

Artigo de Revisão de Literatura
Literature Review Article

Aspectos genéticos e imunológicos da periodontite agressiva

Genetic and immunological features of aggressive periodontitis

Miguel Angel MUÑOZ*
Rafael BAGGIO*
João Paulo STEFFENS*
Fábio André SANTOS**
Gibson Luiz PILATTI**

Endereço para correspondência:
Address for correspondence:

Gibson Luiz Pilatti
Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Avenida Carlos Cavalcanti, n.º 4.748
CEP 84030-900 – Ponta Grossa – PR
E-mail: gibsonpilatti@gmail.com / joaopaulosteffens@hotmail.com

* Mestrandos em Odontologia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

** Doutores em Periodontia pela Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista (FOAr/Unesp). Professor de Periodontia na UEPG.

Recebido em 6/7/2009. Aceito em 20/8/2009.
Received on July 6, 2009. Accepted on August 20, 2009.

Palavras-chave:

periodontite agressiva;
genética; imunologia.

Resumo

Introdução e objetivo: A periodontite agressiva intriga clínicos e pesquisadores por sua rápida progressão e suas evidências de caráter genético. Diversas teorias tentam explicar as diferenças de susceptibilidade à doença entre os indivíduos, campo no qual ensaios genéticos e imunológicos assumiram grande importância. O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura para compreender os aspectos imunológicos e genéticos envolvidos na periodontite agressiva. **Revisão da literatura:** Foram examinados artigos que tratavam de informações genéticas e/ou imunológicas dos indivíduos, relacionando-as com a susceptibilidade à doença. **Conclusão:** Na presença do biofilme dental, a susceptibilidade do hospedeiro à periodontite agressiva varia entre regiões, países e etnias. Os processos imunoinflamatórios que parecem

estar alterados em pacientes com periodontite agressiva podem ser transmitidos verticalmente, explicando a agregação familiar associada à doença.

Abstract

Keywords: aggressive periodontitis; genetics; immunology.

Introduction and objective: Aggressive periodontitis intrigues clinicians and researchers due to its rapid progression and its evidences of genetic character. Different theories have tried to explain the individual differences in susceptibility, where genetic and immunological assays have assumed great importance. The purpose of this study was to review the literature in order to comprehend the genetic and immunological features of aggressive periodontitis. **Literature review:** Articles were examined, specifically the ones dealing with information regarding genetic and/or immunological studies of individuals related to their disease susceptibility. **Conclusions:** In the presence of dental biofilm, host susceptibility to aggressive periodontitis varies among regions, countries and races. Immune-inflammatory processes that seem to be modified in aggressive periodontitis patients may be transmitted vertically, explaining familial aggregation associated with this disease.

Introdução

A periodontite agressiva (PA) é uma doença de destruição rápida do periodonto de sustentação que acomete pacientes sistemicamente saudáveis e tende a ter agregação familiar. O paciente pode apresentar quantidades de cálculo e biofilme dental não compatíveis com a destruição tecidual, elevadas proporções dos periodontopatógenos *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* e progressão da perda óssea e de inserção autolimitantes. Entre os aspectos imunológicos envolvidos, anormalidade fagocitária e fenótipos hiper-responsivos de macrófagos, incluindo níveis elevados de prostaglandina E2 e interleucina 1 β , estão geralmente, mas não de modo absoluto, presentes [1].

As evidências de uma função diminuída na migração e da função antibacteriana dos leucócitos polimorfonucleares em pacientes com PA aumentando a susceptibilidade à doença, bem como sua tendência de agregação familiar, levaram a investigações de fundo genético e imunológico [26]. Por isso, o objetivo deste estudo foi revisar o conhecimento atual a respeito da influência dos aspectos genéticos e imunológicos na susceptibilidade do hospedeiro à PA.

