

ZDRAVJE USTNE VOTLINE OTROK S PRIMARNO IMUNSKO POMANJKLJIVOSTJO

Oral health in children with primary immunodeficiency

A. Pavlič, Š. Blazina, G. Markelj, N. Toplak, P. Fleming, T. Avčin

Izvleček

Imunski sistem delimo na naravno in pridobljeno imunost. Za receptorje naravne imunosti je genski zapis prisoten že v zarodnih celicah, receptorji pridobljene imunosti pa nastajajo naključno s preurejanjem genov. Zaradi odsotnosti delovanja ali nepravilnega delovanja imunskega sistema se bo zelo verjetno razvila bolezen primarne ali sekundarne imunske pomanjkljivosti: primarne, kadar je bolezen prirojena, in sekundarne, kadar se je bolezen razvila zaradi dejavnikov okolja. Bolezni primarne imunske pomanjkljivosti je mnogo, vendar z nizko obolevnostjo. V Sloveniji je registriranih 261 bolnikov s primarno imunsko pomanjkljivostjo, pri 115 je bolezen tudi genetsko opredeljena. Pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo so klinično najpomembnejše pogoste okužbe (kože, srednjega ušesa, sinusov, pljuč, notranjih organov in sistemske okužbe), pri katerih je potek lahko tudi težak. Pri teh bolnikih se lahko razvijejo avtoimunske manifestacije in imajo večje tveganje za razvoj malignih bolezni. V ustni votlini je pogost gingivitis, ki lahko napreduje v parodontitis. Na mehkih tkivih ustne votline se največkrat razvijejo ponavljajoči se aftozni stomatitis, labialni herpes, kandidoza ali razjede ustne sluznice. Nekateri bolniki s primarno imunsko pomanjkljivostjo imajo razvojno okvarjeno zobno sklenino. Namen članka je opozoriti bralca, da so pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo boleznijo zob, obzobnih tkiv in ustne sluznice pogostejše ter pogosto težjih oblik kot pri zdravi populaciji.

Ključne besede:
primarna imunska pomanjkljivost, obolevnost, zdravje ustne votline

Abstract

The immune system may be divided into innate and acquired immunity. While the genes coding for innate immunity receptors are already present in germ cells, acquired immunity receptors are generated randomly by rearrangement of genes. The absence or malfunction of the immune system is likely to lead to an immunodeficiency disease, which may be primary (congenital) or secondary (arising due to environmental factors). Many types of primary immunodeficiency diseases have been identified, but the majority of these are very rare. In Slovenia, there are currently 261 registered patients with primary immunodeficiency; in 115 of them a genetic basis for their disease has been established. Patients with primary immune deficiency are subject to frequent infections affecting the skin, middle ear, sinuses, lungs, internal organs or the body as a whole, which may have a severe course. Autoimmune manifestations can develop, and the risk of malignancy is increased. In the oral cavity, gingivitis is common, and periodontitis can occur. Common disorders affecting the soft tissues of the oral cavity include recurrent aphthous stomatitis, herpes labialis, candidiasis, and mouth ulcers. Some patients with primary immune deficiency have defective tooth enamel formation.

Key words:
primary immunodeficiency, morbidity, oral health

Uvod

Delovanje imunskega sistema pomembno vpliva na naše zdravje. Kompleksna sestava imunskih celic, zunajceličnih in znotrajceličnih molekul nas varuje pred mikroorganizmi, s katerimi prihajamo v stik skozi kožo ali sluznice. Imunski sistem jih prepozna in odstrani s fagocitozo ob pomoči komplementa in protiteles ter s citotoksičnim delovanjem limfocitov T in celic naravnih ubijalk – NK-celic (angl.: natural killer cells) (Abbas, 2011). Imunski odziv uravnavajo citokini (interlevkini, interferoni, faktorji tumorske nekroze – TNF) in kemokini. To so beljakovine, ki uravnavajo rast, diferenciacijo in aktivacijo celic (Commins in sod., 2010).

Imunski sistem delimo na naravno in pridobljeno imunost. Prvo sestavljajo makrofagi, dendritične celice, mastociti, nevtrofilci, NK-celice, komplement in druge molekule (npr. v slini prisotni laktoferini, lizocimi in histatini), drugo pa limfociti T in B ter imunoglobulini. Bistvena razlika je, da je genski zapis za receptorje naravne imunosti, ki prepoznavajo konservativne strukture mikroorganizmov, zapisan že v zarodnih celicah, zato je odziv takojšen. Receptorji pridobljene imunosti pa nastajajo naključno s preurejanjem genov, zato je ta odziv počasnejši, vendar s prednostjo prepoznave neprimerno večjega števila različnih molekul (Turveyin Broide, 2010). Vsak izmed okoli 10^{12} limfocitov razpozna in veže samo določen antigen, limfociti T s T-celičnim receptorjem, limfociti B pa z imunoglobulini (Fleisher, 1997). Limfociti T prepoznajo samo antigene, ki so izpostavljeni na molekuli HLA (angl.: human leukocyte antigene) na površini celic. Razpoznavi antigena sledijo številne delitve tega limfocita, kar zagotovi veliko število celic, ki se odzivajo samo na antigen, ki je bil predstavljen. Limfociti T-pomagalk aktivirajo ustrezne limfocite B, čemur sledijo številne delitve teh limfocitov.

