

Peter Eickholz, Filip Klein, Hari Petsos, Yvonne Jockel-Schneider, Ines Kapferer-Seebacher

Glossar der Grundbegriffe für die Praxis

Parodontitis als Symptom von Syndromerkrankungen

Einleitung

Einige genetisch bedingte Syndromerkrankungen gehen mit früh beginnenden, zum Teil schon im Milchgebiss auftretenden, rasch verlaufenden Parodontitiden einher. Die aktuelle Klassifikation der parodontalen und periimplantären Erkrankungen und Zustände unterscheidet diesbezüglich systemische Erkrankungen mit bedeutendem Einfluss auf die parodontale Entzündung (z. B. Papillon-Lefèvre-Syndrom) von systemischen Erkrankungen, die die Struktur des Parodons beeinträchtigen und dadurch zum Verlust von Parodontalgebebe führen (z. B. Langerhans-Zell-Histiozytose)^{1,2}. Zu der ersten Gruppe gehören hauptsächlich angeborene Defekte des zellulären und/oder humoralen Immunsystems sowie andere Erkrankungen, die mit einer gestörten Leukozytenfunktion verbunden sind. Seltener sind frühzeitig beginnende Parodontitiden die Folge von strukturellen Defekten des parodontalen Binde- oder Zahnhartgewebes. Viele dieser Erkrankungen gehören zu den seltenen Erkrankungen („Orphan diseases“) mit einer Prävalenz < 1:2.000³.

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: ICD) wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstellt und im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ins Deutsche übertragen sowie herausgegeben. Die Ziffer 10 bezeichnet die 10. Revision dieser Klassifikation (ICD-10). Die ICD-11 wurde im Mai 2019 von der 72. World Health Assembly (WHA72), dem Entscheidungs-

gremium der WHO, verabschiedet und trat am 01. Januar 2022 in Kraft. Für Deutschland gilt allerdings sowohl für die Mortalitätskodierung als auch die Morbiditätskodierung, dass bis zu einer Einführung der ICD-11 im jeweiligen Anwendungsbereich die ICD-10 weiterhin die gültige amtliche Klassifikation bleibt⁴.

Syndrom

Ein Syndrom ist ein Muster multipler Anomalien bzw. eine Gruppe von Krankheitszeichen, deren ursächliche Verbindung bekannt ist oder vermutet wird. Im weiteren Sinne handelt es sich um ein sich stets mit etwa dem gleichen Symptomenkomplex manifestierendes Krankheitsbild mit unbekannter, uneinheitlicher oder multifaktorieller Ätiologie bzw. Pathogenese.

Funktionsstörungen der neutrophilen Granulozyten

Leukozyten-Adhäsionsdefekt-Syndrome

Die verschiedenen Formen des Leukozyten-Adhäsionsdefekt-Syndroms (LAD) sind sehr seltene angeborene autosomal-rezessiv vererbte primäre Immundefekte (Orpha-Kennnummer: ORPHA:2968; ICD-10: D84.8). Die Prävalenz ist nicht bekannt; bisher wurden nicht mehr als 350 Fälle beschrieben. Die vorherrschenden klinischen Kennzeichen sind wiederkehrende bakterielle Infektionen mit oft schwerem lebensbedrohlichem Verlauf, die schwer zu therapieren sind. Mit dem Durchbruch der Milch-

zähne manifestiert sich eine äußerst rasch verlaufende Parodontitis, die sämtliche Zähne der ersten und zweiten Dentition befällt und durch eine heftige Entzündungsreaktion der Gingiva mit brombeerartiger feuerroter Schwellung charakterisiert ist. Vorzeitiger Zahnverlust kann durch parodontale Therapie bisher nicht verhindert werden. Das LAD wird durch eine defekte Adhäsion der Leukozyten an aktivierte Endothelien hervorgerufen, die die Migration der Leukozyten in mikrobiell kontaminierte oder besiedelte Gewebe verhindert. Bei Infektionen kommt es zu einem dramatischen Anstieg der myeloischen Leukozyten im Blut, die aber nicht an ihren Einsatzort außerhalb der Blutgefäße gelangen können.

Bei LAD-I liegt keine oder eine reduzierte Expression der $\beta 2$ -Integrin-Untereinheit vor ($\beta 2$ -Integrine: $\alpha L\beta 2$ [CD11a/CD18, LFA-1], $\alpha M\beta 2$ [CD11b/CD18, MAC-I, CR3], $\alpha X\beta 2$ [CD11c/CD18, p150/95], $\alpha D\beta 2$ [CD11d/CD18]), was zu einem Defekt der engen Adhäsion der Leukozyten führt. Bisher wurden über 320 Fälle berichtet⁵ und 80 Mutationen gefunden. Es lassen sich schwere (< 2 % Expression) von moderaten (2–30 %) Formen unterscheiden. Dabei kommt es zu einer verzögerten Ablösung der Nabelschnur und dramatisch verzögter bzw. dysplastischer Heilung infizierter Wunden. $\beta 2$ -Integrine haben auch eine Aufgabe in der Interaktion von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMNs) und Makrophagen. Die reduzierte Expression kann so die Beseitigung apoptotischer PMNs aus infizierten Wunden beeinträchtigen. Patienten mit moderatem LAD-I können die Kindheit mit Knochenmarktransplantation überleben. Es bedarf aber der Infektionskontrolle durch Antibiotika.

Bei LAD-II besteht ein Defekt in der Fucosylierung von Oligosacchariden einschließlich Sialyl-Lewis X, das sich auf P-Selektin-Glycoprotein-1 befindet. Dieser Defekt führt zu einem gestörten „Rolling“ der Leukozyten auf aktiviertem Endothel. Bisher wurden weniger als zehn Patienten mit LAD-II beschrieben⁵. Sie sind zumeist geistig retardiert, von kleiner Statur und weisen einen abnormalen Erythrozyten-Phänotyp (Bombay-Phänotyp) auf. Eine Therapie ist mit Fucose-Substitution möglich. Zur Infektionskontrolle sind regelmäßig Antibiotika erforderlich⁵.

LAD-III wurde bislang bei etwa 20 Patienten beschrieben⁵. Sie zeigen ähnliche klinische Zeichen wie bei LAD-I, mit einer defizienten engen Adhäsion der Leukozyten an aktivierte Endothelien. Im Unterschied zu LAD-I werden die $\beta 2$ -Integrine aber in (nahezu) normalen Mengen exprimiert. Es scheint eine Störung beim „Inside-out signalling“ zu bestehen, welches die Integrine von einem inaktiven Zustand niedriger Affinität in einen aktivierte Zustand überführt, der eine Bindung an Liganden erlaubt (Aktivierung). Darüber hinaus bestehen eine Blutungsneigung sowie eine Störung der Aktivierung von Integrin $\alpha IIb\beta 3$, welches wesentlich die Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten vermittelt. In der Therapie spielen die prophylaktische Antibiotikagabe und wiederholte Bluttransfusionen eine Rolle⁵.

Prognose

Ohne adäquate Therapie versterben Patienten mit LAD-I und LAD-III an schweren Infektionen während der ersten Lebensjahre. Eine Therapie erfolgt durch hochdosierte Antibiotikagabe. Knochenmarktransplantationen (hämatopoetische Stammzelltransplantation) waren bei einigen Patienten erfolgreich⁶.

