بررسی آنتی ژن‌های HLA در سندرم پاپیلون لفور

دکتر مهرداد لطف‌آذر * بهروز غارثی فرد** شیرین فرجادیان**

*پریودنتیست

** عضو هیأت علمی گروه آموزشی ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شیراز

Title: Evaluation of human leukocyte antigens in Papillon Lefevre Syndrome

Authors: Lotf Azar M . Periodontist*, Gharesi Fard B. Member of Faculty**, Fargadian Sh. Member of Faculty.

Address: *P.O. Box 71345/3134, Shiraz, Iran

**Dept. of Immunology. Shiraz University of Medcial Sciences

Abstract: Papillon Lefevre Syndrome (PLS) is a rare disease, associated with the early onset periodontal break down in deciduous and permanent dentition.The etiology of PLS is not exactly determined but recently, mutation in catespin C gene, as a genetic basis for the disease, has been established. The aim of this study was to investigate the HLA status in patients affected with PLS. In this research, the frequency of HLA-I and HLA-DR in 9 PLS patients (Belonged to seven unrelated families) were compared with 37 healthy people (controls). Fisher exact test was used for data analysis. The results indicated that the frequency of HLA-B18 was significantly higher in the patients' group, compared to the control group($P<0.05$). The present study, based on the serological methods, is the only existing controlled study regarding PLS. However, in order to get accurate results, a molecular technology with more samples is required.

Keywords: Prepubertal Periodontitis - Papillon Lefevre Syndrome - HLA-B18.

Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences (Vol. 15, No. 4, 2003)

چکیده

سندرم پاپیلون لفور (PLS) یک بیماری نادر است که با تخریب زود هنگام پریودنشیوم دندانهای شیری و دائمی همراه است. اتیولوژی این بیماری بدرستی مشخص نیست ولی اخیراً جهش در ژن کاتپسین C به عنوان پایه ژنتیکی بیماری شناخته شده است. در این مطالعه فراوانی آنتی‌ژن‌های HLA در سندرم پاپیلون لفور مورد بررسی قرار گرفته است. بدین منظور آنتی ژن‌های HLA-I و HLA-DR با روش سرولوژی و طبق استاندارد NIH در نه بیمار مبتلا به PLS از هفت خانواده غیروابسته با ۳۷ فرد سالم (گروه کنترل) مقایسه گردید. در تحلیل نتایج از آزمون دقیق فیشر با در نظر گرفتن $P<۰/۰۵$ استفاده شد. نتایج نشان داد که فراوانی آنتی‌ژن HLA-B18 در بیماران مبتلا به PLS نسبت به گروه کنترل بیشتر می‌باشد و این افزایش از نظر آماری معنی‌دار است($P< ۰/۰۵$) . مطالعه حاضر که به روش سرولوژی انجام گردیده است تنها مطالعه کنترل دار در زمینه بیماری PLS می‌باشد که نتایج آن نیاز به فناوریهای ملکولی با تعداد نمونه‌های بیشتری دارد.

کلید واژه‌ها: پریودنتیت قبل از بلوغ – سندرم پاپیلون لفور- HLA-B18

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۵، شماره ۴، سال ۱۳۸۱)

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-09]

مقدمه

پریودنتیت قبل از بلوغ Prepubertal Periodontitis (PPP)، یکی از انواع پریودنتیت می‌باشد و سندرم پاپیلون لفور (PLS) یکی از انواع PPP است. این سندرم با هیپرکراتوز کف دست و پا و از دست دادن زود هنگام دندانهای شیری و دائمی مشخص می‌گردد. این بیماری در سال ۱۹۲۴ شناخته شد و Gorlin شیوع آن را یک تاچهار بیمار درمیلیون نفر ذکر کرده است(۱و۲). تا پایان قرن بیستم بیش از دویست و پنجاه مورد بیماری در جهان گزارش شده است. به تازگی جهش در ژن کاتپسین C در ناحیه 11q14.1-q14.3 به‌عنوان پایه ژنتیکی این بیماری شناخته شده است(۳و۴). تاکنون ۲۵ مورد جهش مختلف این ژن در بیماران مبتلا به PLS شناسایی شده که تعدادی از آنها در بیماران ایرانی مبتلا به PLS دیده شده است(۵). اخیراً گزارشی از وضعیت آنتی‌ژن‌های HLA در سه بیمار ژاپنی مبتلا به PLS منتشر شده است که احتمال نقش بعضی از آنتی‌ژن‌های HLA در پاتوژنز بیماری PLS را مطرح کرده است(۶). بررسی آنتی‌ژن‌های HLA در بیماران مبتلا به پریودنتیت احتمال رابطه بین بعضی از آنتی‌ژن‌های HLA با بعضی از اشکال پریودنتیت را تقویت کرده است (۷-۱۴). بنابر این آنتی‌ژن‌های HLA ممکن است در پاتوژنز PLS نقش داشته باشند. این مطالعه با هدف بررسی وضعیت آنتی‌ژن‌های HLA در بیماران مبتلا به PLS انجام شده است.