Odsotnost ali nepravilno delovanje katere koli sestavine imunskega sistema vodi v imunsko pomanjkljivost (IP). Primarna imunska pomanjkljivost (PIP) je prirojena in je posledica mutacije v genomu, sekundarna (SIP) pa je pridobljena in je lahko posledica okužbe z virusom HIV ali delovanja zdravil (npr. imunosupresivno zdravljenje po presaditvi organa ali pri vnetni bolezni, kot sta npr. idiopatični juvenilni artritis ali Crohnova bolezen), ki zavirajo imunski sistem (Scully, 2010). V svetu je najpogostejši vzrok SIP podhranjenost (Puck, 1997). SIP imajo bolniki s sladkorno boleznijo in bolniki z nekaterimi

malignimi boleznimi (npr. levkemijo ali limfomom). K SIP prištevamo tudi obsežno izgubo imunoglobulinov pri nekaterih bolezenskih stanjih (npr. nefrotskem sindromu, limfangiektaziji, hudih opeklinah ali hudi driski) (Scully, 2010). Na imunski odziv lahko vplivajo tudi stres, kajenje in kirurški posegi.

Klinično najpomembnejša posledica IP so pogostejše okužbe, ki imajo lahko težji potek ali pa jih povzročajo oportunistični povzročitelji (npr. *Pneumocystis jiroveci*). Pogoste so okužbe kože, srednjega ušesa, sinusov, pljuč, notranjih organov in sistemske okužbe (Uzzaman in Fuleihan, 2012). Pri nekaterih PIP se pojavljajo patognomonične spremembe na zobeh. Za številne PIP so značilne avtoimunske manifestacije, nekatere pa so povezane z večjim tveganjem za maligne bolezni. V Preglednici 1 je navedenih 10 opozorilnih znakov za PIP pri otrocih (Jeffrey Modell foundation). V primeru prisotnosti vsaj dveh izmed opozorilnih znakov se svetuje pregled zaradi suma na PIP.

Danes je poznanih skoraj 200 različnih PIP in večina je zelo redkih (Al-Herz in sod., 2011). So posledica mutacij enega ali več genov, pomembnih za imunski odziv. Najpogostejše oblike dedovanja so avtosomno recesivne in X-vezane. Pri dveh najpogostejših PIP, selektivnem pomanjkanju IgA in navadni variabilni imunske pomanjkljivosti, je pogosta sporadična mutacija (Scully, 2010). V Preglednici 2 je prikazana razdelitev PIP v 8 skupin.

Preglednica 1: Deset opozorilnih znakov za primarno imunske pomanjkljivosti pri otrocih (Jeffrey Modell foundation):

1. Najmanj štiri okužbe ušes v enem letu
2. Najmanj dve težji okužbi sinusov v enem letu
3. Najmanj dva meseca antibiotičnega zdravljenja z majhnim učinkom
4. Najmanj dve pljučnici v enem letu
5. Zastoj rasti teže in višine pri dojenčku
6. Ponavljajoči se globoki ognojki na koži ali ognojki v notranjih organih
7. Ponavljajoči se soor v ustih ali glivične okužbe na koži
8. Potreba po intravenskih antibiotikih za zdravljenje okužb
9. Najmanj dve globoki okužbi s septikemijo
10. Pozitivna družinska anamneza za primarno imunske pomanjkljivosti

Preglednica 2: Razvrstitev primarnih imunskih pomanjkljivosti (povzeto po avtorjih Al-Herz in sod., 2011) z nekaj primeri v vsaki skupini:

1. Kombinirane T- in B-celične imunske pomanjkljivosti
 - Težka kombinirana imunska pomanjkljivost (SCID)
2. Dobro definirani sindromi z imunsko pomanjkljivostjo
 - Ataksija telangiektazija (sindrom Louis-Bar)
 - Sindrom Nijmegen
 - Sindrom Di George
 - Sindromi hiper IgE (sindrom Job)
3. Imunske okvare s prevladujočim pomanjkanjem protiteles
 - X-vezana agamaglobulinemija
 - Navadna variabilna imunska pomanjkljivost (CVID)
 - Selektivno pomanjkanje IgA
4. Bolezni imunske regulacije
 - Avtoimuni limfoproliferativni sindromi (ALPS)
 - Avtoimuna poliendokrinopatija s kandidozo in ektodermalno distrofijo (APECED)
5. Prirojene okvare števila in funkcije fagocitov
 - Okvare diferenciacije nevtrofilcev*
 - Ciklična nevtropenija
 - Kongenitalna agranulocitoza (sindrom Kostman)
 - Okvare gibljivosti nevtrofilcev*
 - Sindrom Shwachman-Diamond
 - Sindrom Papillon-Lefevre
 - Sindrom pomanjkljive levkocitne adhezije (Leukocyte adhesion deficiency – LAD)
 - Neučinkovita fagocitoza*
 - Kronična granulomatozna bolezen (Chronic granulomatous disease – CGD)
6. Okvare naravne imunosti
 - Kronična mukokutana kandidoza
7. Avtoinflamatorne bolezni
 - Familiarna mediteranska vročica (FMF)

8. Pomanjkljivosti komplementnega sistema

Hereditarni angioedem – HAE (pomanjkanje ali nezadostna učinkovitost inhibitorja C1)

Pomanjkanje posameznih komponent komplementa

Prevalenca primarnih imunskih pomanjkljivosti

Epidemiološke podatke o PIP zbiramo v evropskem in nacionalnih registrih. V Sloveniji podatke za nacionalni register zbiramo v Službi za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani, kjer vodijo večino teh bolnikov. Podatki o slovenskih bolnikih s PIP so vključeni v spletno podatkovno bazo Evropskega združenja za imunske pomanjkljivosti (ESID).

