Observation clinique

Syndrome de Kostmann et cavité buccale : présentation d'un cas et revue de la littérature

Sylvie Boisramé-Gastrin^{1,*}, Julie Lelièvre¹, Philippe Le Moine², Jacques-Olivier Pers¹

- ¹ Centre de Soins et de Recherche dentaires, Université européenne de Bretagne, 5 avenue Foch, 29200 Brest, France
Service d'Odontologie, Département de Pathologie et Chirurgie buccales, CHU Morvan, 5 avenue Foch, 29200 Brest, France
² Service d'Onco-pédiatrie, CHU Morvan, 5 avenue Foch, 29200 Brest, France

(Reçu le 13 octobre 2009, accepté le 2 novembre 2009)

Mots clés :
syndrome de Kostmann /
neutropénie congénitale
sévère /
maladie parodontale /
pathologie buccale

Résumé – Le syndrome de Kostmann ou neutropénie congénitale sévère est une forme rare de neutropénie profonde de l'enfant caractérisée par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieurs à 500/mm³. Cette agranulocytose congénitale, de transmission autosomique, est révélée dans la majorité des cas par un syndrome infectieux néonatal. Le déficit en PNN favorise la survenue d'infections bactériennes et fongiques. Ainsi, avant l'apparition des facteurs de croissance hématopoïétiques, cette maladie était grevée d'une lourde morbidité et d'une mortalité précoce.

Le cas rapporté est celui d'un garçon de 12 ans qui présente une maladie parodontale agressive liée à un syndrome de Kostmann diagnostiqué à l'âge de 4 ans. L'analyse génétique a permis de mettre en avant la mutation hétérozygote C194X du gène ELA-2. Sur le plan odonto-stomatologique, aucune prise en charge régulière n'avait été réalisée depuis le diagnostic du syndrome de Kostmann jusqu'à ses 12 ans. Devant le stade avancé de la parodontite agressive, les avulsions de 36 et 46 ont été réalisées sous antibioprophylaxie, et un traitement parodontal a permis de stabiliser la symptomatologie buccale.

Ce cas montre que les patients non allogreffés, présentant une neutropénie congénitale sévère, développent une parodontite agressive malgré l'apport des facteurs de croissance. Par ailleurs, nous confirmons que la mutation du gène ELA-2 est un facteur aggravant pour la prise en charge de cette maladie et de ses répercussions buccales. Une prise en charge odontologique, précoce et rigoureuse, est indispensable afin d'éviter un tel degré d'atteinte parodontale.

Key words:
Kostmann syndrome /
severe congenital
neutropenia /
periodontal disease /
oral disease

Abstract – Oral implications of Kostmann disease: case report and review. Kostmann syndrome or severe congenital neutropenia is a rare form of profound neutropenia inherited as an autosomal recessive pattern and characterized by a neutrophil count less than 500/mm³. The discovery of this congenital agranulocytosis is done in most cases in front of a neonatal infection syndrome. Neutrophil deficiency encourages the development of bacterial and fungal infections. Thus, before the advent of hematopoietic growth factors, this disease was burdened with a heavy morbidity and premature mortality.

We reported the clinical course and support of a 12 years old boy who developed an aggressive periodontal disease associated with the diagnosis of Kostmann syndrome posed at the age of 4. Genetic analysis helps to highlight the heterozygous mutation C194X on ELA-2, a gene encoding for neutrophil elastase. No regularly dental support had been conducted. Given the advanced stage of aggressive periodontitis, avulsions of 36 and 46 had to be performed under antibiotic prophylaxis and periodontal treatment permitted to stabilize the oral symptoms.

This case shows that patients with severe congenital neutropenia develop aggressive periodontitis despite the fact that they receive growth factors. Furthermore, we confirm that the ELA-2 mutation is an aggravating factor for the management of this disease and its oral implications. An early and rigorous dental care is essential to avoid such degrees of periodontal disease.

En 1956, Kostmann rapporte 13 cas d'enfants décédés de septicémie et présentant tous une agranulocytose [1]. Le syndrome qui porte son nom est encore appelé neutropénie

* Correspondance : sylvie.boisrame-gastrin@chu-brest.fr

Fig. 1. Première consultation : gingivite, plaque bactérienne en abondance.

