nei case report presentati.

È sempre indicato in questi casi indagare la presenza di patologie sistemiche o immunologiche<sup>16</sup> per studiarne eventuali correlazioni. Il primo è un raro caso in cui la diagnosi di parodontite prepuberale non è associata alla diagnosi di altra patologia sistemica; nel secondo caso è stata invece riscontrata un'alterazione di funzionalità dei polimorfonucleati.

Il successo della terapia dipende innanzitutto dalla diagnosi precoce a cui seguirà un follow-up costante mirato a mantenere lo stato di salute orale.

Il trattamento prevede in questi casi il monitoraggio con scadenza mensile dello stato parodontale del bambino: i parametri parodontali di indice di placca, indice di sanguinamento gengivale e profondità di sondaggio vengono rilevati ad ogni controllo.

Vengono inoltre eseguite mensilmente sedute di igiene orale professionale, scaling and root planing degli elementi con profondità di sondaggio superiore a 3 mm, oltre a sciacqui con colluttori contenenti clorexidina alla concentrazione dello 0,2%. Viene sempre rinnovata la motivazione ad una igiene orale domiciliare eccellente che risulta determinante: infatti, nel primo caso, il paziente ha mantenuto un'igiene orale scadente fino all'età di 7 anni, con compromissione dei sestri permanenti; nel secondo caso invece il paziente ha applicato correttamente e costantemente le manovre di igiene orale domiciliare fin dall'età di 4 anni con stabilizzazione immediata del quadro parodontale.

La maggior parte degli studi suggerisce che alla terapia causale vada aggiunto l'utilizzo degli antibiotici: i più indicati sono i betalattamici, talvolta in associazione al metronidazolo. Tuttavia i casi di parodontite aggressiva generalizzata non sempre rispondono agli antibiotici convenzionali: in questi pazienti sarebbe opportuno eseguire un test di laboratorio su prelievi di placca per identificare i patogeni resistenti.<sup>17,18,19</sup>

Va inoltre monitorata attentamente l'eruzione degli elementi permanenti.

## Conclusioni

La malattia parodontale nei bambini e negli adolescenti ha una prevalenza molto minore rispetto alla malattia parodontale che si manifesta in età adulta.<sup>20</sup>

In molti casi le forme distruttive sono associate a patologie sistemiche; in altri casi invece la causa della maggiore suscettibilità ai patogeni e della precoce manifestazione della patologia rimane sconosciuta.

La diagnosi precoce è essenziale ai fini del successo della terapia. Per combattere la severità e la progressione della malattia è necessario attuare misure preventive che includono visite mensili,

sciacqui con colluttori contenenti clorexidina, terapia antibiotica quando necessaria e soprattutto motivazione costante all'igiene orale domiciliare.

Risulta infine fondamentale che tutti i professionisti della salute dell'infanzia – sia odontoiatri pediatrici che pediatri – condividano le conoscenze necessarie per la corretta diagnosi e gestione clinica della patologia al fine di poter intervenire precocemente nelle fasi iniziali della manifestazione.

## Bibliografia

- Page R. C, Offenbacher S, Sciroeder H, Seymour G. & Kornman K. (1997) Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000 14.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
- Novak MJ. Classification of disease and conditions affecting the periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, eds. *Carranza's Clinical Periodontology*, 9th ed., chapter 4. Philadelphia: The W.B. Saunders Co.;2002:64-73.
- Welte K, Boxer LA. Severe congenital neutropenia: Pathophysiology and therapy. *Semin Hematol* 1997;34:267-278.
- Zeidler C, Boxer L, Dale DC, Freedman MH, Kinsey S, Welte K. Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol* 2000;109:490-495.
- Boughman JA, Halloran SL, Roulston D, Schwartz S, Suzuki JB, Weitkamp LR, Wenk RE, Wooten R, Cohen MM. An autosomal-dominant form of juvenile periodontitis: its localization to chromosome 4 and linkage to dentinogenesis imperfecta and Gc. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1986;6(4):341-50.
- Lindhe J., *Parodontologia clinica e odontoiatria impiantare*, Quarta edizione Edi ermes
- Sjödén B, Matsson L, Unell L, Egelberg J. Marginal bone loss in the primary dentition of patients with juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1993 Jan;20(1):32-6.
- Baer PN. The case for periodontosis as a clinical entity. *J Periodontol*. 1971 Aug;42(8):516-20.
- Albandar JM, Brown LJ, Genco RJ, Löe H. Clinical classification of periodontitis in adolescents and young adults. *J Periodontol*. 1997 Jun;68(6):545-55.
- Califano JV, Gunsolley JC, Nakashima K, Schenkein HA, Wilson ME, Tew JG. Influence of anti-*Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 (serotype b) lipopolysaccharide on severity of generalized early-onset periodontitis. *Infect Immun*. 1996 Sep;64(9):3908-10.
- Slots J. Importance of black-pigment *Bacteroides* in human periodontal disease. In *Host-parasite interactions in periodontal diseases* RJ Genco, SE Mergenhagen – 1982.
- Wilson ME, Zambon JJ, Suzuki JB, Genco RJ. Generalized juvenile periodontitis, defective neutrophil chemotaxis and *Bacteroides gingivalis* in a 13-year-old female. A case report. *J Periodontol*. 1985 Aug;56(8):457-63.
- Shaddox L.M., Huang H., Lin T., Hou W., Harrison P.L., Aukhil I., Walker C.B., Klepac-Ceraj V., Paster B.J. Microbiological Characterization in Children with Aggressive Periodontitis *J Dent Res* 91(10):927-933, 2012.

- <sup>15</sup> Joanna J, Kamma Nick A, Lygidakis, Nakou M. Subgingival microflora and treatment in prepubertal periodontitis associated with chronic idiopathic neutropenia *J Clin Periodontol* 1998; 25:759-765.
- <sup>16</sup> Majorana A, Notarangelo L, Savoldi E, Gastaldi G, Lozada-Nur F. Leukocyte adhesion deficiency in a child with severe oral involvement *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 691-4.
- <sup>17</sup> Gunsolley JC, Califano JV, Koertge TE, Burmeister JA, Cooper LC, Schenkein HA. Longitudinal assessment of early onset periodontitis. *J Periodontol*. 1995 May;66(5):321-8.
- <sup>18</sup> Asikainen S, Jousimies-Somer H, Kanervo A, Saxén L. The immediate efficacy of adjunctive doxycycline in treatment of localized juvenile periodontitis. *Arch Oral Biol*. 1990;35 Suppl:231S-234S.
- <sup>19</sup> Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol* 2000. 1996 Feb;10:45-78. Review.
- <sup>20</sup> Löe H, Brown LJ. Early onset periodontitis in the United States of America. *J Periodontol*. 1991 Oct;62(10):608-16.