V nadaljevanju sledi pregled do zdaj zbranih podatkov iz slovenskega registra s poudarkom na pogostnosti posameznih bolezni, deležu genetske potrditve in zdravljenju. Vseh vpisanih bolnikov je 261. Od tega je 239 živih, 22 umrlih, 5 pa jih ne prihaja več na preglede. Delež moških je 44 %. Bolezen je bila genetsko opredeljena pri 115 bolnikih (44 %). Delež bolnikov z genetsko opredeljeno boleznijo je višji v skupinah bolezni, ki so genetsko dobro opredeljene, npr. agamaglobulinemija (mutacija v genu BTK – 100 %), kronična granulomatozna bolezen (mutacija v genu za oksidazo NADPH – 100 %) in sindrom Di George (delecija na 22. kromosomu – 100 %), manjši pa v skupinah, ki so genetsko slabše opredeljene, npr. CVID – 0 %. Konsangvinost je pri nas redka.

Največjo skupino bolnikov s PIP predstavljajo bolniki z okvaro komplementa (42 bolnikov, 16 %). Največ bolnikov ima pomanjkljivost komponent komplementa C2 in C8, imeli so pogoste bakterijske okužbe, nekateri tudi meningitis. Naslednja velika skupina bolnikov ima protitelesno imunsko pomanjkljivost (29 bolnikov, 11 %). Največ bolnikov ima selektivno pomanjkanje IgA, večina preostalih pa agamaglobulinemijo (8 bolnikov) in CVID (6 bolnikov). Bolnikov z dobro definiranimi sindromi je 27 (10 %), od teh jih ima 9 sindrom Di George, 5 ataksijo-telangiektazijo, 3 sindrom hiper IgE, po dva bolnika pa sindrom Nijmegen, Wiscot-Aldrich, osteopetrozo, Shimkejevo bolezen in sindrom Netherton. Velika skupina bolnikov ima okvarjeno delovanje fagocitov (23 bolnikov oz. 9 %), od teh ima 12 bolnikov kronično granulomatozno bolezen, 5 sindrom Papillon-Lefevre, 3 hudo kongenitalno nevtropenijo, 2 sindrom Swachman-Diamond in 1 sindrom Barth.

Otroke s PIP zdravimo zdravniki različnih specialnosti. Najpogostejši način zdravljenja je nadomeščanje imunoglobulinov, ki jih bolniki lahko prejemajo v obliki intravenske infuzije ali s podkožnimi aplikacijami. Nekateri bolniki prejemajo antibiotično zaščito. Osem bolnikov je imelo transplantacijo krvotvornih matičnih celic, pri dveh bolnikih s težko kombinirano imunsko pomanjkljivostjo so transplantacijo krvotvornih matičnih celic uspešno opravili v Službi za hematologijo in onkologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani.

Klinični znaki v ustni votlini pri primarnih imunskih pomanjkljivostih

Pri otrocih s PIP so bolezenski klinični znaki v ustni votlini pogosti in raznoliki. Ti znaki v ustni votlini so delno odraz določene nepravilnosti imunskega sistema, zaradi katere je bolnik zbolel. Na mehkih tkivih ustne votline se največkrat razvijejo ponavljajoči se aftozni stomatitis, labialni herpes, kandidoza in razjede ustne sluznice (Atkinson in sod., 2000; Szczawinska-Poplonyk in sod., 2009). Tudi bolezni obzobnih tkiv so pri teh bolnikih pogoste: vnetja dlesni lahko napredujejo v agresivni parodontitis. Razen bolezni ustne sluznice in obzobnih tkiv so pri nekaterih bolnikih s PIP prisotne tudi razvojne nepravilnosti trdih zobnih tkiv.

Med najpogostejše oblike PIP spadajo bolezni s pomanjkljivostmi protiteles (Scully, 2010). Te bolezni se najpogosteje izražajo s simptomi bakterijskih okužb zgornjih dihal, lahko pa tudi z virusnimi, glivičnimi ali parazitskimi okužbami. V drugi raziskavi, ki je vključevala bolnike z navadno variabilno imunsko pomanjkljivostjo, X-vezano agamaglobulinemijo in sindromom hiper IgM, pa so kot najpogostejši bolezenski znak v ustni votlini opisali afte (Meighani in sod., 2011). Drugi bolezenski znaki v ustni votlini teh bolnikov so bili herpetične razjede, gingivitis, hipoplazije sklenine in kandidoza; pogosteje je bil prisoten tudi zobni kamen.