Papillon-Lefèvre-Syndrom

Das Papillon-Lefèvre-Syndrom (PLS; Keratosis palmaroplantaris – Periodontopathie; ORPHA:678; ICD-10: Q82.8) beschreibt seltene autosomal-rezessiv erbliche Mutationen des Kathepsin-C-Gens, die zur Inaktivität dieser Cysteinprotease führen. Kathepsin C aktiviert die Serinproteasen (Elastase, Kathepsin G, Protease 3, Neutrophilen-Serinprotease 4) der neutrophilen Granulozyten. Damit ist die erste Linie der parodontalen Infektabwehr beeinträchtigt. Die charakteristischen Symptome sind palmaroplantare Hyperkeratosen mit einer bereits im Milchgebiss einsetzenden und sehr rasch verlaufenden Parodontitis (Abb. 1a bis d). Allerdings sind auch atypische Verläufe bekannt, bei denen entweder nur Hautsymptome oder nur die sehr früh beginnende und rasch verlaufende Parodontitis auftreten⁷. Die Häufigkeit beträgt 1–4:1.000.000.

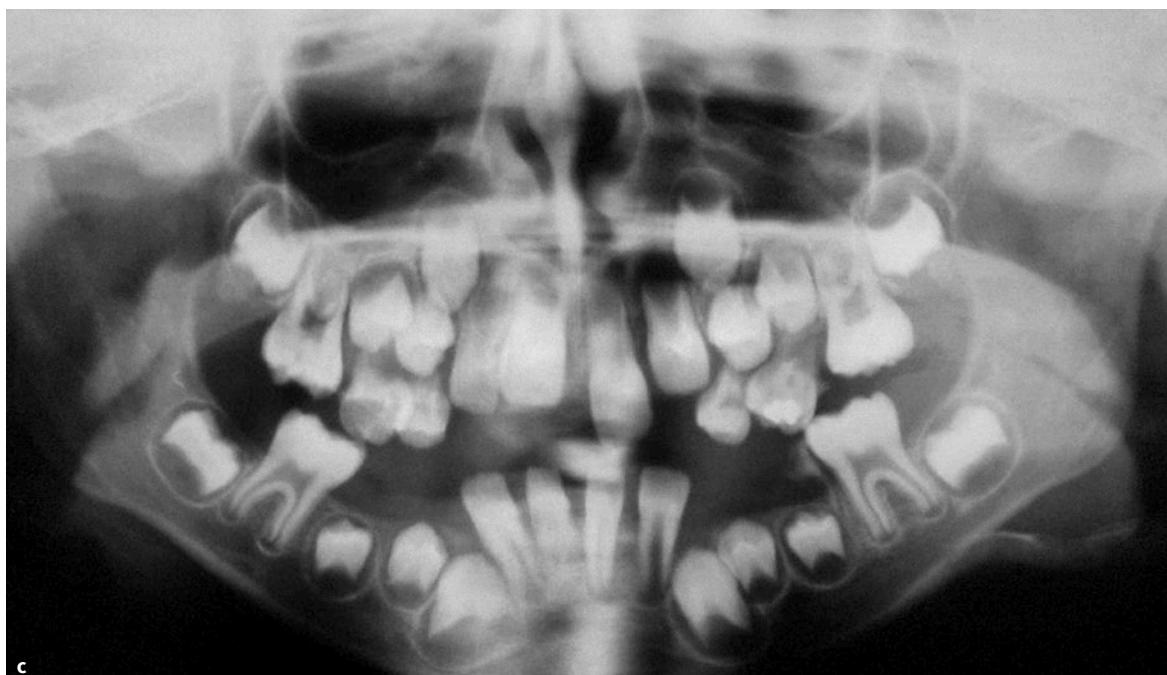
copyright by
all rights reserved
Brennen

Abb. 1a bis d
Männlicher Patient mit Papillon-Lefèvre-Syndrom – klinische Ansicht im Alter von 7 Jahren und 9 Monaten (vor Therapie: ausgeprägte Mobilität der Unterkieferschneidezähne, Sondierungstiefen an ersten Molaren und Unterkieferschneidezähnen von 9–15 mm); rechts (a), links (b), Panorammaschichtaufnahme von 1994 (c) und Hyperkeratosen an den Fersen (d).



Abb. 1e bis p Einzelzahnfilmstatus im Alter von 33 Jahren – 21 Jahre nach nichtchirurgischer anti-infektiöser Therapie mit unterstützender Gabe von Amoxicillin und Metronidazol und anschließender unterstützender Parodontitistherapie anfänglich alle 2, später aller 3 Monate (e bis o), klinische Ansicht im Alter von 36 Jahren – 24 Jahre nach nichtchirurgischer antiinfektiöser Therapie (p).

Untersuchungen der neutrophilen Granulozyten haben in manchen Fällen gestörte Zellfunktionen wie eine verminderte Motilität, Chemotaxis und Phagozytose sowie eine verminderte Produktion von Sauerstoffradikalen gezeigt, die sich bei einigen Patienten nach der therapeutischen Intervention normalisierten. In der subgingivalen Plaque werden zumeist vermehrt anaerobe gramnegative Keime, und vor allem *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, nachgewiesen⁸.

Die Symptomatik umfasst über die palmoplantaren Hyperkeratosen und die sehr früh beginnende und rasch verlaufende Parodontitis hinaus psoriasisiforme Hyperkeratosen an Ellenbogen und Knien, Nageldystrophie, Mineralisationen der Dura mater und gehäufte bakterielle Infekte.

Die Therapie der Hautveränderungen erfolgt zum Teil mit oralen Retinoiden, aber auch urathaltigen Salben. Eine erfolgreiche Therapie der Parodontitis ist möglich. Der Erfolg scheint von verschiedenen Faktoren abzuhängen: dem möglichst frühzeitigen Beginn (ggf. schon im Milchgebiss), der Elimination von *A. actinomycetemcomitans* und engmaschiger professioneller Nachsorge (Abb. 1e und p)⁸.

Chediak-Higashi-Syndrom

Das Chediak-Higashi-Syndrom (CHS; ORPHA:167; ICD-10: E70.3) ist eine sehr seltene autosomal-rezessiv erbliche Stoffwechselanomalie, die durch Immundefekte, neurologische Dysfunktion (Muskelschwäche, Ataxie, Verlust der Sensorik, Nystagmus), Albinismus der Augen und der Haut sowie Blutungsneigung aufgrund einer Thrombozytenfunktionsstörung gekennzeichnet ist. Bisher wurden weltweit weniger als 500 Fälle berichtet. Dem CHS liegen Mutationen des LYST(lysosomal trafficking regulator)-Gens zugrunde, welches ein Protein kodiert, das in die Regulation der Lysosomen eingebunden ist. Typisch sind sehr große Einschlusskörper in nahezu allen granulierten Zellen (z. B. Granulozyten, Histiozyten, Mastzellen, Thrombozyten, Melanozyten, Schwann-Zellen, Neurone), die durch Fusion zytoplasmatischer Granula entstehen. Im Falle der Myelozyten erfolgt dies in frühen Reifungsstadien und führt zum Absterben von myeloischen Vorläuferzellen und damit zu moderater Neutropenie. CHS geht mit hämophagozytischer Lymphohistiozytose einher, einem hyperinflammatorischen Zustand, der der primäre Grund der Mortalität bei CHS ist¹⁰.