روش بررسی

مطالعه به روش تحلیلی و از نوع شاهد موردی (Case – Control) بود. گروه بیماران شامل نه نفر (سه پسر و شش دختر) مبتلا به PLS بودند. میانگین سنی آنها ۱۳/۱ سال (۵ تا ۳۳ ساله) بود. افراد مورد مطالعه پس از امضای رضایت‌نامه کتبی (بیمار یا والدین) در این مطالعه شرکت کردند. تشخیص بیماری PLS در این بیماران با توجه به تاریخچه، علائم دهانی و علائم پوستی به‌صورت کلینیکی و جداگانه توسط پریودنتیست و درماتولوژیست حاصل گردید. بیماران بومی چهار استان جنوبی کشور (فارس، بوشهر، هرمزگان و کهکیلویه و بویراحمد) و از هفت‌خانواده غیر وابسته بودند و قرابت فامیلی نزدیک والدین در شش خانواده وجود داشت.

گروه شاهد شامل ۳۷ فرد سالم بود که به‌طور تصادفی از میان دویست نفر از اهداکنندگان پیوند مغز استخوان انتخاب گردیدند. این افراد نسبت فامیلی با یکدیگر و با بیماران نداشتند و همگی بومی چهار استان جنوبی کشور بودند. گروه شاهد، سالم و بدون سابقهٔ بیماریهای سیستمیک بودند و با انجام آزمونهای رایج جهت اهداکنندگان مغز استخوان فاقد بیماریهایی عفونی و خود ایمنی تشخیص داده شدند.

فراوانی آنتی‌ژن‌هایHLA-I و همچنین HLA-DR با استفاده از روش Microlymphocytotoxicity و طبق استاندارد NIH در بیماران و گروه شاهد تعیین گردید. به‌طور خلاصه جهت تعیین الگوی HLA-I، ابتدا سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی با استفاده از محلول Ficoll (شرکت Biotest آلمان) جداسازی شد و پس از سه مرتبه شستشو به‌وسیله محیط Hanks، تعداد سلول‌ها در حدود دوهزار سلول در میکرولیتر تنظیم گردید. به هر حفره پلیت مخصوص HLA-I که از قبل توسط آنتی‌سرم پوشش داده شده بود (شرکت BAG آلمان)، یک میکرولیتر از سلول فرد مورد آزمایش اضافه گردید و به مدت ۴۵ دقیقه در حرارت اتاق، انکوبه شد. سپس به هر حفره پنج میکرولیتر کمپلمان (سرم خرگوش) افزوده و به مدت شصت دقیقه دیگر در حرارت اتاق، انکوباسیون انجام گردید. پس از اتمام این

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-09]

مدت به هر حفره دو میکرولیتر رنگ ائوزین اضافه شد و سلول‌ها به‌وسیله پنج میکرولیتر محلول فرمالدئید ثابت گردیدند. نتایج با میکروسکوپ Invert خوانده و تفسیر شدند.