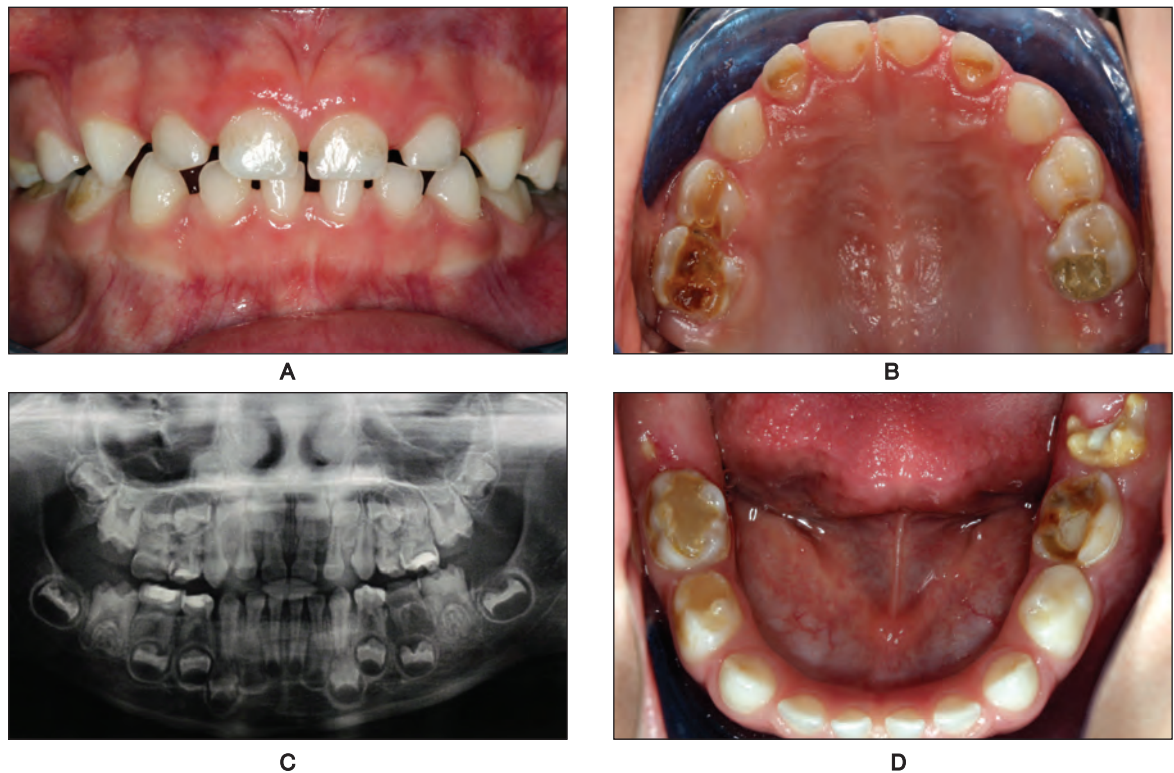
Kronična kandidoza je značilna za več sindromov, pri katerih je okrnjeno število ali delovanje limfocitov T: pri granulomatozni kandidozi (difuzni obliki kronične kandidoze mukoznih membran in kože), avtoimunski poliendokrinopatiji s kandidozo in ektodermalno distrofijo oz. boleznimi APECED (angl.: autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy), sindromu

kandidoze s timomom in sindromom Good (timom s hipogamaglobulinemijo) (Scully, 2010). Kandidoza je lahko prisotna tudi pri sindromu Di George, ki se razvije zaradi hipoplazije timusa. Bolniki s sindromom Di George (Klingberg in sod., 2005) in boleznijo APCED (Ahonen in sod., 1990; Lukinmaa in sod., 1996; McGovern in sod., 2008; Pavlič in Waltimo-Sirén, 2009) imajo lahko tudi razvojno okvarjeno sklenino zob. Razvojno okvarjena je lahko sklenina stalnih in mlečnih zob (Slika 1). O hipoplastičnih okvarah zob avtorji poročajo tudi pri bolnikih s primarno pomanjkljivostjo protiteles (Meighani in sod., 2011).

V ustni votlini bolnikov z nevtropenijo ali nezadostnim delovanjem nevtrofilcev se pojavljajo predvsem trije bolezenski znaki: razjede po ustni sluznici, gingivitis in parodontitis (Szczawinska-Poplonyk in sod., 2009). Slika 2 prikazuje klinično sliko ustne votline bolnice z nevtropenijo in trombocitopenijo. Pri teh bolnikih se vnetje hitro širi tudi v primeru pulpitisa. Pri bolezenskih stanjih z okrnjeno fagocitozo je večkrat prisotna še kandidoza (Atkinson in sod., 2000).

Vnetja obzobnih tkiv povzročajo bakterije, zato ni presenetljivo, da se pri boleznih z neustreznim delovanjem nevtrofilcev pogosto razvijeta gingivitis in parodontitis (Atkinson in sod., 2000). Gingivitis lahko napreduje v agresivni parodontitis (Meyle in Gonzales, 2000). Klasifikacija boleznih obzobnih tkiv iz leta 1999 razlikuje med agresivnim parodontitisom in parodontitisom, ki se razvije pri dednih boleznih, vključno s ciklično nevtropenijo, sindromom pomanjkljive adhezije levkocitov, sindromom Papillon-Lefevre, Chediak-Hidashi-jevim sindromom in prirojeno agranulocitozo (Dibart in Dietrich, 2009). Strokovna literatura pa tudi hitro napredujoči parodontitis otrok in mladostnikov z imunsko pomanjkljivostjo opisuje kot agresivni parodontitis. Agresivni parodontitis se lahko razvije v lokalizirani obliki, predvsem ob prvih stalnih kočnikih in sekalcih, za katero je značilno relativno pomanjkanje kliničnih znakov vnetja, ali v generalizirani obliki z veliko bolj izraženimi bolezenskimi znaki (Armitage in Cullinan, 2000).