Als Symptome zeigen sich mit Manifestation im Kindesalter eine Disposition zu rezidivierenden Infektionen, eine allgemeine Hypopigmentation, ein partieller Albinismus und ein Albinismus fundi occuli, eine Hepatosplenomegalie und eine Lymphadenopathie. Typischerweise geht diese Erkrankung mit einer sehr rasch verlaufenden Parodontitis einher.

Bei der Diagnostik zeigen sich im peripheren Blutbild eine Granulationsanomalie der Leukozyten und Lymphozyten (Riesengranula) und plasmatische Einschlusskörperchen in den myeloischen Zellen im Knochenmark. Pränatal sind eine fetale Blutuntersuchung und eine Haut-Haar-Biopsie möglich.

Die Therapie erfolgt mit Kortison und Chemo-therapie, gefolgt von einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Die Prognose ist aufgrund der Disposition zu septischen Prozessen im Kindesalter ungünstig. Die meisten Betroffenen sterben vor Erreichen des 10. Lebensjahres an Infekten oder malignen Tumoren.

Haim-Munk-Syndrom

Das Haim-Munk-Syndrom (HMS; Keratosis palmo-plantaris – Parodontopathie – Onychogryphosis, Keratosis palmoplantar diffusa mit Periodontopathie, Palmoplantarhyperkeratose – Parodontopathie – Onychogryphosis; ORPHA:2342; ICD-10: Q82.8) ist ein weiteres autosomal-rezessiv vererbbares Syndrom, das bisher in einer jüdischen Bevölkerungsgruppe in Indien und Israel beschrieben wurde. Mit palmoplantaren Hyperkeratosen und sehr früh beginnender sowie rasch verlaufender Parodontitis ist es dem Papillon-Lefèvre-Syndrom ähnlich. Es zeigen sich allele Mutationen des Kathepsin-C-Gens. Weitere Symptome sind Hypertrophie und Krümmung der Nägel (Onychogryphose), Plattfüße (Pes planus), Arachnodaktylie und Osteolyse der distalen Phalangen der Finger sowie Zehen (Akroosteolyse). Die Unterscheidung zwischen Papillon-Lefèvre- und Haim-Munk-Syndrom ist schwierig und setzt die Berücksichtigung der skelettalen Symptome von HMS voraus⁹.

Tab. 1 Schweregrade der Neutropenie¹².

Schweregrad	Neutrophile Granulozyten (μ l)
Leicht	1.000–1.500
Mittelschwer	500–1.000
Schwer	< 500
Agranulozytose	< 100–200

Schwere kongenitale Neutropenien

Als Neutropenie bezeichnet man eine verminderte Anzahl von neutrophilen Granulozyten im Blut (Tab. 1). Die schwere kongenitale Neutropenie (ORPHA:42738) ist sehr selten (3–8,5:1.000.000). Etwa 50–60 % werden durch Mutationen des ELAME-Gens verursacht, das für die Neutrophilen-Elastase kodiert. Das Kostmann-Syndrom (schwere kongenitale Neutropenie; ORPHA:99749; ICD-10: D70) ist die häufigste angeborene, sich früh manifestierende hochgradige Granulozytenfunktionsstörung mit Auftreten akuter lebensbedrohlicher bakterieller (*Staphylococcus aureus*, Klebsiellen) und mykotischer (*Aspergillus*) Infektionen (schwere und langanhaltende Pyodermien, Dermatitiden im Nasen-Mund-Bereich, ekzematöse Läsionen, Lymphknotenvereiterungen und septische Bakterienabsiedelungen in Knochen, Darm, Leber und Lunge). Der Erkrankung liegt eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation des HAX1(HCLS1-associated X1)-Gens zugrunde. Das mitochondriale HAX1-Protein schützt myeloische Zellen vor Apoptose. Defekte HAX1-Proteine resultieren in vermehrter Apoptose, was zur Reduktion der PMNs im Blut führt. Neutrophile Granulozyten von Patienten mit Kostmann-Syndrom wiesen kein LL-37 auf und hatten reduzierte Konzentrationen der Humanen Neutrophilen Peptide alpha-Defensine 1–3, was zur sehr rasch verlaufenden Parodontitis bei Kindern und Jugendlichen passt¹¹. Orale Manifestationen sind chronische Ulzertionen des harten Gaumens und der Alveolarmukosa, Gingivitiden und in der Pubertät beginnende, sehr rasch verlaufende Parodontitiden. Klinisch unterscheiden sich beide Formen der Neutropenie nicht¹².

Die zyklische Neutropenie ist eine Sonderform. Etwa 90 % der Betroffenen weisen autosomal-dominant vererbte ELANE-Mutationen auf. Bei

den meisten Patienten ist ein Zyklus von etwa 21 ± 3 Tagen zu beobachten. Während des Tiefstwertes des Zyklus (Nadir), der etwa 8 Tage dauert, kommt es zu einer schweren Neutropenie mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen (z. B. Aphten, Stomatiden, Hautabszessen). Ohne adäquate Therapie tritt wie bei kongenitalen Neutropenien frühzeitiger Zahnverlust aufgrund von Parodontitis auf¹² (Abb. 2).

Patienten mit schweren kongenitalen Neutropenien bedürfen einer lebenslangen hämatologischen und zahnärztlichen Überwachung. Durch Substitution mit gentechnisch hergestelltem Granulozyten-Wachstumsfaktor (G-CSF) kann diese Patientengruppe im Wesentlichen normal therapiert werden. Allerdings besteht dennoch ein erhöhtes Infektionsrisiko, sodass bei Maßnahmen, die mit transitorischen Bakteriämien einhergehen, eine sich an der Endokarditis-Leitlinie orientierende Antibiotikaprophylaxe empfohlen wird¹².

Störungen des Zellstoffwechsels

Glykogenspeicher-Syndrome

Die Glykogenspeicher-Syndrome (GSD, Glykogenosen) sind autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen des Glykogenabbaus bzw. der Glykogen synthese mit pathologisch gesteigerter Glykogenspeicherung in vielen Organen (Leber, Nieren, Herz, Muskulatur, ZNS). Es gibt je nach vorhandenem Enzymdefekt verschiedene Formen bzw. Typen. GSD Typ 1b (ORPHA:364; ICD-10: E74.0) wird durch einen Defekt der Glukose-6-Phosphat-Translokase verursacht.