جهت تعیین الگوی HLA-II، پس از تهیه سلول‌های تک هسته‌ای از خون محیطی، سلول‌های B و T به‌وسیله Nylon wool (شرکت Biotest آلمان) جداسازی شد. سپس حدود دوهزار سلول درحجم یک میکرولیتر به حفرات پلیت‌های پوشش‌شده (شرکت BAG آلمان) افزوده و به‌مدت شصت دقیقه در انکوباسیون ۳۷درجه‌سانتی‌گراد قرار داده شد. انکوباسیون کمپلمان نیز در حرارت ۳۷درجه سانتی‌گراد و به مدت نود دقیقه انجام گردید. بقیه مراحل مشابه کلاس I انجام شد.

یافته‌ها

فراوانی آنتی‌ژن‌های HLA-A, B, C, DR در بیماران مبتلا به PLS در جدول ۱، نشان داده شده است. رابطه فامیلی بین سه نفر از بیماران (بیمار شماره ۷، ۸ و ۹) وجود داشته است، لذا در بررسی آماری آنتی‌ژن‌های HLA این بیماران به‌صورت یک بیمار در نظر گرفته شد. برای مثال HLA-A3 در چهار بیمار شماره ۳ ، ۷ ، ۸ و ۹ شناسایی گردید اما به دلیل رابطه فامیلی بیماران شماره ۷، ۸ و ۹، در محاسبه فراوانی آنتی‌ژن HLA-A3 دو بیمار از هفت بیمار در نظر گرفته شد. توزیع آنتی‌ژن‌های HLA در گروه کنترل و مقایسه آن با گروه PLS در جدول ۲، خلاصه شده است. آزمون فیشر نشان‌داد که اختلاف معنی‌داری در توزیع HLA-B18 بین دو گروه وجود دارد. این آنتی‌ژن در سه بیمار مبتلا به PLS (۲۱/۴۳ ٪) وجود داشت. در حالی که دو نفر از گروه کنترل (۳/۰۳ ٪) آنتی‌ژن HLA-B18 را دارا بودند ($P < 0.05$).

جدول ۱ – توزیع آنتی‌ژن‌های HLA کلاس I و II در بیماران مبتلا به PLS

بیمار	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR
۱	A2, 28	B18, (35+53)	Cw4	DR11
۲	A26(10)	B8,51(5)	Cw4 , w7	DR3, 7
۳	A3, 24(9)	B18, 44(12)	Cw1, w3	DR2, 11
٤	A9, 11	B40	—	—
٥	A11	B(35+53), 51(5)	Cw2 , w4	DR3, 8
٦	A1, 24(9)	B5, 18	—	DR1
۷*	A2, 3	B8, 51 (5)	Cw2	DR3, (10+1)
۸*	A3, 26(10)	B8	Cw7	—
۹*	A3, 26(10)	B8, 16	Cw7	DR3, (10+1)

*رابطه فامیلی دارند.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-09]

جدول ۲ – مقایسه شیوع آنتی‌ژن‌های HLA کلاس I و II در بیماران مبتلا به PLS و گروه کنترل