O agresivnem parodontitisu, ki se razvije že v mlečnem zobovju, avtorji poročajo pri prirojeni agranulocitozi ali sindromu Kostman, za katerega je značilen razvoj abscesov na različnih delih telesa (koži, pljučih, v ušesu in ustni votlini) že



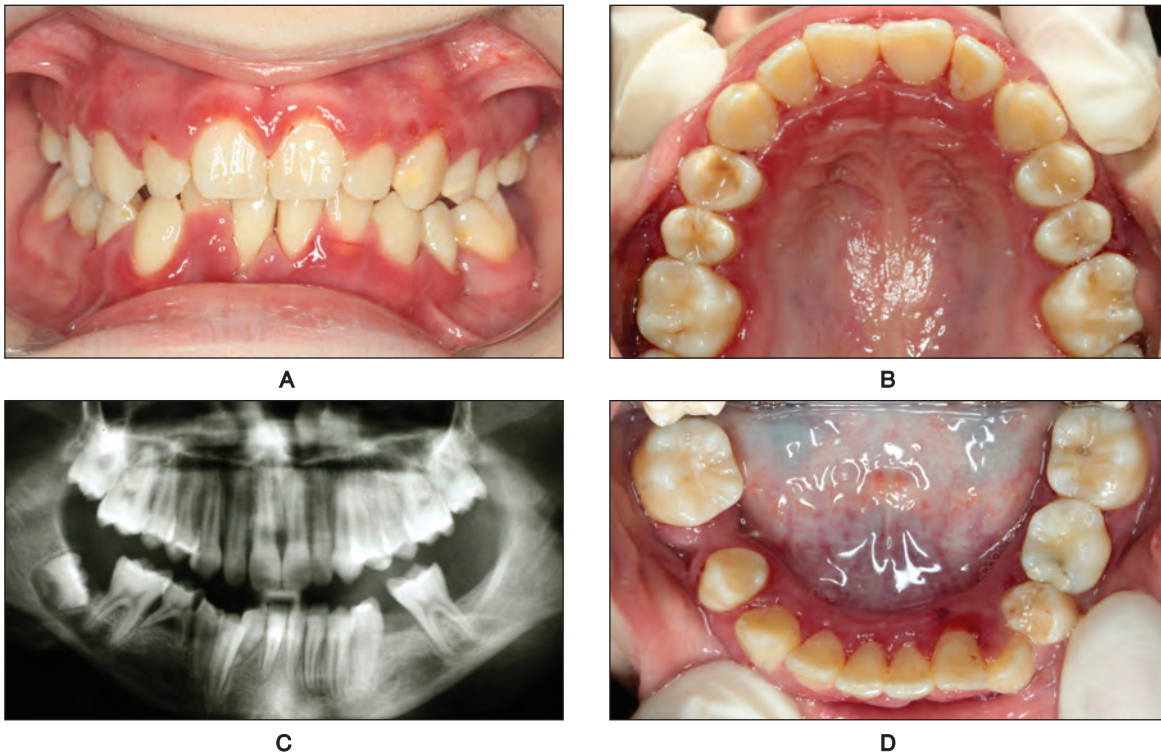
Slika 1: **A** – Mlečno zobovje 5-letne deklice z razpoznano boleznijo APECED ima izrazito kredasto-mlečno barvo zob ter obsežne lezije na mlečnih kočnikih zgornje in spodnje čeljusti (B, D). **B** – Na zgornjih stranskih sekalcih so vidni deli z manjkajočo sklenino. **D** – V spodnjem zobnem loku je delno izrasel levi prvi stalni kočnik, ki je obsežno hipoplastičen. **C** – Na panoramskem rentgenskem posnetku so vidne obsežne hipoplazije sklenine tudi na zametkih drugih, še neizraslih, prvih stalnih kočnikov.

kmalu po rojstvu (Defraia in Marinelli, 2001). Pri Chediak-Higashijevem sindromu, pri katerem nevtropenijo spremlja pomanjkljiva kemotaksa nevtrofilcev in njihovo nezadostno intracelularno uničevanje mikroorganizmov ter slabša aktivnost NK-celic, je posledica agresivnega parodontitisa lahko obsežna izguba alveolne kosti in zob (Atkinson in sod., 2000). Kljub običajni zdravstveni in zobozdravstveni oskrbi se parodontitis pogosto razvije pri bolnikih s težko obliko prirojene nevtropenije (Ye in sod., 2011). O parodontitisu avtorji poročajo pri bolnikih s ciklično nevtropenijo (Nakai in sod., 2003), boleznimi, pri kateri se v rednih presledkih izmenjujejo obdobja nevtropenije z obdobji remisije (Chen in sod., 2013; Germeshausen in sod., 2013). Posledično se v razdobjih 21 dni oz. v obdobjih nevtropenije na ustni sluznici pojavljajo razjede, ki so za bolezen značilne, lahko pa se razvije tudi težka oblika parodontalne bolezni (Matarasso in sod., 2009).