Fig. 1. First consultation: gingivitis, a lot of bacterial plaque.

congénitale sévère ou agranulocytose infantile. C'est une maladie autosomale, récessive, rare. En effet, sa prévalence dans la population générale est de 1 à 1,7 cas pour 333 300 habitants, soit une incidence annuelle d'environ 1 cas pour 250 000 naissances.

Le syndrome de Kostmann se caractérise par une neutropénie observable dès la naissance avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) faible ($< 500/\text{mm}^3$) sans déficit lymphocytaire associé. Ce déficit en PNN qui sont indispensables à la défense de l'hôte se traduit par une récurrence des infections bactériennes et/ou fongiques. Les sites les plus fréquents de ces manifestations sont cutanéomuqueux, odonto-stomatologiques, ORL, pulmonaires et digestifs. Les atteintes stomatologiques sont quasi constantes. Il s'agit le plus souvent de gingivites érosives, hémorragiques et douloureuses. Autrefois rapidement létale, cette affection a, maintenant, un pronostic un peu moins sombre depuis l'utilisation des facteurs de croissance des polynucléaires comme le granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF).

Nous rapporterons le cas d'un jeune patient atteint d'un syndrome de Kostmann et nous confronterons notre observation à celles de la littérature, peu abondante, pour la prise en charge odonto-stomatologique de ces malades.

Cas clinique

Un garçon de 12 ans est adressé en 2008 dans le service d'Odontologie du CHU de Brest par le service d'Oncologie

pédiatrique pour une maladie parodontale associant altérations gingivo-parodontales et caries. Il souligne son souhait d'avoir une meilleure denture et décrit les difficultés sociales qu'il rencontre dans son environnement scolaire en raison de son état bucco-dentaire (Fig. 1). Étant donné la gravité de son atteinte parodontale, il présente un important retard de prise en charge adéquate car la thérapeutique odonto-stomatologique était superficielle et inadaptée; elle n'a jamais pris en considération les répercussions buccales de l'agranulocytose. Depuis 6 ans, seuls des soins d'odontologie restauratrice, des prescriptions des bains de bouche à la chlorhexidine à 0,12 % et un enseignement du brossage dentaire ont été effectués.

L'examen du dossier médico-chirurgical révèle un syndrome de Kostmann diagnostiqué à l'âge de 4 ans. La première prise en charge a consisté en des injections sous-cutanées de G-CSF (Neupogen 30®) à la dose de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ toutes les 48 heures en association à du fédératate de sodium (Ferrostrane®). Malgré cette première approche thérapeutique, mise en place en 2001 lors du diagnostic de la neutropénie, les années suivantes sont marquées par de multiples hospitalisations (pharyngites, cellulite de la face en rapport avec une piqûre de moustique, diarrhées sanglantes). Ainsi, les résultats cliniques attendus grâce à l'apport de G-CSF ne sont pas satisfaisants et le nombre de PNN est toujours resté très bas. Le taux initial de 100 PNN/ mm^3 a augmenté seulement jusqu'à 230 PNN/ mm^3 . À partir de 2004, des injections de lénogastim (Granocyte 34®, G-CSF glycosylé)

Fig. 2. Orthopantomogramme.

Fig. 2. Dental status.

sont administrées à la dose de 0,5 mL six jours sur sept. Le nombre d'épisodes infectieux nécessitant des hospitalisations a diminué et l'enfant estime que ce traitement a réduit les lésions buccales associées. En 2008, le taux de PNN s'est normalisé à 2 830 PNN/mm³. L'ADN de cet enfant et de ses parents a été analysé. La mutation est retrouvée chez le père asymptomatique. Cette mutation est une mutation hétérozygote C194X du gène de l'élastase des polynucléaires neutrophiles appelé ELA-2 ou p.Cys223X. L'hypothèse formulée est la présence d'une mosaïque germinale qui explique la récurrence de la pathologie dans cette famille [2]. Sa petite sœur, âgée de six mois, est également atteinte du syndrome de Kostmann et pourra bénéficier d'une prise en charge bucco-dentaire plus précoce.

L'examen clinique lors de la consultation initiale met en évidence une parodontite agressive généralisée associée à de la plaque bactérienne en abondance (Fig. 1). L'examen radiologique (orthopantomogramme) montre une parodontite sévère agressive généralisée, avec une atteinte osseuse plus marquée dans les secteurs incisifs et molaires (Fig. 2). Aucun sondage parodontal n'est réalisé à ce stade.