HLA	گروه کنترل		گروه PLS		آزمون فیشر
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
A1	۸	۱۳/۱۱	۱	۷/۶۹	n.s
A2	۱۳	۲۱/۳۱	۲	۱۵/۳۸	n.s
A3	۷	۱۱/۴۸	۲	۱۵/۳۸	n.s
A9	۰	۰/۰۰	۱	۷/۶۹	n.s
A11	۴	۶/۵۶	۲	۱۵/۳۸	n.s
A23(9)	۱	۱/۶۴	۰	۰/۰۰	n.s
A24(9)	۶	۹/۸۴	۲	۱۵/۳۸	n.s
A25(10)	۱	۱/۶۴	۰	۰/۰۰	n.s
A26(10)	۵	۸/۲۰	۲	۱۵/۳۸	n.s
A28	۷	۱۱/۴۸	۱	۷/۶۹	n.s
A29	۳	۴/۹۲	۰	۰/۰۰	n.s
A32	۵	۸/۲۰	۰	۰/۰۰	n.s
A33	۱	۱/۶۴	۰	۰/۰۰	n.s
B5	۶	۹/۰۹	۱	۷/۱۴	n.s
B7	۴	۶/۰۶	۰	۰/۰۰	n.s
B8	۲	۳/۰۳	۲	۱۴/۲۹	n.s
B13	۵	۷/۵۸	۰	۰/۰۰	n.s
B14	۳	۴/۵۵	۰	۰/۰۰	n.s
B15	۲	۳/۰۳	۰	۰/۰۰	n.s
B16	۰	۰/۰۰	۱	۷/۱۴	n.s
B17	۴	۶/۰۶	۰	۰/۰۰	n.s
B18	۲	۳/۰۳	۳	۲۱/۴۳	(P < 0.05)
B21	۱	۱/۵۲	۰	۰/۰۰	n.s
B37	۱	۱/۵۲	۰	۰/۰۰	n.s
B38(16)	۲	۳/۰۳	۰	۰/۰۰	n.s
B39(16)	۲	۳/۰۳	۰	۰/۰۰	n.s
B40	۲	۳/۰۳	۱	۷/۱۴	n.s
B44(12)	۵	۷/۵۸	۱	۷/۱۴	n.s
B49(21)	۲	۳/۰۳	۰	۰/۰۰	n.s
B51(5)	۶	۹/۰۹	۳	۲۱/۴۳	n.s
B55(22)	۶	۹/۰۹	۰	۰/۰۰	n.s
B(35+53)	۱۰	۱۵/۱۵	۲	۱۴/۲۹	n.s
B60	۱	۱/۵۲	۰	۰/۰۰	n.s
CW1	۰	۰/۰۰	۱	۱۱/۱۱	n.s
CW2	۶	۱۰/۵۳	۲	۲۲/۲۲	n.s
CW3	۱۱	۱۹/۳۰	۱	۱۱/۱۱	n.s
CW4	۱۷	۲۹/۸۲	۳	۳۳/۳۳	n.s
CW5	۲	۳/۵۱	۰	۰/۰۰	n.s
CW6	۱۳	۲۲/۸۱	۰	۰/۰۰	n.s
CW7	۶	۱۰/۵۳	۲	۲۲/۲۲	n.s
CW9	۱	۱/۷۵	۰	۰/۰۰	n.s
CW19	۱	۱/۷۵	۰	۰/۰۰	n.s
DR1	۳	۵/۰۰	۱	۱۰/۰۰	n.s
DR2	۱۳	۲۱/۶۷	۱	۱۰/۰۰	n.s
DR3	۲۰	۳۳/۳۳	۳	۳۰/۰۰	n.s
DR4	۱	۱/۶۷	۰	۰/۰۰	n.s
DR5	۱	۱/۶۷	۰	۰/۰۰	n.s
DR7	۹	۱۵/۰۰	۱	۱۰/۰۰	n.s
DR8	۱	۱/۶۷	۱	۱۰/۰۰	n.s
DR10	۲	۳/۳۳	۰	۰/۰۰	n.s
DR(10+1)	۰	۰/۰۰	۱	۱۰/۰۰	n.s
DR11	۶	۱۰/۰۰	۲	۲۰/۰۰	n.s
DR12	۲	۳/۳۳	۰	۰/۰۰	n.s
DR(13+12)	۱	۱/۶۷	۰	۰/۰۰	n.s
DR14	۱	۱/۶۷	۰	۰/۰۰	n.s

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-09]