Prepoznavanje bolezni ustne votline in zobozdravstvena oskrba bolnikov z boleznimi primarne imunске pomanjkljivosti

Pri bolnikih s PIP je število bolezni zob, obzobnih tkiv in ustne sluznice večje kot pri zdravi populaciji (Meighani in sod., 2011), pogostejši in težji pa so tudi njihovi zapleti. Smiselno in upravičeno je, da so ti bolniki ne le pod rednim zdravniškim, pač pa tudi pod rednim zobozdravniškim nadzorom.

Zdravje ustne votline pacientov s PIP je pogosto odraz osnovne bolezni, zato naj bo anamneza natančna in naj vključuje vse pomembne podatke o splošni bolezni pacienta, vključno z relevantnimi laboratorijskimi izvidi. Laboratorijske preiskave lahko vključujejo diferencialno krvno sliko, hitrost sedimentacije eritrocitov, oceno stanja hemoglobina in feritina (oz. železa in sposobnost vezave železa), oceno količine vitaminov B6, B12 in folatov v krvi oz. eritrocitih ter ugotavljanje morebitne



Slika 2: **A, B** in **D** – Vnetje dlesni in obzobnih tkiv 12-letne bolnice s težko nevtropenijo (372 celic/mm^3) in trombocitopenijo ($62 \times 10^9/\text{L}$). **C** – Panoramski rentgenski posnetek prikazuje tudi izgubo alveolne kosti ob prvih stalnih kočnikih in ob drugem mlečnem kočniku v spodnji čeljusti, ki je brez zametka za stalni ličnik. Pacientki smo mlečni kočnik z obsežno razgaljeno furkacijo ekstrahirali pod antibiotično zaščito.

prisotnosti antitransglutaminaznih ali antiendo-mizialnih protiteles, ki bi kazala na celiakijo (Rogers in Hutton, 1986; Scully, 2010). Z laboratorijskimi preiskavami se poskuša izključiti morebitna sistemska obolenja, za katera so značilni določeni klinični znaki. Npr. pri ponavljajočih se aftoznih stomatitisih se preverja, ali je vzrok katera izmed bolezni, pri katerih so afte zelo pogoste: celiakija, sistemski eritematozni lupus, okužba z virusom HIV ali Behçetova bolezen (Scully, 2010; Kalkan in sod., 2013). Če pri pacientu ni ugotovljena sistemska bolezen, a ima pogoste ponovitve aftoznega stomatitisa in anamnestični podatki kažejo na možnost določene sistemske bolezni, naj zobozdravnik napoti bolnika k zdravniku na klinično preiskavo in nadaljnje ustrezno laboratorijsko testiranje (Scully, 2010).

Stomatološka klinična preiskava mora vključevati tudi oceno količine zobnega plaka in morebitno krvavitev dlesni, recesije dlesni ali razgaljenih furkacij zobnih korenin. Pri bolnikih s sumom na bolezen parodonticija,

mlajših od 12 let, zobozdravnik s parodontalno sondo naredi osnovni parodontalni pregled indeksnih zob: vseh štirih prvih stalnih kočnikov, desnega zgornjega in levega spodnjega centralnega sekalca (Dibart in Dietrich, 2009). V primeru obzobnega žepa, globljega od 5 mm pri mlajših od 12 let in globljega od 4 mm pri starejših od 12 let, naj zobozdravnik napoti pacienta k specialistu. Ta bo opravil celovito parodontalno klinično preiskavo in pacienta ustrezno zdravil. Na ortopantomogramskem posnetku zobozdravnik oceni morebitno izgubo alveolne kosti. Pri od 13- do 14-letnem mladostniku je že prišlo do izgube kostnine, če je razdalja od skleninsko-cementne meje zoba do vrha alveolne kosti 2 mm ali več. Pri pacientih, pri katerih je prisotna angularna ali vertikalna resorpcija kostnine, ki se najpogosteje razvije ob prvih stalnih kočnikih, je stanje parodontalne bolezni slabše kot pri tistih s horizontalno resorpcijo kostnine.

Čeprav se vnetje obzobnih tkiv pri bolnikih s PIP primarno ne razvije le zaradi zobnega plaka, tako

kot vnetja obzobnih tkiv pri sistemsko zdravih pacientih, supragingivalni in subgingivalni plak tudi pri bolnikih s PIP pomembno vplivata na napredovanje vnetja in izgubo dlesninega pripoja. Bolniki morajo dobiti celovit poduk o pomembnosti in tehniki izvajanja dobre ustne higijene, ki jo izvajajo sami, oz. otroci ob pomoči staršev, in o uživanju primerne prehrane. Z ustreznimi profesionalnimi ukrepi zobozdravnik pomembno vpliva na lokalne dejavnike, ki pospešujejo vnetje obzobnih tkiv in demineralizacijo trdih zobnih tkiv. S skrbnim nadzorom nad zobnim plakom ter rednim in temeljitim odstranjevanjem supra- in subgingivalnega zobnega plaka ter zobnega kamna lahko napredovanje vnetnega procesa zaustavimo ali vsaj upočasnimo (Nakai in sod., 2003). Vzdrževanje z intenzivnimi higienskimi fazami v rednih časovnih intervalih na od dva do tri mesece je učinkovito pri nadzoru parodontalne bolezni (Defraia in Marinelli, 2001; Zaromb in sod., 2006). Konservativno zobozdravniško zdravljenje je pri bolnikih s težkimi oblikami PIP izredno težavno (Defraia in Marinelli, 2001), obenem pa vsak invaziven poseg predstavlja tudi tveganje za splošno zdravje bolnika.