Die Symptome von GSD 1b umfassen Hepatomegalie, Minderwuchs, Hypoglykämie, Neutropenie und Fehlfunktionen der PMNs. Eine pränatale Dia-

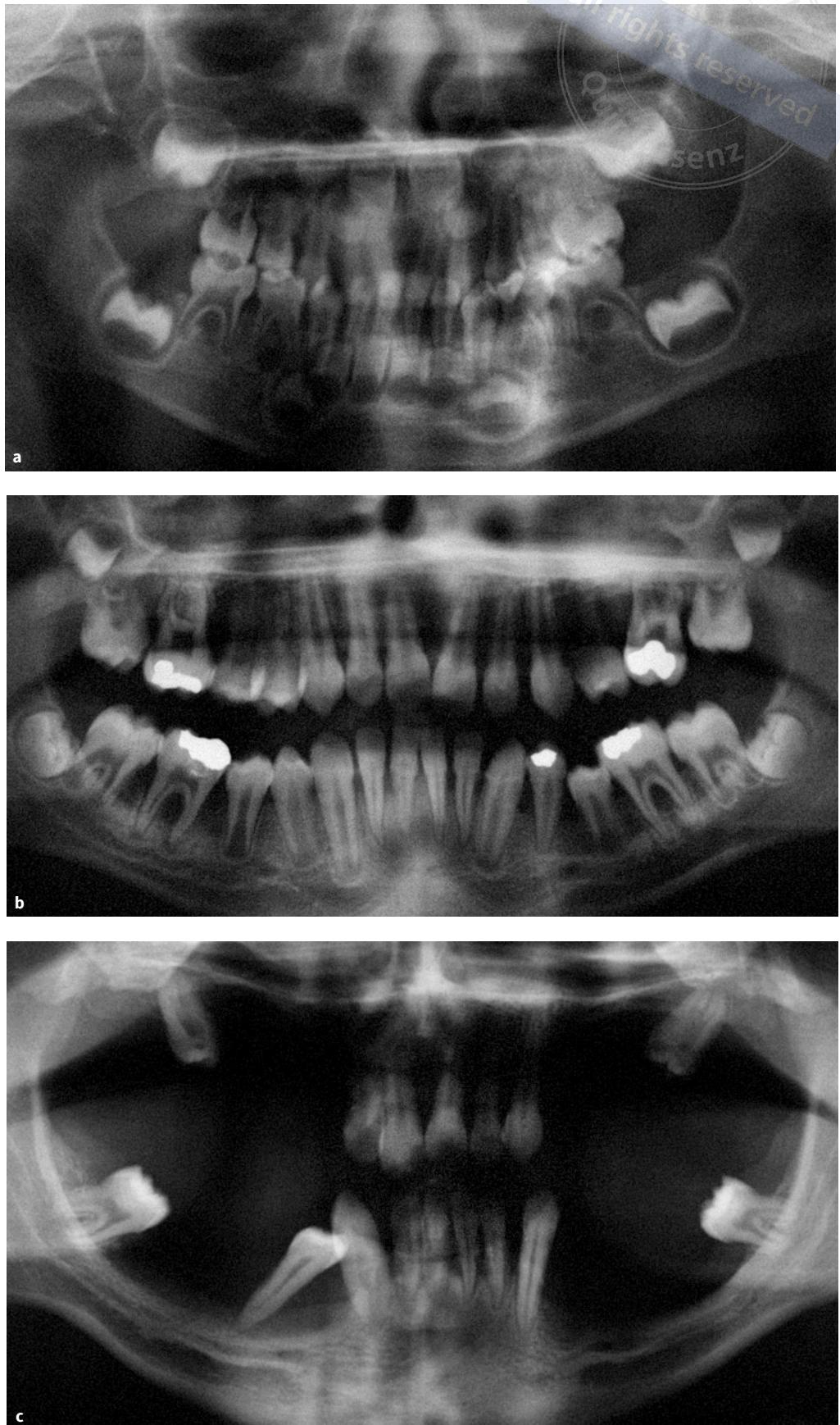


Abb. 2a bis c Männlicher Patient mit kongenitaler Neutropenie (Panoramascichtaufnahmen): im Alter von 2 Jahren und 9 Monaten (a), im Alter von 11 Jahren (b) und von 21 Jahren (c).

gnostik ist nicht bei allen Formen möglich. Bei Glykogenspeicher-Syndrom 1b, das häufig mit einer Neutropenie einhergeht, werden auch starke Entzündungen der Gingiva und Parodontitis beschrieben. Seit 2019 ist der SGLT2(Sodium glucose linked transporter 2)-Inhibitor Empagliflozin verfügbar, der eine Therapie der Symptome ermöglicht¹³.

Hypophosphatasie

Die Hypophosphatasie (HPP); (Phosphoethanolaminurie, Rathbun-Syndrom; OR-PHA:436; ICD-10: E83.3) ist eine seltene Erbkrankheit, die durch eine mutationsbedingte verminderte Aktivität der Gewebeunspezifischen Alkalischen Phosphatase (TNAP) gekennzeichnet ist und sich klinisch in schwerwiegenden Stoffwechsel- und Entwicklungsstörungen im Bereich des Knochens (Kraniosynostose, Thoraxdeformitäten) und der Zahnhartgewebe (mangelnde Zementbildung) manifestiert. Die Häufigkeit der schweren rezessiv vererbten HPP-Formen beträgt ca. 1:100.000 Lebendgeburten. Die krankheitsbedingt auftretenden Symptome sind je nach Erbgang und Mutation sehr variabel¹⁴.

Aktuell werden sechs verschiedene Formen unterschieden (Tab. 2). Die klinischen Ausprägungen reichen von der Todgeburt ohne Mineralisation der Knochen bis zu erst spät im Erwachsenenalter auf-

tretenen Symptomen. Je ausgeprägter die Aktivitätsverminderung der TNAP ist, desto schwerwiegender sind in der Regel die auftretenden Symptome. Während es bei der letalen perinatalen HPP zum Tod in utero oder nach wenigen Tagen zum Tod durch respiratorische Komplikationen kommt, tritt bei der benignen pränatalen HPP eine spontane Verbesserung der skelettalen Symptome post partum ein. Patienten mit infantiler HPP erscheinen bei Geburt normal, entwickeln aber während der ersten 6 Lebensmonate typische HPP-assoziierte Gesundheitsprobleme, wie Atemwegsstörungen, Hyperkalzämie, Vitamin-B6-abhängige Krampfanfälle sowie ausgeprägte Störungen des Hartgewebestoffwechsels, welche sich als vorzeitiger Verschluss der Schädelnähte (Kraniosynostosen), rachitische Veränderungen der Metaphysen sowie als Kleinwuchs und vorzeitiger Milchzahnverlust zeigen. Die erst nach dem 6. Lebensmonat klinisch auffällige kindliche HPP zeigt eine vergleichbare Symptomatik, welche sich insbesondere auch durch ein verzögertes Laufenlernen mit Watschelgang kennzeichnet (Abb. 3). Sekundäre metabolische Entzündung in den Knochen und Hyperprostaglandinismus sind verbreitet. Die adulte HPP wird erst im mittleren Lebensalter symptomatisch. Häufig sind Muskelschmerzen und eine erhöhte Anfälligkeit für knöcherne Stressfrakturen,

Tab. 2 Klinische Verlaufsformen der Hypophosphatasie²¹.