بحث

بیماریهای پریودنتال به‌طورکلی نتیجه تخریب حاصل از التهاب در انساج پریودنتال است. امروزه عوامل ژنتیکی به‌عنوان‌شاخصهای خطر (Determinants of risk) در بعضی از اشکال پریودنتیت (به‌ویژه فرم‌های Early onset) مطرح هستند(۱۵). وجود این عوامل ژنتیکی علت افزایش استعداد به‌بیماریهای پریودنتال در گروهی از افراد را توضیح می‌دهد. اخیراً رابطه شاخصهای ژنتیکی پاسخهای التهابی به عفونتهای گرم منفی با افزایش استعداد به بیماریهای پریودنتال نیز تشریح شده است. Kornman و همکارانش نشان دادند که ژنوم IL-1 می‌تواند به عنوان یک عامل شدیدکننده در بیماریهای پریودنتال ایفای نقش کند(۱۶). تمایل به یافتن عوامل خطر ژنتیکی در Early onset periodontitis (EOP) وحتی Adult periodontitis (AP) به‌دنبال گزارشات اخیر دال برارابطه بعضی پلی‌مورفیسم‌های ژنی (IL-1 و FCγR و TNF) با بیماریهای پریودنتال افزایش یافته است (۱۷-۲۱). نتایج یک مطالعه بر روی ۱۱۷ جفت دوقلو شامل۶۴ یک تخمی (Monozygotic) و ۵۳ دوتخمی (Dizygotic) مدارکی از وجود عوامل خطر ژنتیکی در AP را نشان داده است(۲۲). پایه‌های بیولوژیک افزایش تمایل به تخریب پریودنشیوم در سندرم پاپیلون لفور (PLS) شناخته شده نیست. ظاهرا نقص ژنتیکی در PLS استعداد فرد به تخریب پریودنتال را عمیقاً تحت تاثیر قرار می‌دهد. از آنجایی‌که پاسخهای ایمنی به‌وسیله MHC تحت تاثیر قرار می‌گیرند، بنابر این بررسی آنتی‌ژن‌های HLA در بیماری PLS می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

تاکنون رابطه میان HLA-B18 و برخی بیماریهای خودایمنی نظیر Multiple sclerosis (MS)، Systemic lupus erythematosus (SLE) Rheumatoid arthritis (RA) و دیابت نوع اول (IDDM) نشان داده شده است (۲۳-۲۵). رابطه بینHLA-B18 با بیماری Alopecia areata توسط Hacham-zadeh و همکارانش گزارش شده است(۲۶). گزارشی دال بر رابطه این آنتی‌ژن با IgD dificiency وجود دارد(۲۷).

نتایج این مطالعه نیز نشان می‌دهد که فراوانی HLA-B18 به گونه‌ای معنی‌دار در بیماران مبتلا به PLS بیش از افراد سالم است. گزارشات بسیار اندکی در رابطه با فراوانی آنتی‌ژن‌های HLA در بیماران مبتلا به سندرم پاپیلون لفور وجود دارد. Landow و همکارانش آنتی‌ژن‌های HLA ، کلاس I، یک بیمار و Kellum این آنتی‌ژن‌ها را در چهار خواهر و برادر مبتلا به PLS گزارش کرده‌اند(۲۸و۲۹)، اما روش مطالعه HLA در این گزارشها مشخص نشده است و فقط در حد گزارش مورد می‌باشد.

Nitta و همکارانش به آنالیز آنتی‌ژن‌های HLA در سه بیمار مبتلا بهPLS پرداختند(۶)، این بیماران‌قبلاً توسط Ishikawa و همکارانش (۱۹۹۴) و Boutsi و همکارانش (۱۹۹۷) معرفی شده بودند(۳۰و۳۱). در این مطالعات با استفاده‌از تکنیکWestern blotمشخص‌گردیدکه‌پاسخهای اختصاصی ایمنی این سه بیمار علیه باکتری آکتینوباسیلوس آکتینومایستم کومیتانس (A.a) کاملا مشابه است، لذا پیشنهاد شد که احتمالاً ایمونوژنتیک در پاتوژنز PLS نقش دارد و این فرضیه شکل گرفت که نمای Immunoblot مشابه علیه A.a در این بیماران ممکن است بخشی ناشی از شباهت HLA بیماران باشد. بر این اساس Nitta و همکارانش به آنالیز آنتی‌ژن‌های HLA در این سه بیمار پرداختند و دریافتند که در دو بیمار از سه بیمار مبتلا به PLS بدون‌رابطه‌فامیلی، ژنوتیپ HLA-DR و HLA-DQ یکسانی وجود دارد (جدول ۳). با توجه به شیوع این آنتی‌ژن‌ها در جمعیت ژاپن، آنها احتمال این واقعه را در آن جمعیت نزدیک به۴۰۰۰۰ : ۱ برآورد کرده‌اند،

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-09]