Pri invazivnih zobozdravniških posegih obstaja tveganje za razvoj bakteriemije, ki je pri pacientih s PIP lahko usodna (npr. pri ekstrakciji zoba). Za preprečitev lokalnih ali sistemskih zapletov je zato smiselna ustrezna antibiotična zaščita bolnika. Ker je uporaba antibiotikov pri bolnikih s PIP pogostejša, obstaja večje tveganje, da ti bolniki razvijejo odpornost proti določenim antibiotikom. Raziskovalci zato predlagajo, da se zobozdravnik, ki načrtuje invaziven zobozdravniški poseg pri bolniku s PIP, o izbiri antibiotika posvetuje z infektologom (Szcawinska-Poplonyk in sod., 2009). Za zdravljenje bakterijskih vnetij pri bolnikih s PIP pa je priporočljivo testiranje občutljivosti za antibiotik.

Scully navaja, da je zdravljenje kandidoze pri bolnikih s PIP uspešnejše ob lokalnem nanosu mikonazola ali sistemskem zdravljenju z antimikotiki (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, voriconazol), lokalno zdravljenje z amfotericinom pa je manj uspešno (2010). Pri bolnikih z APECED je ključnega pomena odvzem brisa ustne sluznice, saj se rezultati laboratorijskega testiranja marsikdaj ne ujemajo z odsotnostjo kliničnih znakov v ustni votlini (McManus in sod., 2011). Ob tem je posebno pomembno tudi, da se ugotovi,

kateri antimikotik bo pri bolniku s kandidozo učinkovit, saj je marsikateri antimikotik pri zdravljenju kandidoze ustne votline pacientov z APECED neučinkovit. Dolgotrajna kandidoza ustne sluznice, ki se ne kaže s kliničnimi znaki, pa je verjetno dejavnik tveganja za razvoj ploščatoceličnega karcinoma ustne votline (McManus in sod., 2011).

Zdravljenje aft je usmerjeno predvsem v ublažitev simptomov (Alidaee in sod., 2005). Za zdravljenje aft se najpogosteje lokalno uporablja protivnetna (npr. kortikosteroidi) ali imunomodulatorna zdravila (npr. retinoidi, ciklosporini) (Scully, 2010). Za zmanjšanje tveganja za razvoj sekundarne bakterijske okužbe se lahko doda klorheksidin glukonat ali razredčen vodikov peroksid, za omilitev bolečine, ki jo povzročajo afte, pa lidokain ali benzokain. Bolečino uspešno zmanjšajo tudi bioadherentni geli, ki se vežejo na ustno sluznico, jo kot zaščitna obloga prekrijejo in zato zmanjšajo bolečino. O hitrem analgetičnem učinku in hitrem celjenju aft raziskovalci poročajo po zdravljenju z CO₂-laserjem (Demetriades in sod., 2009; Prasad in Pai, 2013) ter diodnim laserjem valovnih dolžin 940 nm (Anand in sod., 2013) in 830 nm (Cauwels in Martens, 2011).

Zaključek

Zdravje ustne votline bolnikov s PIP je lahko odraz osnovne bolezni. Včasih so bolezenski znaki v ustni votlini prva ali celo edina manifestacija sistemske bolezni. Njihova razpoznava lahko pripomore k razpoznavi sistemske bolezni. Opisan je klinični primer 5-letnega dečka, pri katerem je zobozdravnica na osnovi anamnestičnih podatkov o ponavljajočih se razjedah na ustni sluznici posumila na ciklično nevtropenijo. Večkrat ponovljene klinične in krvne preiskave so diagnozo tudi potrdile (Keshwara in Zanganah, 2011).

Razvoj parodontalne bolezni pri otrocih in mladostnikih je lahko pokazatelj sistemske bolezni. Pri otroku s hitro napredujočo obliko parodontitisa naj zobozdravnik vedno pomisli na možnost sistemske bolezni in napoti bolnika k imunologu.

Anamneza teh bolnikov naj vedno vključuje tudi podatke o zadnjih vnetjih in zdravljenjih ter morebitnih hospitalizacijah.

Pred pričetkom invazivnega zdravljenja bolnika s PIP mora zobozdravnik poznati relevantne

rezultate laboratorijskih preiskav. Da bi zagotovili najustreznejše zdravljenje bolnika s PIP, pa je pomembno tudi dobro sodelovanje zobozdravnika in lečečega zdravnika.