L'anamnèse et l'examen clinique montrent que la prise en charge odonto-stomatologique a été insuffisante : un plan de traitement raisonné a été mis en place. La technique de brossage a été reprise : la méthode de Bass simplifiée, associée à l'utilisation systématique d'un colorant de la plaque dentaire,

a été préconisée. On a prescrit de l'eau oxygénée à 10 volumes associée à du bicarbonate de soude pour le brossage biquotidien avant l'utilisation d'un dentifrice fluoré adapté. L'aspect ludique a été recherché afin d'obtenir une efficacité optimale.

Initialement, on a réalisé deux séances de détartrage sous antibioprophylaxie. La réévaluation de l'état parodontal après diminution de l'inflammation (Fig. 3) a permis de revoir la technique et les conseils d'hygiène bucco-dentaire jugés contraignants par cet enfant de 12 ans. Le sondage parodontal a confirmé l'atteinte terminale sur 36 et 46, associée à une mobilité importante de 31 et 41 en raison d'un frein labial proéminent.

La seconde approche a permis de réaliser en 4 séances espacées de 8 jours, une freinectomie du frein labial inférieur, les avulsions de 36 et 46 et le surfaçage ultrasonore des quatre secteurs. Puis un détartrage et un aéropolissage ont été effectués chaque mois.

Revue de la littérature et discussion

Pathogénie, prise en charge et évolution du syndrome de Kostmann

La caractéristique essentielle du syndrome de Kostmann est cytologique avec une neutropénie profonde associée à

Fig. 3. Suivi et maintenance parodontale.

Fig. 3. Dental care and periodontal maintenance therapy.

une monocytose. Le myélogramme montre un blocage isolé de la lignée granulocytaire au stade promyélocytaire, associé à une éosinophilie et à une monocytose. Il s'agit donc d'une affection autosomique récessive, caractérisée par un défaut de la myélopoïèse avec un taux de PNN circulants inférieur à $500/\text{mm}^3$. L'examen de la moelle osseuse montre un blocage de la granulopoïèse avec un arrêt de la maturation au stade promyélocyte-myélocyte [3]. Un bilan biologique complet doit être entrepris devant la découverte d'un tel tableau pour éliminer plusieurs diagnostics différentiels, comme les déficits immunitaires lymphocytaires et les neutropénies auto-immunes. Un conseil génétique apparaît indispensable et doit tenir compte de l'histoire familiale et de la mutation causale. Le diagnostic prénatal peut être proposé si le génotype est connu. Tout épisode fébrile ou infectieux doit être traité activement et faire l'objet d'une hospitalisation. En effet, cette maladie expose les enfants à des infections sévères systémiques et localisées, entraînant le décès avant l'âge de deux ans dans 40 à 50 % des cas avant l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaire. Ceux-ci permettent de corriger la neutropénie dans plus de 90 % des cas [4]. Ainsi, Carlsson *et al.* ont démontré que les traitements à base de facteurs de croissance hématopoïétiques recombinants humains comme le facteur de stimulation des granulocytes (G-CSF), glycosylé (lénogastim) ou non glycosylé (filgastim), prolongent la vie et améliorent la qualité de vie des patients de

manière drastique [5]. Les facteurs de croissance permettent ainsi de restaurer des taux de PNN proches de la norme et ont donc un impact sur la réduction du risque infectieux. Le taux d'infections graves n'est plus que de 10 % environ sur 10 ans.

La dose de G-CSF nécessaire pour améliorer l'état infectieux varie énormément. Dans le cas d'un besoin continu, à forte dose (au-delà de $20 \mu\text{g.kg.j}^{-1}$), le G-CSF favorise l'apparition de leucémie et cette situation doit faire envisager une transplantation de moelle. Le pronostic vital et fonctionnel dépend étroitement de la qualité des soins, de la rapidité du traitement proposé lors d'une infection sévère, mais aussi des possibilités d'une transplantation médullaire, en particulier en cas de transformation maligne.

Un registre national des neutropénies congénitales sévères a été mis en place en France en 1994 et regroupait, en 2004, 171 patients. Un registre international (Allemagne, Australie, Canada, États-Unis, Italie, Royaume-Uni) comportait 374 patients. Ces registres ont pour objectif de mieux connaître l'évolution de la maladie sous traitement par G-CSF. Cependant, la surveillance prolongée de ces malades a mis en évidence un risque important de développer secondairement une leucémie, donc une prolifération anarchique des cellules précurseurs des polynucléaires. Ainsi, l'étude de ce grand nombre de patients traités a permis d'identifier un groupe de malades à risque particulièrement élevé de leucémie : il s'agit

des sujets dont la baisse des neutrophiles se corrige mal malgré des doses importantes de G-CSF. On ne sait pas encore si le G-CSF participe à cette augmentation du risque de leucémie ou s'il ne fait qu'amplifier un état préleucémique.