جدول ۳ – آنتی‌ژن‌های HLA گزارش شده در بیماران مبتلا به PLS

مطالعات انجام شده	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DRB1	HLA-DQB1
Landow و همکاران (۱۹۸۳)	۲۸	۳۵و۴۰					
	۲و۳	۵(۵۱)	۵ و -				
	۱۹(۳۰)	۵(۵۲)	۷ و -				
	۱۹(۳۲)	۲۱(۵۰)					
Kellum (۱۹۸۹)	۲و۱۹(۳۲)	۵(۵۱)	-				
		۵(۵۲)					
	۲و۳	۵(۵۱)	-				
		۵(۵۲)					
Nitta و همکاران (۲۰۰۰)	۲و۳۳	۶۱و۴۴	-	۱۴و۱۳	۱ و -	۱۳۰۲و۱۴۰۱	۰۶۰۴و۰۹ ۰۵۰۳۱
	۲۴,۱۱/۱	۶۲و۶۷	۴و۷	۴و۸	۱و۳	۰۴۰۶و۰۸۰۳۲	۰۳۰۲و۰۶۰۱۱
	۱۱و۲و۱	۶۲و۶۴	۴و۱	۴و۸	۱و۳	۰۴۰۶و۰۸۰۳۲	۰۳۰۲و۰۶۰۱۱

لذا مطرح گردید که بیماران مبتلا به PLS ممکن است دارای پاسخهای نامطلوب ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های A.a باشند که در رابطه با بعضی انواع HLA-DR/DQ نمود می‌یابد. برخلاف نتایج Nitta بیماران بدون ارتباط فامیلی در مطالعه حاضر ژنوتیپHLA-DR مشابهی را نشان ندادند. علی‌رغم اینکه این مطالعه به روش سرولوژی انجام گردیده است اما نتایج آن با توجه به تعداد نمونه بیشتر نقش تشابه ژنوتیپ آنتی‌ژن‌های HLA-II در پاتوژنز بیماری PLS را تائید نمی‌کند.

ناحیه HLA برروی کروموزوم شماره شش شامل ژن‌های متعددی است که در پاسخهای ایمنی درگیر می‌باشند. آلل‌های MHC می‌توانند پاسخهای میزبان به بعضی عفونتهای میکروبی را تحت تأثیر قرار دهند. با توجه به مطالعات انجام شده بر روی موشها به نظر می‌رسد که ژن‌های MHC در پاسخهای میزبان به عفونتهای میکروبی شاخصهای مهمی به شمار می‌روند(۳۲). در یک مطالعه بر روی مدل موش نشان داده‌اند که پاسخهای آنتی‌بادی به بعضی‌آنتی‌ژن‌های A.a به‌وسیله MHC کنترل‌می‌شود(۳۳). در مدل انسان Dyer و همکارانش (۱۹۹۷) گزارش داده‌اند که یک رابطه بین آنتی‌ژن‌های HLA کلاس‌II و فعالیت مجدد IgG (IgG reactivity) علیه باکتری کاپنوسیتوفاگا در بیماران مبتلا به پریودنتیت (با یا بدون دیابت) وجود دارد(۳۴).

Hart ارتباط بین آلل HLA-DR53 و تمایل به افزایش پاسخ IgG به A.a در ۱۹ بیمار مبتلا به پریودنتیت را گزارش‌کرده است. در این مطالعه تیتر آنتی‌بادی IgG علیه A.a در ۱۲ بیمار کم بود و هفت بیمار تیتر آنتی‌بادی بالا داشتند. پنج نفر از این هفت بیمار حامل آلل DR53 بودند، درحالی که فقط دو نفر از ۱۲ نفر (با تیتر پایین آنتی‌بادی IgGعلیه A.a) آلل DR53 را داشتند(۳۵). ناحیه MHC

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-09]

بیشترین تراکم لوکوس‌ها را نسبت به هر بخشی از ژنوم انسان داراست. ژن‌های MHC ممکن است به عنوان Modifying genes عمل کرده و بیان کلینیکی بیماری پریودنتال را متأثر سازند. مطالعات پیشنهاد می‌کنند پاسخهای ایمنی به باکتری‌های پریوپاتوژن به‌وسیله MHC تحت تأثیر قرار می‌گیرند. بر این اساس بررسی آنتی‌ژن‌های HLA در بیماری PLS می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. علی‌رغم اینکه مطالعه حاضر به روش سرولوژی انجام گردیده است اما تاکنون تنها مطالعه کنترل‌دار در این زمینه در بیماری PLS می‌باشد و نتایج آن نیاز به مطالعات بیشتر بخصوص با فناوریهای مولکولی و برروی تعداد نمونه بیشتر را طلب می‌کند.