Reference

- Abbas K. A., Lichtman H. A., Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*, 7th ed. Elsevier Saunders. 2011.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Notarangelo LD, Ochs HD, Puck JM, Roifman CM, Seger R, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011; 2: 1–26.
- Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ. Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;153: 521–5.
- Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829–1836.
- Anand V, Gulati M, Govila V, Anand B. Low level laser therapy in the treatment of aphthous ulcer. *Indian J Dent Res* 2013; 24: 267–70.
- Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010; 53: 12–27.
- Atkinson JC, O'Connell A, Aframian D. Oral manifestations of primary immunological diseases. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 345–56.
- Buckland M. Immunodeficiency: updating the personalized medicine approach to diagnostics and therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 223–5.
- Cauwels RG, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2011; 12: 118–23.
- Chen Y, Fang L, Yang X. Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. *J Clin Pediatr Dent* 2013; 37: 307–8.
- Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S53–72.
- Defraia E, Marinelli A. Oral manifestations of congenital neutropenia or Kostmann syndrome. *J Clin Pediatr Dent* 2001; 26: 99–102.
- Demetriades N, Hanford H, Laskarides C. General manifestations of Behçet's syndrome and the success of CO₂-laser as treatment for oral lesions: a review of the literature and case presentation. *J Mass Dent Soc* 2009; 58: 24–7.
- Dibart S and Dietrich T. *Practical Periodontal Diagnosis and Treatment Planning*. 2009. Wiley- Blackwel.
- Anand V, Gulati M, Govila V, Anand B. Low level laser therapy in the treatment of aphthous ulcer. *Indian J Dent Res* 2013; 24: 267–70.
- Fleisher TA. Immune function. *Pediatr Rev* 1997; 18: 351–6.
- Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, Reimer C, Kratz CP, Ballmaier M. The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. *Hum Mutat* 2013; 34: 905–14.
- Kalkan G, Yigit S, Karakus N, Baş Y, Seçkin HY. Association between interleukin 4 gene intron 3 VNTR polymorphism and recurrent aphthous stomatitis in a cohort of Turkish patients. *Gene* 2013; 527: 207–10.
- Keshwara K, Zanganah Y. Cyclic neutropenia. *Br Dent J* 2011; 210: 197–8.
- Klingberg G, Dietz W, Oskarsdottir S, Odelius H, Geland L, Noren JG. Morphological appearance and chemical composition of enamel in primary teeth from patients with 22q11 deletion syndrome. *Eur J Oral Sci* 2005; 113: 301–11.
- Lukinmaa PL, Waltimo J, Pirinen S. Microanatomy of the dental enamel in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED): report of three cases. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1996; 16: 174–181.
- Matarasso S, Daniele V, Iorio Siciliano V, Mignogna MD, Andreuccetti G, Cafiero C. The effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on oral and periodontal manifestations in a patient with cyclic neutropenia: a case report. *Int J Dent* 2009; 2009: 654239.
- McGovern E, Fleming P, Costigan C, Dominguez M, Coleman DC, Nunn J. Oral health in Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy (APECED). *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9: 236–44.
- McManus BA, McGovern E, Moran GP, Healy CM, Nunn J, Fleming P, Costigan C, Sullivan DJ, Coleman DC. Microbiological screening of Irish patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy reveals persistence of *Candida albicans* strains, gradual reduction in susceptibility to azoles, and incidences of clinical signs of oral candidiasis without culture evidence. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1879–89.
- Meighani G, Aghamohammadi A, Javanbakht H, Abolhassani H, Nikayin S, Jafari SM, Ghandehari Motlagh M, Shamshiri AR, Rezaei N. Oral and dental health status in patients with primary antibody deficiencies. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011; 10: 289–93.
- Meyle J, Gonzales JR. Influence of systemic diseases on periodontitis in children and adolescents. *Periodontol* 2000 2001; 26: 92–112.
- Nakai Y, Ishihara C, Ogata S, Shimono T. Oral manifestations of cyclic neutropenia in a Japanese child: case report with a 5-year follow-up. *Pediatr Dent* 2003; 25: 383–8.
- Pavlič A, Waltimo-Sirén J. Clinical and microstructural aberrations of enamel of deciduous and permanent teeth in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Arch Oral Biol* 2009; 54: 658–665.
- Prasad RS, Pai A. Assessment of immediate pain relief by laser treatment in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116: 189–93.
- Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *J Am Dent Assoc* 1997; 278: 1835–41.
- Rogers RS, Hutton KP. Screening for haematinic

- deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Australas J Dermatol* 1986; 27: 98–103.
- Schmidt JC, Walter C, Rischewski JR, Weiger R. Treatment of periodontitis as a manifestation of neutropenia with or without systemic antibiotics: a systematic review. *Pediatr Dent* 2013; 35: E54–63
- Scully. *Medical Problems in Dentistry*, 6th Edition. Churchill Livingstone, 2010.
- Shim Y, Choi JH, Ahn HJ, Kwon JS. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Dis* 2012; 18: 655–60.
- Szczawinska-Poplonyk A, Gerreth K, Breborowicz A, Borysewicz-Lewicka M. Oral manifestations of primary immune deficiencies in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: 9–20.
- Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S24–32.
- Uzzaman A, Fuleihan RL. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: S91.
- Ye Y, Carlsson G, Wondimu B, Fahlén A, Karlsson-Sjöberg J, Andersson M, Engstrand L, Yucel-Lindberg T, Modéer T, Pütsep K. Mutations in the ELANE gene are associated with development of periodontitis in patients with severe congenital neutropenia. *J Clin Immunol* 2011; 31: 936–45.
- Doc. dr. Alenka Pavlič, dr. dent. med., Katedra za otroško in preventivno zobozdravstvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana; dr. Paddy Fleming, B Dent Sc, FDS, FFD, MSc, Our Lady 's Children Hospital, Dublin and Dublin Dental University Hospital, Trinity College Dublin, Crumlin, Dublin 12, Irska; asist. dr. Štefan Blazina, dr. med.; Gašper Markelj, dr. med.; asist. dr. Nataša Toplak, dr. med., in prof. dr. Tadej Avčin, dr. med., Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva 20, 1525 Ljubljana