Revisão de literatura

Fatores genéticos e ambientais estão associados à susceptibilidade do paciente à PA. Alguns

polimorfismos têm sido relacionados com a intensidade da resposta do hospedeiro ao biofilme dental. A interleucina (IL)-1 é uma citocina pró-inflamatória que tem relação com a severidade da doença periodontal, a destruição óssea e de tecido conjuntivo [17]. A expressão de IL-1 α e IL-1 β é regulada pelos genes IL-1A e IL-1B, respectivamente. O polimorfismo alelo 1 em IL-1A (-889) foi relacionado com a PA em afro-americanos [4]. Para IL-1B, o polimorfismo +3954 teve ligação com a doença em afro-americanos [4], caucasianos [15] e chilenos [17], mas não em tailandeses [2] ou norte-europeus [5]. Outro polimorfismo investigado, o IL-1RN VNTR, apresentou relação positiva com PA [20] em japoneses [25], mas não em um estudo familiar de brasileiros com a doença [27]. Além disso, pacientes com PA contêm níveis elevados de leucócitos periféricos e globulina sérica, enquanto a albumina sérica e a razão albumina/globulina estão diminuídas [22]. Há também aumento na concentração de anticorpos reativos com um número limitado de periodontopatógenos, na concentração serosa de imunoglobulina G (IgG), principalmente de IgG2 [21], e de proteína C-reativa [18].

A agregação familiar é uma ocorrência comum na PA. A explicação para essa agregação seria a transmissão de polimorfismos genéticos que alteram a susceptibilidade do hospedeiro à doença, exacerbando a resposta inflamatória. O polimorfismo IL-6 (-174GG e -1480CC) aumenta a susceptibilidade à doença e pode ser transmitido verticalmente [11]. Já mutações no gene IL-18 e TLR4 não demonstraram

relações com a presença da PA [13]. Os padrões de transmissão dos genótipos variam de acordo com as diferentes populações, podendo esta ser autossômica dominante em afro-americanos [9], autossômica recessiva em escandinavos [19] ou dominante ligada ao X [6].

Outra característica típica da PA é a apresentação anormal dos neutrófilos, a primeira linha de defesa do organismo contra agentes estranhos. Diante dos microrganismos do biofilme dental, os neutrófilos liberam quimiocinas, citocinas e moléculas de adesão, as quais promovem o recrutamento de novos neutrófilos e células de defesa, iniciando o processo inflamatório. As enzimas lisossomais e os radicais de oxigênio liberados pelos neutrófilos possuem poder antibacteriano, ao mesmo tempo em que proporcionam destruição periodontal [8]. As anormalidades dos neutrófilos estão relacionadas com sua aderência, quimiotaxia, geração de superóxido, fagocitose e atividade bactericida [10]. No entanto isso não caracteriza hiporresponsividade dessas células, e sim hiper-responsividade, em função da ativação celular/predisposição, gerando importantes marcadores inflamatórios [7].

A PA pode ainda ser subdividida em localizada ou generalizada, de acordo com sua extensão. Para a Academia Americana de Periodontologia (AAP), a forma localizada da doença apresenta forte resposta de anticorpos serosos aos agentes infectantes, ao contrário da generalizada [1]. Pícolos *et al.* [16] reviram esse postulado por meio de 57 pacientes de diferentes etnias com as formas agressiva e crônica de periodontite, com extensões localizada ou generalizada. Foram investigados o biofilme dental e a presença de 15 patógenos periodontais, bem como a presença de IgG serosa para os microrganismos estudados. Os resultados demonstraram que pacientes com PA localizada tenderam a exibir menores respostas de anticorpos a nove das 15 espécies analisadas, inclusive para os importantes patógenos *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia*. Porém, de maneira geral, a análise estatística não apresentou diferenças entre as respostas de anticorpos nos dois subtipos da doença.

Na presença de foco infeccioso, os linfócitos T secretam interferon-gama, o qual induz macrófagos a ativar a resposta imune celular mediante diversos marcadores, entre eles a neopterinina. Portanto, Özmeriç *et al.* [14] avaliaram o papel desse marcador na patogênese da PA em 29 pacientes periodontalmente saudáveis ou com a doença. Foram realizadas coletas de urina, saliva e fluido crevicular gengival em bolsas profundas.

A quantidade de neopterinina encontrada na saliva, mas não na urina, foi estatisticamente superior nos pacientes com a doença do que nos do grupo controle. No fluido gengival, a diferença ocorreu em relação à quantidade total de neopterinina, mas não a sua concentração líquida. Os autores concluíram que a neopterinina está envolvida na PA e que tal conhecimento é importante para o entendimento dos mecanismos da doença periodontal.