Verlaufsform	Erbgang	Knochensymptome	Orale Symptome	Klinische Diagnose
Perinatal letal	AR	– Hypomineralisation – osteochondrale Sporne	–	– Röntgenbilder – Ultraschall
Pränatal benigne	AD	– Krümmung der langen Röhrenknochen – nach der Geburt gutartiger Verlauf	–	– Ultraschall – klinische Untersuchung
Infantil	AR	– vorzeitiger Verschluss der Schädelnsuturen – Hypomineralisation – rachitische Rippen – Hyperkalziurie	Vorzeitiger Verlust der Milchzähne	– klinische Untersuchung – biologische Tests – Röntgenbilder
Kindheit	AR (häufig) oder AD (selten)	– kleine Statur – skelettale Deformationen – Watschelgang – Knochenschmerzen/-brüche	Vorzeitiger Verlust der Milchzähne	–
Adult	AR oder AD	– Ermüdungsbrüche des Metatarsale und der Tibia – Osteoarthritis	Möglich, aber nicht immer vorhanden	–
Odontohypophosphatasie	AR oder AD	parodontaler Knochenabbau	– Exfoliation (Schneidezähne) – reduzierte Dentindicke – vergrößerte Pulpakammern – Karies	– klinische Untersuchung – Biologie (Serumaktivität der alkalischen Phosphatase)

AR: autosomal-rezessiv, AD: autosomal-dominant.

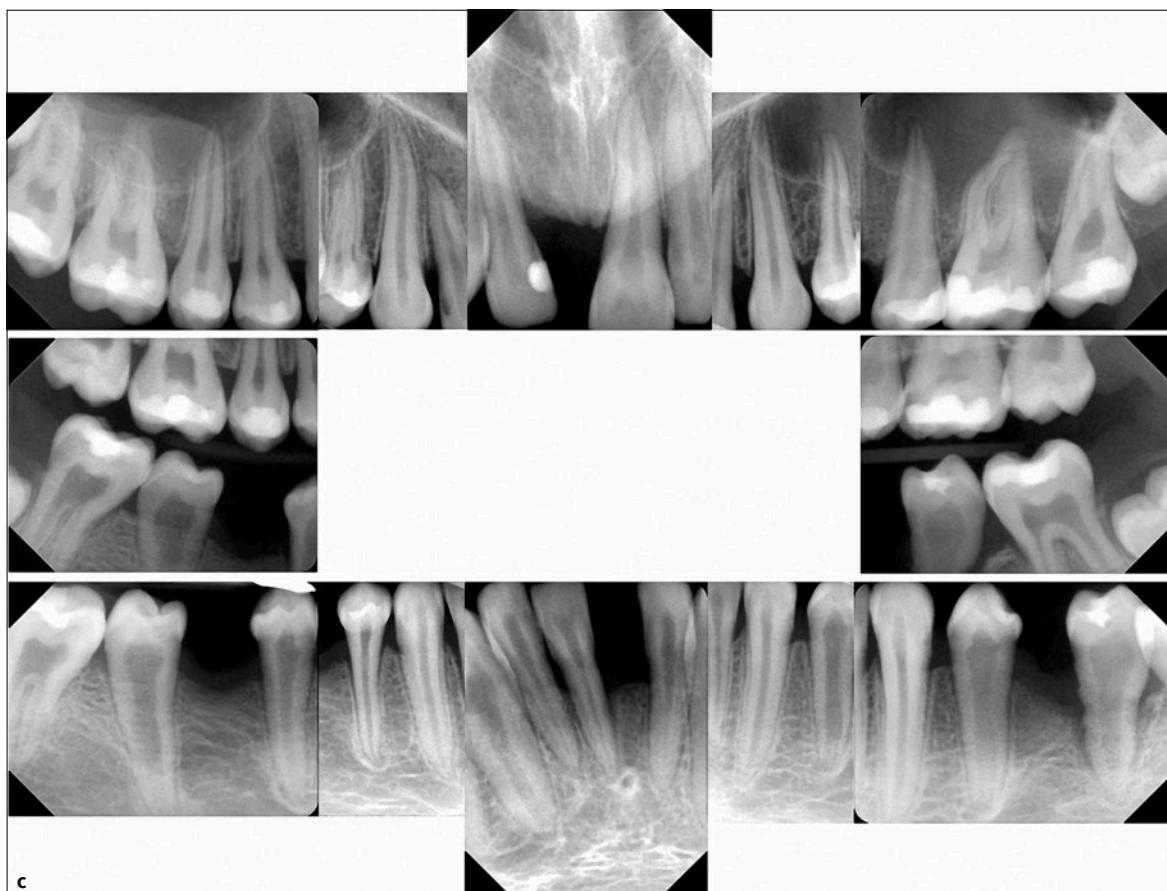


Abb. 3a bis e
 30 Monate altes Kind mit kindlicher Hypophosphatasie (HPP) und stark gelockertem Zahn 71 (a und b): klinische Ansicht mit exfolierendem Zahn 71 (a), Zahn 71 nach Exfoliation (keine Wurzelresorption) (b); 14-jähriger männlicher Patient mit Kindheits-Hypophosphatasie (c bis e): Die Beweglichkeit der Schultergelenke ist eingeschränkt und der Patient ist von kleiner Statur. Anamnestisch ergibt sich ein vorzeitiger Verlust der Milchzähne – Röntgenstatus: Die Zähne 11, 31 und 46 fehlen und es finden sich zahlreiche Restaurationen (Kariesvorgeschichte) und große Pulpakammern. Bei den Ober- und Unterkieferorschneidezähnen und bei Zahn 35 zeigt sich Knochenabbau bis ins mittlere Wurzeldrittel. Die Wurzeloberfläche von 35 erscheint unregelmäßig (c), klinische Ansicht (d), Zahn 35 nach Extraktion aufgrund eines Parodontalabszesses: unregelmäßige, atypische Wurzeloberfläche (e).



Chondrokalzinosen und Osteoarthropathien. Anamnestisch wird häufig ein vorzeitiger Verlust der Milchzähne angegeben. An Odontohypophosphatasie Erkrankte weisen in der Regel keine klinisch auffälligen Veränderungen im Knochenstoffwechsel auf. Die HPP-assoziierten Störungen beschränken sich auf den vorzeitigen Verlust der Milchzähne bei weitgehendem Erhalt der Wurzel und großen Pulpakammern (s. Tab. 2)¹⁴.

Diagnostik

Eine Identifizierung HPP-Erkrankter kann auch bei symptomarmer Ausprägung von großer Wichtigkeit sein, um falsche oder gar kontraindizierte Therapieansätze, wie etwa eine Bisphosphonattherapie aufgrund der Fehldiagnose einer Osteoporose, zu vermeiden. Eine zweifelsfreie Diagnose erfordert den genetischen Nachweis der für die HPP ur-

Tab. 3 Die aktuelle Klassifikation der Ehlers-Danlos-Syndrome (EDS)¹⁵ und die z. T. noch verwendete alte Klassifikation mit römischen Zahlen.