Facteurs de risque et mutations génétiques

La délétion de la partie carboxy-terminale intracytoplasmique du récepteur au G-CSF a été décrite chez quelques patients (6 sur les 54 cas étudiés). Initialement, cette anomalie a été retrouvée chez des patients ayant évolué vers une leucémie secondaire. L'obtention d'un suivi, chez un plus grand nombre de patients, a amené à considérer la présence d'une mutation du récepteur au G-CSF comme un événement parfois transitoire, donc non systématiquement lié à une transformation maligne. Ces constatations ont orienté les recherches vers l'étude de la signalisation intracellulaire, dans une pathologie qui relève à la fois de la granulopoïèse et de la leucémogénèse.

Ancliff *et al.* ont mis en évidence, dans la majorité des syndromes de Kostmann, la mutation du gène de la neutrophile élastase ELA-2 [6]. Actuellement, seule la mutation de quatre gènes a été impliquée dans la neutropénie congénitale sévère. Ces mutations permettent de différencier deux catégories. La première entité est caractérisée par la mutation du gène ELA-2 qui est associée à une neutropénie sévère ($< 200/\text{mm}^3$). Le second groupe est plus hétérogène, il n'y a pas de mutation du gène ELA-2 mais d'autres mutations sont retrouvées : le gène GFI1, le gène HAX1 et les mutations activatrices du gène de la maladie de Wiskott-Aldrich (WASP). Ces quatre mutations ont des transmissions différentes : autosomique dominante pour ELA-2 et GFI1, autosomique récessive pour HAX1 et récessive liée à l'X pour WASP. L'ensemble de ces mutations entraîne un déficit quantitatif de production des neutrophiles.

L'agressivité de la parodontite du jeune garçon est probablement en rapport avec la mutation ELA-2. En effet, Carlsson *et al.* ont également démontré que les pathologies bucco-dentaires étaient plus marquées chez les patients présentant une mutation ELA-2, ce qui laisse supposer que les mutations ELA-2 sont associées à des formes sévères de neutropénie [7].

Syndrome de Kostmann et maladie parodontale

Bien que l'apport de G-CSF permette de rétablir un taux normal de PNN, les patients développent des infections buccales qui s'apparentent à des gingivites et des parodontites [5]. Kostmann, déjà, décrivait des manifestations buccales associant des ulcérations neutropéniques douloureuses et une gingivite [1]. De plus, malgré l'instauration d'une technique d'hygiène bucco-dentaire rigoureuse, ces enfants développaient des maladies parodontales sévères.

Le cas rapporté met en lumière l'impact d'une neutropénie congénitale sévère sur le parodonte. En effet, une parodontite agressive est systématiquement retrouvée chez ces patients

et l'apport de facteurs de croissance ne suffit pas à éliminer cet effet secondaire. Le parodonte est rapidement détruit et l'évolution est en corrélation avec l'attaque bactérienne due à l'insuffisance de peptides antibactériens dans le sang et la salive. Une atteinte sévère parodontale, une perte d'attache et une mobilité de plus de 50 % des dents lactéales sont rapportées par différents auteurs [8].

Bien que l'agent causal déclenchant soit la plaque bactérienne, la pathogénie de la gingivite et de la parodontite apparaît multifactorielle : elle comporte des interactions complexes entre de nombreuses bactéries et les mécanismes de défense de l'hôte (immunités cellulaire et humorale, facteurs endocriniens et nutritionnels). D'autres facteurs interviennent dans la maladie parodontale, comme l'âge, l'existence de sites plus susceptibles à l'infection (incisives et premières molaires associées à une flore spécifique), et la présence de certaines espèces bactériennes (*Capnocytophaga*, *Actinomyces naeslundii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ou *Aa*) [9]. La forme agressive de parodontite est souvent due à des troubles héréditaires associés à un dysfonctionnement du système immunitaire.

La déficience ou le dysfonctionnement des PNN, observé dans diverses neutropénies comme dans le syndrome de Papillon-Lefèvre, le syndrome de Chediak-Higashi ou encore le syndrome d'Ehlers-Danlos, comporte très souvent une maladie parodontale [10]. Les PNN semblent donc jouer un rôle de précurseur dans le développement de la maladie parodontale.