منابع

1- Papillon MM, Lefevre P. Deux cas de keratodermine palmair et plantaire symetrique familiale (Maladie de Meleda) Chez le freve et la soer. Coexistance dans le deux cas d'alterations dentaires graves. Soc France Dermat 1924; 31: 82.

2- Gorlin RJ, Sedano H, Anderson VE. The Syndrome of palmar plantar hyperkeratosis and premature periodontal destruction of the teeth. J Pediatr 1964; 65: 895-908.

3- Toomes C, James J, Wood AJ, Wu CL, McCormick D, Lench N, et al. Hewitt C, Moynihan L, Roberts E, Woods CG, Markham A, Wong M, Widmer R, Ghaffar KA, Pemberton M, Hussein IR, Temtamy SA, Davies R, Read AP, Sloan P, Dixon MJ, Thakker NS. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. Nat Genet. 1999 Dec;23(4):421-4.

4- Hart TC, Hart PS, Bowden DW, Michalec MD, Callison SA, Walker SJ, et al. Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefevre syndrome. J Med Genet 1999 Dec;36(12):881-7.

5- Hart PS, Zhang Y, Firatli E, Uygur, C, Lotfazar M, Michalec MD, et al. Identification of cathepsin C mutations in ethnically diverse Papillon-Lefevre syndrome patients. J Med Genet 2000; 37: 927-32.

6- Nitta H, Kato H, Umeda M, Kuwata S, Ishikawa I. Papillon-Lefevre syndrome: analysis of HLA antigens. Oral Dis 2000 Sep;6(5):278-281.

7- Klouda PT, Porter SR, Scully C, Corbin SA, Bradley BA, Smith R, Davies RM. Association between HLA-A9 and rapidly progressive periodontitis. Tissue Antigens 1986 Sep;28(3):146-9.

8- Amer A, Singh G, Darke C, Dolby AE. Association between HLA antigens and periodontal disease. Tissue Antigens 1988; 31: 53-58.

9- Katz J, Goultschin J, Benoliel R, Brautbar C. Human leukocyte antigen (HLA) DR4. Positive association with rapidly progressing periodontitis. J Periodontol. 1987 Sep;58(9):607-10.

10- Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, Reviron D, Foti B, Sambuc R, et al. A "Case control" study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). J Clin Periodontol 1999; 26(2): 77-84.

11- Firatli E, Kantarci A, Cebeci I, Tanyeri H, Sonmez G, Carin M, et al. Association between HLA antigens and early onset periodontitis. J Clin Periodontol 1996; 23(6):563-6.

12- Shapira L, Eizenberg S, Sela MN, Soskolne A, Bruutbar H. HLA A9 and B15 are associated with the generalized form, but not the localized form, of early onset periodontal diseases. J Periodontol 1994; 65: 219-23.

13- Hart TC, Tolme Z, Schenkein HA, Diehl S. Association between HLA class II antigens, antibody response and periodontal status. J Dent Res 1995; 74 (Spec. Issue): 157 (Abstr. 167).

14- Ohyama H, Takashiba S, Oyaizu K, Nagai A, Naruse T, Inoko H, Kurihara H, Murayama Y. HLA Class II genotypes associated with early-onset periodontitis: DQB1 molecule primarily confers susceptibility to the disease. J Periodontol. 1996 Sep;67(9):888-94.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-09]

15- Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. J Periodontol 2000 1997;14: 202- 15.

16- Kornman KS, Crane A, Wang HY. The Interleukin-1 genotype as a serverity factor in adult perodontal disease. J Clin Periodontol 1997; 24: 72-77.

17- Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S, Schenkein HA. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. J Periodontol. 1999 Apr;70(4):418-30.

18- Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbralth GM. Interleukin-1beta+3953 allele 2: Association with disease status in adult periodontitis. J Clin Periodontol 1998; 25: 781-85.