Klassifikation 2017	Abkürzung	Klassifikation 1986	Gene	Proteine	Klinische Merkmale	Erbgang
Parodontales EDS	pEDS	EDS VIII	– C1R – C1S	– Komplement 1 – Subkomponenten r und s	– frühe und schwere Parodontitis – prätibiale Hämosiderin-Einlagerungen – fehlende befestigte Gingiva	AD
Klassisches EDS	cEDS	– EDS I – EDS II	– COL5A1 – COL5A2 (COL1A1)	Typ-V-Kollagen (Typ-I-Kollagen-Mutation p.Arg312Cys)	– generalisierte Gelenkhypermobilität – Überdehnbarkeit der Haut – atrophe Narben – Hämatomneigung	AD
Vaskuläres EDS	vEDS	EDS IV	COL3A1	Typ-III-Kollagen	– typische Hautveränderungen – mäßige Hypermobilität – Arterien- oder Organruptur in jungen Jahren	AD
Hypermobiles EDS	hEDS	EDS III	unbekannt	unbekannt	– generalisierte Gelenkhypermobilität – Schmerzen und muskuloskelettale Beschwerden – systemische Manifestationen	AD
Arthrochalastisches EDS	aEDS	– EDS VIIA – EDS VIIIB	– COL1A1 – COL1A2	Typ-I-Kollagen (Verlust Exon 6)	– ausgeprägte Gelenkhypermobilität – kongenitale Hüftgelenksluxation – überdehnbare Haut	AD
Dermatosparakritisches EDS	dEDS	EDS VIIC	ADAMTS2	ADAMTS-2	– extreme Verletzlichkeit der Haut – kraniofaziale Auffälligkeiten	AR
Classical-like EDS	clEDS	–	TNXB	Tenascin XB	– wie cEDS – keine atrophen Narben	AR
Kyphoskoliotisches EDS	KEDS	– EDS VI – EDS VIA	– PLOD1 – FKBP14	– Lysylhydroxylase 1 – FKBP22	– angeborene Muskelhypotonie – angeborene oder früh einsetzende Kyphoskoliose – Gelenkhypermobilität mit Dislokationen/Subluxationen	AR
Muskulokontrakturales EDS	mcEDS	–	– CHST14 – DSE	– Dermatan-4-Sulfotransferase-1 – Dermatan-Sulfate-Epimerase-1	– angeborene multiple Kontrakturen – charakteristische kraniofaziale Merkmale – charakteristische Hautmerkmale	AR
Myopathisches EDS	mEDS	–	COL12A1	Kollagen XII	– angeborene Muskelhypotonie und/oder Muskelschwund – Besserung mit dem Alter – proximale Kontrakturen – Hypermobilität der distalen Gelenke	AD/AR
Spondylodysplastisches EDS	spEDS	–	– B4GALT7 – 3GALT6 – SLC39A13	– Galactosyltransferase I/II – ZIP13	– Kleinwuchs und andere Skeletanomalien – Muskelhypotonie	AR
Brittle-Cornea-Syndrom	BCS	–	– ZNF469 – PRDM5	– ZNF469 – PRDM5	– dünne Hornhaut mit oder ohne Ruptur – früh einsetzender progressiver Keratokonus oder Keratoglobus – blaue Skleren	AR
Cardiac-valvular EDS	cvEDS	–	COL1A2	Typ-I-Kollagen (kompletter Verlust A2 Kette)	– wie cEDS – schwere fortschreitende Herzklappenprobleme (Aortenklappe, Mitralklappe)	AR

AD: autosomal-dominant; AR: autosomal-rezessiv.



a



b



c

Abb. 4a bis c 32-jährige Patientin mit parodontalem Ehlers-Danlos-Syndrom und den charakteristischen klinischen Merkmalen: rasch verlaufende Parodontitis, fehlende befestigte Gingiva und Hämosiderin-Einlagerungen in den Schienbeinen – Panoramischichtaufnahme (a), fehlende befestigte Gingiva und ausgeprägte Rezessionen (b), Hämosiderin-Einlagerungen in den Schienbeinen (c).

sächlichen Mutationen im ALPL-Gen. Für eine erste Verdachtsdiagnose sind jedoch auch die Erfassung radiologisch erkennbarer Veränderungen, die Bestimmung der TNAP-Serumaktivität sowie der anamnestisch erfragte Zeitpunkt des Verlustes der ersten Milchzähne ausreichend.

Parodontales Ehlers-Danlos-Syndrom

Die Ehlers-Danlos-Syndrome (ORPHA: 98249; ICD-10: Q79.6) sind eine heterogene Gruppe erblicher Bindegewebestörungen, die sich nach biochemischen, genetischen und klinischen Kriterien in 13 verschiedene Typen aufgliedern (Tab. 3). Die Ätiologie ist je nach Typ ein autosomal-dominanter oder -rezessiver Erbgang von genetischen Varianten, die die Synthese von Kollagenen oder verwandter Proteine beeinträchtigen¹⁵.

Die Symptome bestehen je nach Typ aus einer unterschiedlichen Symptomenkonstellation und -schwere; als charakteristisch gelten die Hyperelastizität und erhöhte Vulnerabilität der Haut und Überstreckbarkeit der Gelenke mit Luxationsneigung (s. Tab. 3).

Das parodontale Ehlers-Danlos-Syndrom (ehemals Typ VIII) unterscheidet sich von den anderen Typen durch sehr rasch verlaufende Parodontitiden im Teenageralter (Abb. 4a) und das Fehlen der befestigten Gingiva, wodurch es zu ausgeprägten gingivalen Rezessionen kommt (Abb. 4b)¹⁶. Häufig treten auch Hämosiderineinlagerungen an den Schienbeinen auf (Abb. 4c), selten Aneurysmen, Organrisse und chronische Wunden. Die Haut- und Gelenkmanifestationen sind meistens nur mild oder gar nicht ausgeprägt, sodass die klinische Diagnose zahnärztlich gestellt werden muss. An-

dere EDS-Typen manifestieren sich nicht mit Parodontitis.

Ätiologisch führen die autosomal-dominant vererbten Varianten im Komplement 1 (C1S oder C1R) zu einer Hyperaktivierung des klassischen Komplementsystems, das vor allem in den oralen Geweben einen wichtigen Teil des unspezifischen Immunsystems zur Eliminierung von zellulären Antigenen darstellt¹⁶. Die Bindegewebemanifestationen werden sekundär durch die Spaltung des Kollagens durch Komplement 1 verursacht.

Die Diagnose erfolgt molekularbiologisch durch den Nachweis von Varianten in C1R oder C1S. Die klinische Diagnose der rasch verlaufenden Parodontitis und das Fehlen der befestigten Gingiva stellen eine wichtige Differentialdiagnose zwischen dem vaskulären und dem parodontalen EDS dar, insbesondere weil das vaskuläre EDS wegen der viszeralen und Gefäßrupturen eine ungünstigere Prognose hat^{15,17}.

Die Therapie des parodontalen EDS umfasst ein striktes Biofilm-Management ab dem Kindesalter und scheint erfolgversprechend. Die parodontale Destruktion kann auch bei fehlender oder nur milder Taschenbildung rasch voranschreiten. Da es sich um eine primär parodontologische Erkrankung handelt, ist die allgemeinmedizinische Prognose günstig. Die Lebensqualität kann aber durch die ästhetisch beeinträchtigenden Hämosiderineinlagerungen an den Schienbeinen, durch chronische Wunden und chronische Heiserkeit stark reduziert sein.