Récemment, de nouveaux aspects concernant l'étiologie et la pathogénie du syndrome de Kostmann ont été rapportés. Les PNN et la salive des patients présentent un déficit en peptides antibactériens et plus particulièrement en cathélicidine LL-37, aussi connue comme pré-proFALL-39 ou hCAP18 [2]. En effet, les PNN contiennent deux types de peptides antibactériens de structure distincte, les défensines constituées de feuillets β (HNP-1 à HNP-4) et les cathélicidines de type hélicoïdal comme LL-37 [11]. Ces peptides ont pour cible directe les membranes bactériennes qu'elles détruisent par des toxines sélectives [2]. La cathélicidine LL-37 est également un modulateur multifonctionnel des réponses immunitaires innées et agit aussi comme chimio-attractant sur les PNN et les lymphocytes T. Elle lyse également efficacement *Aa* mettant en avant l'hypothèse que son déficit peut par conséquent entraîner une maladie parodontale [12], par prolifération anormale de *Aa* [2].

En outre, dans le syndrome de Kostmann, les PNN produisent un taux réduit de défensines HNP1-3 et le faible taux de défensines semble également corrélé avec l'incidence augmentée de caries [13]. Ainsi, la persistance de la maladie parodontale malgré les injections répétées de G-CSF, pourrait s'expliquer par le déficit en peptides antibactériens. La carence en peptides antibactériens dans les PNN, en dépit d'une myélopoïèse normalisée par le G-CSF chez les patients traités, est difficile à expliquer sur la base du concept un gène une protéine. Le défaut de peptides antibactériens, qui persiste après le traitement par le G-CSF, est associé aux infections chroniques odonto-stomatologiques, plus particulièrement celles dues à *Aa* [14], et fait envisager des relations

étroites entre les bactéries de la flore buccale et les cellules parodontales.

Plusieurs études montrent que les approches non chirurgicales dans les parodontites en rapport avec ce syndrome éprouvent le système immunitaire. D'autres ont montré que les patients dont l'agranulocytose est traitée efficacement continuent de souffrir de parodontites récurrentes ou d'infections odonto-stomatologiques [5, 12, 14].

Afin de comprendre le rôle indépendant des virus herpétiques humains, des bactéries et du système immunitaire, une étude a été menée afin d'identifier et de quantifier les virus herpétiques dans la parodontite du syndrome de Kostmann. Elle montre qu'il y a une corrélation positive entre la parodontite et le taux supra-gingival et salivaire du cytomégalovirus (HHV5) et du virus d'Epstein Barr (HHV-4). Ces virus seraient donc impliqués dans la physiopathologie de la parodontite du syndrome de Kostmann. En effet, les virus herpétiques humains latents peuvent devenir actifs lors d'une immunodépression et une résurgence de CMV après une infection sévère peut se traduire par une inflammation parodontale avec destruction de l'os alvéolaire. De plus, des études récentes ont montré une association entre de l'EBV buccal et la maladie parodontale, qu'il s'agisse d'une parodontite chronique ou d'une parodontite agressive [15].

Prise en charge parodontale du syndrome de Kostmann

La prise en charge dentaire et parodontale des patients atteints de neutropénie congénitale sévère repose sur des mesures préventives visant à lutter contre toute infection périapicale ou parodontale. La plaque bactérienne doit être réduite et les conseils d'hygiène bucco-dentaire donnés aux enfants sont accompagnés d'explications sur les mécanismes défaillants et comment il peut y faire face. Cette prise en charge consiste, en général, en une visite mensuelle qui permet de réaliser un détartrage accompagné d'une irrigation à la chlorhexidine à 0,2 % et d'un polissage, afin de faciliter l'hygiène bucco-dentaire et d'éliminer les infections buccales récurrentes.

Bien entendu, cette prise en charge professionnelle nécessite une antibioprophylaxie. Des antibiotiques actifs sur les germes de la cavité buccale, et plus particulièrement sur *Porphyromonas gingivalis*, *Aa* et *Fusobacterium nucleatum*, sont prescrits une heure avant tout détartrage. En raison de la présence de β -lactamases, deux traitements peuvent être proposés : une pénicilline A avec un inhibiteur des β -lactamases, une pénicilline A avec un imidazolé. La mise en place de cette antibioprophylaxie contribue au maintien de l'état parodontal. L'action chimique s'additionne à l'action physique [8]. Des bains de bouche à la chlorhexidine à 0,2 % deux fois par jour associés à un brossage avec du bicarbonate de soude associé à de l'eau oxygénée sont indispensables pour maintenir la santé bucco-dentaire de ces enfants. Ainsi, Hakki *et al.* ont réussi, au bout de deux ans de suivi régulier, à stabiliser l'état parodontal de leurs patients [8].