19- Kobayashi T, Westerdaal NA, Miyazaki A, van der Pol WL, Suzuki T, Yoshie H, van de Winkel JG, Hara K.Relevance of immunoglobulin G Fc receptor polymorphism to recurrence of adult periodontitis in Japanese patients. Infect Immun. 1997 Sep;65(9):3556-60.

20- Colombo AP, Eftimiadi C, Haffajee AD, Cugini MA, Socransky SS. Serum IgG2 level, Gm(23) allotype and FcγRIIa and FcγRIIIb receptors in refractory periodontal disease. J Clin Periodontol 1998; 25: 465-74.

21- Takashiba S, Noji S, Nishimura F, Ohyama H, Kurihara H, Nomura Y, Taniguchi S, Murayama Y.Unique intronic variations of HLA-DQ beta gene in early-onset periodontitis. J Periodontol. 1994 May;65(5):379-86.

22- Michalowics BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertage TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. J Peridontol 2000; 71: 1699-707.

23- Bitti PP, Murgia BS, Ticca A, Ferrai R, Musu L, Piras ML, et al. Association between the ancestral haplotype HLA A30B18DR3 and multiple sclerosis in central Sardinia. Genet Epidemiol 2001;20(2):271-83.

24- Araujo MN, Silva NP, Andrade LE, Sato EI, Gerbase-DeLima M, Leser PG. C2 deficiency in blood donors and lupus patients: prevalence, clinical characteristics and HLA-associations in the Brazilian population. Lupus 1997; 6(5) :462-6.

25- Regueiro JR, Amaiz-Villena A, Vicario JL, Martinez-Laso J, Pacheco A, Rivera-Guzman JM. A Decrease in the estimated frequency of the extended HLA haplotype B18 CF130 DR3 DQw2 is common to non-insulin-dependent diabetes, juvenile rheumatoid arthritis, and Berger's disease. Experientia 1993;49(6-7):553-6.

26- Hacham-Zadeh S, Brautbar C, Cohen CA, Cohen T. HLA and alopecia areata in Jerusalem. Tissue Antigens 1981;18(1):71-4.

27- Calvo B, Castano L, Marcus-Bagley D, Fici DA, Awdeh Z, Alper CA. The [HLA-B18, F1C30, DR3] conserved extended haplotype carries a susceptibility gene for IgD deficiency. J Clin Immunol 2000; 20 (3): 216-20.

28- Landow RK, Cheung H, Bauer M. Papillon-Lefevre syndrome. Int J Dermatol. 1983 Apr;22(3):177-9.

29- Kellum RE. Papillon Lefevre syndrome in four siblings treated with etretinate. Int J. Dermatol 1989; 28: 605-608.

30- Ishikawa I, Umeda M, Laosrisin N. Clinical, bacteriological, and immunological examinations and the treatment process of two Papillon-Lefevre syndrome patients. J Periodontol. 1994 Apr;65(4):364-71.

31- Boutsi EA, Umeda M, Nagasawa T, Laosrisin N, Ishikawa I. Follow-up of two cases of Papillon-Lefevre syndrome and presentation of two new cases. Int J Periodontics Restorative Dent 1997 Aug;17(4):334-47.

32- Gervais F, Stevenson M, Shamene E. Genetic control of resistance to Listeria monocytogenes: Regulation of leukocyte inflammatory responses by the Hc locus. J Immunol 1984; 132: 2078-83.

33- Nitta H, Ishikawa I. Analysis of the genetic control of antibody response to Actinobacillus actinomycetemcomitans by immunoblotting inbred strains of mice. Oral Microbiol Immunol 1993 Jun; 8 (3): 141-5.

34- Dyer JK, Peck MA, Reinhardt RA, Duckworth WC, Booth SJ, Seymour GJ, Patil KD. HLA-D types and serum IgG responses to Capnocytophaga in diabetes and periodontitis. J Dent Res. 1997 Dec; 76(12): 1825-32.

35- Hart TC. Genetic risk factors for early onset periodontitis. J Periodontol 1996; 67: 355-66.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-09]