Weitere Erkrankungen

Langerhans-Zell-Histiozytose

Die Langerhans-Zell-Histiozytose (LZH; Histiozytose-Syndrom; ORPHA:389; ICD-10: C96.0) bezeichnet die abnormale Ansammlung oder Proliferation von Zellen des Langerhans-Zellphänotyps zusammen mit Entzündungszellen (eosinophile und neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Mastzellen) in verschiedenen Regionen und Organen, die das Gewebe infiltrierend zerstören. Tritt eine einzelne Läsion nur in einem Organ auf, spricht man von

unifokaler LZH. Der Befall nur der Lunge bildet eine separate Kategorie. Finden sich mehr als eine Läsion nur in einem Organ, handelt es sich um einen multifokalen Befall eines Systems. Sind mehr als zwei Organe betroffen, liegt ein Multisystembefall vor. Die Inzidenz wird auf 1–1,5 Fälle pro 1.000.000 Einwohner pro Jahr geschätzt. Symptome und Prognose der LZH hängen von der Zahl der Läsionen und den befallenen Organen ab. Die Verlaufsformen reichen von der bei Neugeborenen auftretenden schweren und lebensbedrohlichen akut disseminierenden LZH (Morbus Letterer-Siwe) über ein breites Spektrum an Kombinationen von Symptomen wie Diabetes insipidus, Exophthalmus, skelettale Läsionen (chronisch diffuse LZH: Morbus Hand-Schüller-Christian) bis zur rein Haut und Schleimhäute betreffenden kongenitalen Retikulohistiocytosis mit dunklen Knötchen am Stamm, im Gesicht und auf der Kopfhaut, ohne Beteiligung anderer Organe (Hashimoto-Pritzker-Syndrom) bzw. solitären Knochenläsionen, die häufiger im Erwachsenenalter auftreten (chronisch fokale LZH: eosinophiles Granulom)¹⁸.

Die Ätiologie ist unklar. In 50 % der Fälle lässt sich eine Mutation des BRAF-V600E-Gens nachweisen, was ein Hinweis auf die neoplastische Genese der Erkrankung ist, oder es handelt sich um eine Autoimmunkrankheit¹⁸.

Läsionen können auch intraoral auftreten und klinisch das Erscheinungsbild einer rasch verlaufenden oder nekrotisierenden ulzerierenden Parodontitis annehmen (Abb. 5a und b)¹⁹.

Für die Diagnose ist es wichtig, eine Biopsie aus einer Läsion zu gewinnen, die dann histologisch, immunhistochemisch (positive Marker für S-100 und/oder CD1A) und elektronenmikroskopisch (Birbeck-Granula in Langerhans-Zellen) ausgewertet wird. Die Prognose der LZH ist schwierig zu stellen, da die Erkrankung selten vorkommt und sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe beobachtet werden. Die Beteiligung innerer Organe führt zu einer schlechten Prognose. Ebenso ist die Prognose umso schlechter, je jünger der Patient ist.

An der Prognose orientiert sich die Therapie. Bei den meisten Patienten tritt eine Selbstlimitation auf. Es gibt aber unvorhersehbare Rezidive. Lokale orale parodontale Läsionen werden chirurgisch

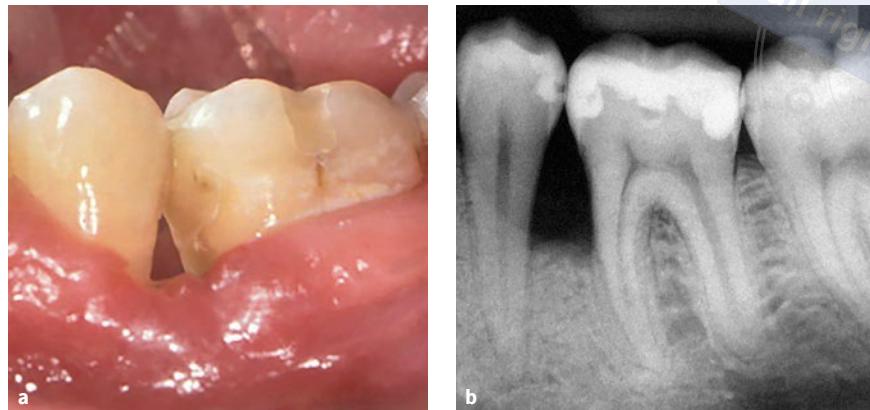


Abb. 5a und b 24-jähriger männlicher Patient mit oralen Manifestationen einer Langerhans-Zell-Histiozytose (eosinophiles Granulom) approximal der Zähne 35 und 36: klinische Ansicht (a), Röntgenbild mit approximalem Knochenabbau (b); (Quelle: Klein et al.)¹⁹.

ausgeräumt. Die Therapie anderer Läsionen liegt in den Händen der Internisten oder Dermatologen¹⁸.

Trisomie 21

Die Trisomie 21 (Down-Syndrom, Morbus Langdon-Down, numerische autosomale Chromosomenaberration; ORPHA:870; ICD-10: Q90.0) ist die häufigste chromosomale Abweichung beim Menschen. Es liegt eine komplette oder partielle Trisomie von Chromosom 21 in allen oder einigen Zellen des Organismus vor. Die Inzidenz liegt in Norwegen bei 1,1 von 1.000 Lebendgeburten. Die Trisomie 21 geht mit geistiger Retardierung, angeborenen Herzfehlern, gastrointestinalen Fehlbildungen, reduziertem neuromuskulärem Tonus sowie charakteristischen Veränderungen im Kopf-Hals-Bereich und der Atemwege einher. Die Lebenserwartung von Patienten mit Trisomie 21 hat sich von 35 Jahren 1982 auf heute etwa 60 Jahre verlängert²⁰.

Das klinische Bild zeigt meist eine erhebliche, aber individuell verschieden entwicklungsfähige geistige Behinderung und eine unterschiedlich ausgeprägte typische Dysmorphie. Im Kopfbereich imponieren eine Brachyzephalie, Mikrozephalie, lateralkranial ansteigende Lidachsen, Epikanthus, Hypertelorismus, eine breite Nasenwurzel, tief-sitzende Ohren, eine Unterentwicklung der Kiefer und Zähne (Hypodontie), ein meist offener Mund, vermehrte Speichelkretion und eine große gefurchte Zunge. Bei Patienten mit Trisomie 21 stellen sich bereits im Milchgebiss einsetzende Parodontitiden unterschiedlicher Progression dar

(Abb. 6). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Trisomie 21 stärkere parodontale Destruktionen aufweisen als vergleichbare, auch vergleichbar mental eingeschränkte, Kontrollgruppen. Demnach kann bei Trisomie 21 von einer genetischen Prädisposition ausgegangen werden, der funktionale Defekte der PMNs und Monozyten sowie Veränderungen des Kollagenstoffwechsels und eine abweichende Morphologie der Kapillaren zugrunde liegen.

Die Diagnose wird durch den typischen Phänotyp bereits bei der Geburt oder durch pränatale Amniosentese oder Chorionzottenbiopsie gestellt bzw. gesichert. Bei gezielter frühzeitig begonnener und individuell angepasster Förderung sind Kinder mit Down-Syndrom lernfähig und sozial gut integrierbar. Sie können eine gewisse Selbständigkeit erwerben. Der entscheidende Faktor für eine Prävention und Therapie parodontaler Erkrankungen ist die Toleranz gegenüber zahnärztlicher Betreuung. Halbjährliche zahnärztliche Kontrollen werden empfohlen²⁰.