Conclusion

Defraia et Marinelli ont conclu que cette parodontite sévère, similaire à une parodontite agressive de la dentition lactéale (anciennement appelée parodontite pré-pubertaire), doit être systématiquement recherchée dans le syndrome de Kostmann [16]. L'existence de cette parodontite agressive doit conduire à renforcer la surveillance des sujets atteints du syndrome de Kostmann qui réagissent mal aux injections de G-CSF afin de pouvoir leur proposer un traitement spécifique, en particulier une greffe de moelle dès que les signes prodromiques d'une leucémie apparaissent.

La revue de la littérature et la prise en charge d'un jeune patient montrent le rôle important de l'odontologiste (péodontiste, parodontologiste, pathologiste buccal) dans le diagnostic des affections associées à des anomalies systémiques et mettent en lumière la nécessité d'optimiser la santé buccale en effectuant un suivi régulier.

Références

1. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. Acta Paediatr Suppl 1956;45:1-78.
2. Pütsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. Lancet 2002;360:1116-7.
3. Carlsson G, Andersson M, Pütsep K, Garwicz D, Nordenskjöld M, Henter JI, Palmblad J, Fadeel B. Kostmann syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part one: celebrating 50 years of clinical and basic research on severe congenital neutropenia. Acta Paediatr 2006;95:1526-32.
4. Dommergues JP, Bader-Meunier B. Les cytopénies constitutionnelles J Pédiat Puéricult 2002;15:401.
5. Carlsson G, Fasth A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: presentation of six cases from the original "Kostmann family" and a review. Acta Paediatr 2001;90:757-64.
6. Ancliff PJ, Gale RE, Liesner R, Hann IM, Linch DC. Mutations in the ELA2 gene encoding neutrophil elastase are present in most patients with sporadic severe congenital neutropenia but only in some patients with the familial form of the disease. Blood 2001;98:2645-50.
7. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufrils S, Vauray C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, Chomienne C, Donadieu J. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. Blood 2004;103:4119-25.
8. Hakki SS, Aprikyan AA, Yildirim S, Aydinbelge M, Gokalp A, Ucar C, Guran S, Koseoglu V, Ataoglu T, Somerman MJ. Periodontal status in two siblings with severe congenital neutropenia: diagnosis and mutational analysis of the cases. J Periodontol 2005;76:837-44.
9. Nualart Grollmus ZC, Morales Chavez MC, Silvestre Donat FJ. Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007;12:E211-5.
10. Carlsson G, Wahlin YB, Johansson A, Olsson A, Eriksson T, Claesson R, Hånström L, Henter JI. Periodontal disease in patients from the original Kostmann family with severe congenital neutropenia. J Periodontol 2006;77:744-51.

11. Turner J, Cho Y, Dinh NN, Waring AJ, Lehrer RI. Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2206-14.
12. Tanaka D, Miyasaki KT, Lehrer RI. Sensitivity of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Capnocytophaga* spp. to the bactericidal action of LL-37: a cathelicidin found in human leukocytes and epithelium. *Oral Microbiol Immunol* 2000;15:226-31.
13. Dale BA, Kimball JR, Krisanaprakornkit S, Roberts F, Robinovitch M, O'Neal R, Valore EV, Ganz T, Anderson GM, Weinberg A. Localized antimicrobial peptide expression in human gingiva. *J Periodontal Res* 2001;36:285-94.
14. Zetterström R. Kostmann disease-infantile genetic agranulocytosis: historical views and new aspects. *Acta Paediatr* 2002;91:1279-81.
15. Yildirim S, Yapar M, Kubar A. Detection and quantification of herpesviruses in Kostmann syndrome periodontitis using real-time polymerase chain reaction: a case report. *Oral Microbiol Immunol* 2006;21:73-8.
16. Defraia E, Marinelli A. Oral manifestations of congenital neutropenia or Kostmann syndrome. *J Clin Pediatr Dent* 2001;26:99-102.