As células T em sua fase efetora são responsáveis por danos teciduais na doença periodontal. Por isso, Suárez *et al.* [23] compararam as quantidades de subpopulações das células T, incluindo células T totais (CD3⁺), T-helper (CD4⁺) e T-citotóxica (CD8⁺), além de caracterizar o RNA mensageiro (RNAm) das citocinas envolvidas na resposta imune adaptada expressa nas células presentes no periodonto. Dez amostras gengivais de pacientes saudáveis ou com gengivite e dez amostras de pacientes com PA foram coletadas para análise do número de células T e de citocinas presentes. As quantidades de CD3⁺ e CD4⁺ estavam diminuídas em pacientes com a doença, enquanto não houve diferença na quantidade de CD8⁺ nos dois grupos. Em relação às citocinas, IL-5 e IL-10 estavam presentes na maioria dos sujeitos saudáveis/gengivite, mas não em indivíduos com a doença. Os autores sugeriram que a não-produção de IL-10 é decorrente de uma perda de equilíbrio na produção de células T, reduzindo a função anti-inflamatória e estando associada a estágios avançados de progressão da doença. Concluiu-se que IL-2 e interferon-gama não devem ser importantes na progressão da doença e que o papel de CD8⁺ é limitado.

Discussão

O biofilme dental é indiscutivelmente o agente etiológico primário da PA. Apesar de a AAP aceitar que muitas vezes a quantidade de cálculo/biofilme dental presente não é compatível com a destruição tecidual apresentada, a presença de cálculo supragengival foi considerada um fator de risco para a doença em uma população brasileira (OR = 3,6) [24]. O fato de diferentes citocinas serem relacionadas ou não com a doença suporta a ideia de que a susceptibilidade varia entre raças, regiões e países, impossibilitando uma conclusão universalmente aceita sobre o papel de um determinado genótipo na susceptibilidade à doença.

As evidências indicam que polimorfismos dos genes IL-1 estão associados à PA, porém o genótipo muda de acordo com a raça. Para afro-americanos,

os polimorfismos IL-1A (-889) e IL-1B (+3954) relacionam-se com a doença, mas para japoneses o genótipo IL-1RN VNTR parece interferir no desenvolvimento da PA [4, 25]. Isso significa que uma informação universalmente aceita sobre qual genótipo mais se relaciona com a PA deve ser compreendida à luz da população estudada. É por esse motivo que uma recente revisão sistemática que investigou a associação potencial entre polimorfismos genéticos de IL-1 e PA não encontrou nenhuma ligação entre as duas entidades [12].

A PA leva a um aumento na concentração sérica de diversas substâncias indicadoras de processo inflamatório, como mediadores químicos e citocinas pró-inflamatórias, além de apresentar resposta de anticorpos aos diferentes periodontopatógenos. Por essa razão, há uma preocupação ascendente com a inter-relação entre doença periodontal e saúde sistêmica, alvo de investigações e ampla discussão na literatura odontológica.

Também há que se observar o caráter autodestrutivo dessa classe de doença periodontal. Por meio de algum mecanismo, a linha de defesa do organismo oferece uma resposta exacerbada a um estímulo externo (biofilme dental) que, ao mesmo tempo em que combate o agente agressor, promove destruição tecidual considerável. Essa exacerbação do processo inflamatório, relacionada também com as características dos neutrófilos recrutados, parece ser herdável de alguma maneira. Recentemente, demonstrou-se que a transmissibilidade da PA envolve alguns poucos *loci*, cada um com relativamente poucos efeitos [3]. Isso é importante para que, no futuro, haja testes de susceptibilidade genética ou predisposição ao desenvolvimento da doença, intensificando o controle em pacientes predispostos.

Conclusão

Na presença do biofilme dental, a susceptibilidade do hospedeiro à PA varia entre regiões, países e etnias. Diferentes teorias têm sido propostas para explicar a maior susceptibilidade de alguns indivíduos à doença, e os estudos genéticos e imunológicos têm assumido papel de grande importância nesse campo. Os processos imunoinflamatórios que parecem estar alterados em pacientes com PA podem ser transmitidos verticalmente, explicando a agregação familiar associada à doença.