Schlussfolgerung

Die dargestellten Erkrankungen sind überwiegend sehr selten bzw. kaum zu beobachten; die meisten gehören zur Gruppe der seltenen Erkrankungen. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein davon betroffener Patient vorstellt, ist sehr gering. Dennoch sollte man die Erkrankungsbilder im Hinterkopf haben und bei vorzeitigem Zahnverlust oder bei

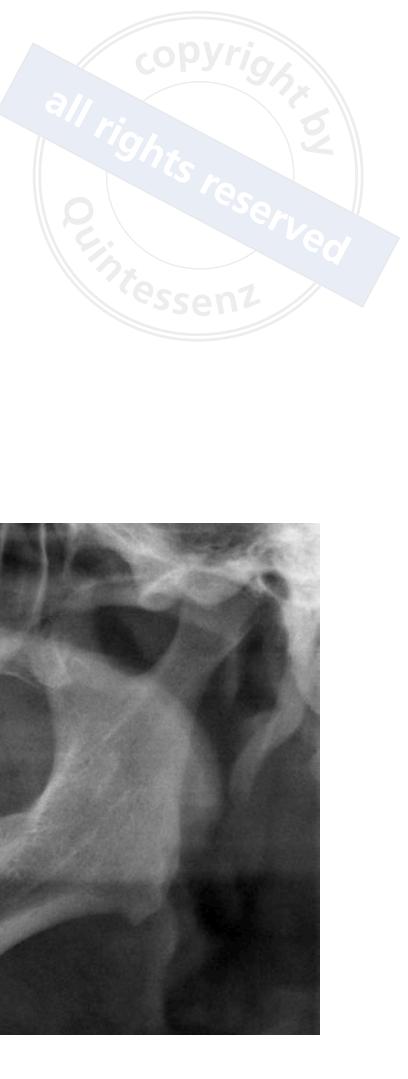


Abb. 6a bis c Männlicher Patient mit rasch verlaufender Parodontitis bei Trisomie 21: klinische Ansicht bei Erstuntersuchung (2017) im Alter von 36 Jahren (a), Panoramashichtaufnahme 2019 nach systematischer Parodontitistherapie (b) und klinische Ansicht nach restaurativer und prothetischer Versorgung (c).

im Milchgebiss beginnender Parodontitis an sie denken. Der parodontale Befund kann so zur frühzeitigen Diagnose der Grunderkrankung führen oder Anlass zu frühzeitig einsetzender parodontaler Therapie sein – mit dem Ziel, die natürlichen Zähne der Patienten möglichst lange zu erhalten.

Literatur

1. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 2018; 45(Suppl 20):S219–S229.
2. Eickholz P, Nickles K. Glossar der Grundbegriffe für die Praxis: Klassifikation der parodontalen und periimplantären Erkrankungen und Zustände. *Parodontologie* 2019;30: 65–77.

3. Orphanet Deutschland/Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Wissen über seltene Krankheiten und Orphan Drugs. URL: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=DE>. [letzter Zugang: 31.01.2025].
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-11 – Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/_node.html. [Zugriff: 01.02.2025].
5. Jung S, Gies V, Korganow AS, Guffroy A. Primary Immunodeficiencies With Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations. *Front Immunol* 2020;11:1065.
6. Harris ES, Weyrich AS, Zimmerman GA. Lessons from rare maladies: leukocyte adhesion deficiency syndromes. *Curr Opin Hematol* 2013;20:16–25.
7. Noack B, Görgens H, Hoffmann T, Fanghänel J, Kocher T, Eickholz P et al. Novel mutations in the cathepsin C gene in patients with pre-pubertal aggressive periodontitis and Papillon-Lefevre syndrome. *J Dent Res* 2004;83:368–370.
8. Nickles K, Schacher B, Ratka-Kruger P, Krebs M, Eickholz P. Long-term results after treatment of periodontitis in patients with Papillon-Lefevre syndrome: success and failure. *J Clin Periodontol* 2013;40:789–798.
9. Pahwa P, Lamba AK, Faraz F, Tandon S. Haim-Munk syndrome. *J Indian Soc Periodontol* 2010;14:201–203.
10. Talbert ML, Malicdan MCV, Introne WJ. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol* 2023;30:144–151.
11. Putsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *Lancet* 2002;360:1144–1149.
12. Schilke R, Adam K, Zeidler C, Mellor-Heineke S. Parodontitis als Manifestation von Neutropenie. Neutrophile Granulozyten als zentrale Zellen der Immunabwehr. *Parodontologie* 2024;35:283–305.
13. Grunert SC, Derkx TGJ, Mundy H, Dalton RN, Donadieu J, Hofbauer P et al. Treatment recommendations for glycogen storage disease type IB- associated neutropenia and neutrophil dysfunction with empagliflozin: Consensus from an international workshop. *Mol Genet Metab* 2024;141:108144.
14. Jockel-Schneider Y, Schlagenhauf U. Parodontale Manifestationen: Hypophosphatasie - Ein unterschätztes Problem für die orale Gesundheit? *Parodontologie* 2023;34:291–299.
15. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:8–26.
16. Kapferer-Seebacher I, Pepin M, Werner R, Aitman TJ, Nordgren A, Stoiber H et al. Periodontal Ehlers-Danlos Syndrome Is Caused by Mutations in C1R and C1S, which Encode Subcomponents C1r and C1s of Complement. *Am J Hum Genet* 2016;99:1005–1014.
17. Kapferer-Seebacher I, Zschocke J. Ehlers-Danlos-Syndrome (EDS) und Parodontitis. *Parodontologie* 2023;34:167–180.
18. Goyal G, Tazi A, Go RS, Rech KL, Picarsic JL, Vassallo R et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* 2022;139:2601–2621.
19. Klein F, Krieger D, Petzoldt D, Eickholz P. Periodontal manifestation of Langerhans' cell histiocytosis in a young man: case report with a 24-month follow-up. *Quintessence Int* 2006;37:175–182.
20. Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Emilsen NM, Hansen B, Cardenas YE et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013;133:290–294.
21. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:40.



Peter Eickholz

Peter Eickholz

Univ.-Prof. Dr. med. dent.
Poliklinik für Parodontologie
Zentrum der Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde
(Carolinum)
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7 (Haus 29)
60596 Frankfurt am Main

Filip Klein

Dr. med. dent.
Zahnarztpraxis G3
Akkreditierte Forschungs- und Lehrpraxis der
Poliklinik für Parodontologie, Zentrum der
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (Carolinum)
Goethestr. 3
60313 Frankfurt am Main

Hari Petsos

Prof. Dr. med. dent., M.Sc.
Poliklinik für Parodontologie
Zentrum der Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde
(Carolinum)
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7 (Haus 29)
60596 Frankfurt am Main

Yvonne Jockel-Schneider

Univ.-Prof. Dr. med. dent., M.Sc.
Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Abteilung für Parodontale Medizin
Uniklinikum Würzburg
Pleicherwall 2
97070 Würzburg

Ines Kapferer-Seebacher

Univ.-Prof. Dr. med. dent., M.Sc.
Universitätsklinik für Zahnerhaltung und
Parodontologie
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
Österreich

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Eickholz, E-Mail: eickholz@med.uni-frankfurt.de