Referências

1. American Academy of Periodontology. Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999 Dec;4(1):53.
2. Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P, Teanpaisan R. Distribution of interleukin-1beta(+3954) and IL-1alpha(-889) genetic variations in a Thai population group. *J Periodontol.* 2003 Dec;74(12):1.796-802.
3. Carvalho FM, Tinoco EM, Govil M, Marazita ML, Vieira AR. Aggressive periodontitis is likely influenced by a few small effect genes. *J Clin Periodontol.* 2009 Jun;36(6):468-73.
4. Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol.* 1999 Apr;70(4):418-30.
5. Gonzales JR, Michel J, Rodriguez EL, Herrmann JM, Bodeker RH, Meyle J. Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis. *Eur J Oral Sci.* 2003 Oct;111(5):395-9.
6. Hart TC, Marazita ML, Schenkein HA, Diehl SR. Re-interpretation of the evidence for X-linked dominant inheritance of juvenile periodontitis. *J Periodontol.* 1992 Mar;63(3):169-73.
7. Kantarci A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2003 Jan;74(1):66-75.
8. Liu RK, Cao CF, Meng HX, Gao Y. Polymorphonuclear neutrophils and their mediators in gingival tissues from generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2001 Nov;72(11):1.545-53.
9. Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *J Periodontol.* 1994 Jun;65(6):623-30.
10. Meng H, Xu L, Li Q, Han J, Zhao Y. Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 2007;43:133-59.

11. Nibali L, Donos N, Brett PM, Parkar M, Ellinas T, Llorente M et al. A familial analysis of aggressive periodontitis: clinical and genetic findings. *J Periodontal Res.* 2008 Dec;43(6):627-34.
12. Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4.178 cases and 4.590 controls. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(9):754-67.
13. Noack B, Görgens H, Lorenz K, Ziegler A, Hoffmann T, Schackert HK. TLR4 and IL-18 gene variants in aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008 Dec;35(12):1.020-6.
14. Özmeriç N, Baydar T, Bodur A, Engin AB, Uraz A, Eren K et al. Level of neopterin, a marker of immune cell activation in gingival crevicular fluid, saliva, and urine in patients with aggressive periodontites. *J Periodontol.* 2002 Jul;73(7):720-5.
15. Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000 Sep;27(9):682-9.
16. Picolos DK, Lerche-Sehm J, Abron A, Fine JB, Papapanou PM. Infection patterns in chronic and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005 Oct;32(10):1.055-61.
17. Quappe L, Jara L, López NJ. Association of interleukin-1 polymorphisms with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2004 Nov;75(11):1.509-15.
18. Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM, Schenkein HA. C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2006 Jun;77(6):933-9.
19. Saxen L, Nevalinna HR. Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. *Clin Genet.* 1984 Apr;25(4):332-5.
20. Scapoli C, Trombelli L, Mamolini E, Collins A. Linkage disequilibrium analysis of case-control data: an application to generalized aggressive periodontitis. *Genes Immun.* 2005 Feb;6(1):44-52.
21. Schenkein HA, Barbour SE, Tew JG. Cytokines and inflammatory factors regulating immunoglobulin production in aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2007;45:113-27.
22. Shi D, Meng HX, Xu L, Zhang L, Chen ZB, Feng XH et al. Systemic inflammation markers in patients with aggressive periodontitis: a pilot study. *J Periodontol.* 2008 Dec;79(12):2.340-6.
23. Suárez LJ, Ocampo AM, Dueñas RE, Rodríguez A. Relative proportions of T-cell subpopulations and cytokines that mediate and regulate the adaptive immune response in patients with aggressive periodontites. *J Periodontol.* 2004 Sept;75(9):1.209-15.
24. Susin C, Albandar JM. Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. *J Periodontol.* 2005 Mar;76(3):468-75.
25. Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol.* 2002 Oct;29(10):882-8.
26. Tonetti MS, Mombelli A. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999 Dec;4(1):39-52.
27. Trevilatto PC, Tramontina VA, Machado MA, Gonçalves RB, Sallum AW, Line SR. Clinical, genetic and microbiological findings in a Brazilian family with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002 Mar;29(3):233-9.

Como citar este artigo:

Muñoz MA, Baggio R, Steffens JP, Santos FA, Pilatti GL. Aspectos genéticos e imunológicos da periodontite agressiva. *Rev Sul-Bras Odontol.* 2010 Mar;7(1):90-4.
