

گزارش یک مورد نادر سندرم پاپیلون لفور

دکتر امیر رضا احمدی نیا^۱، دکتر احمد مقاره عابد^{*}، دکتر مژگان ایزدی^۲

چکیده

مقدمه: سندرم پاپیلون لفور (Papillon-Lefevre syndrome)، یک بیماری اتوزمال مغلوب نادر می‌باشد. این سندرم همراه با ضایعات پوستی هیپرکراتوز کف دست و پا و بیماری پیشرفته پریودنتال در دندان‌های شیری و دایمی همراه می‌باشد. به علت تخریب شدید استخوان آلوئول در دندان‌های شیری و یا دایمی، این دندان‌ها اغلب دو تا سه سال پس از رویش از دست رفته و بیمار در حدود سن پانزده تا هفده سالگی هیچ یک از دندان‌های دایمی خود را نخواهد داشت. نقص ژنتیکی شناخته شده در این بیماران موتاسیون در ژن کد کننده آنزیم کاتپسین C می‌باشد. در بیماران مبتلا به این سندرم افزایش استعداد به عفونت وجود دارد.

شرح مورد: بیمار، دختری ۱۵ ساله بود که با شکایت لقی دندان‌ها به کلینیک دندان پزشکی مراجعه کرد. تمام دندان‌های بیمار به غیر از دندان‌های ۱۳، ۱۴، ۱۷، ۲۳، ۲۷، ۳۷، ۴۳، ۴۴ و ۴۷ افتاده بودند. دندان‌های مولر سوم نهفته بودند. بیمار مبتلا به بیماری پیشرفته پریودنتال بود و تمام دندان‌ها دچار لقی شدید بودند. هایپرکراتوز در کف هر دو دست و پا وجود داشت، اما سابقه‌ای از عفونت‌های عود کننده پوست و کبد را در گذشته گزارش نداد. نتایج تست‌های آزمایشگاهی خونی و کبد بیمار در محدوده طبیعی بود.

نتیجه‌گیری: به علت وجود بیماری پریودنتال، دندان‌پزشکان اغلب اولین کسانی هستند که این بیماری را تشخیص می‌دهند. شناسایی و درمان زودرس بیماران مبتلا به این سندرم حایز اهمیت می‌باشد، چرا که می‌تواند باعث حفظ دندان‌های دایمی بیمار شود. درمان‌های توصیه شده شامل کشیدن تمام دندان‌های شیری، پروفیلاکسی تخصصی، درمان‌های معمول پریودنتال، کاربرد آنتی‌بیوتیک‌ها، رتینوئیدهای خوراکی و تهیه پروتز متحرک و یا ایمپلنت می‌باشد.

کلید واژه‌ها: سندرم پاپیلون لفور، پریودنتیت مهاجم، هایپرکراتوز، کاتپسین C

* دانشیار، عضو مرکز تحقیقات دندان پزشکی ترابی‌نژاد، گروه پرپریودنتیکس، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران (مؤلف مسؤول)
Mogharehabet@dnt.mui.ac.ir

۱: استادیار، گروه پرپریودنتیکس، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، گرگان، ایران

۲: دستیار تخصصی، گروه پرپریودنتیکس، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

این مقاله در تاریخ ۹۱/۹/۲۱ به دفتر مجله رسیده، در تاریخ ۹۱/۱۱/۱۴ اصلاح شده و در تاریخ ۹۱/۱۲/۱۵ تأیید گردیده است.

مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان
۱۳۹۲، ۹(۱): ۱۰۷ تا ۱۱۳

مقدمه

Papillon و Lefevre اولین بار در سال ۱۹۲۴، این بیماری را در یک خواهر و برادر فرانسوی شناسایی و علائم این بیماری را تشریح کردند [۱]. بیماران مبتلا به این سندرم دارای علائم پوستی و دهانی می‌باشند. علائم پوستی شامل هیپرکراتوز کف دست و پا است که اغلب تا سن ۴ سالگی ظاهر می‌شود [۲]؛ البته این علائم پوستی ممکن است در نواحی دیگر بدن مانند سر زانو، آرنج و تنه نیز دیده شود [۳].

علائم دهانی این بیماری شامل پریدونتیت مهاجم می‌باشد که در دندان‌های شیری و دائمی دیده می‌شود. تخریب سریع پریدونشیوم باعث افتادن سریع دندان‌های شیری می‌شود به گونه‌ای که بیمار در سن ۴ سالگی بدون دندان می‌شود. به دنبال افتادن دندان‌های شیری التهاب لثه از بین می‌رود و لثه نمای طبیعی به خود می‌گیرد. بعد از رویش دندان‌های دائمی التهاب لثه و تخریب پریدونشیوم مجدداً شروع می‌شود و به سرعت پیشرفت می‌کند. به علت تخریب شدید استخوان آلوئول، این دندان‌ها اغلب دو تا سه سال پس از رویش از دست رفته و بیمار در حدود سن پانزده یا شانزده سالگی هیچ یک از دندان‌های دائمی خود را نخواهد داشت [۴]. افراد مبتلا به این بیماری استعداد زیادی به عفونت از جمله عفونت گوش میانی، پنومونی، دیفتری و آبسه‌های کبدی دارند. کلسیفیکاسیون نابه‌جا در ناحیه سخت شامه در تعدادی از بیماران دیده می‌شود اما به عنوان یکی از مشخصه‌های کلینیکی بیماری ارزش چندانی ندارد [۵]. تشخیص کلینیکی این بیماری بر اساس هایپرکراتوز کف دست و پا همراه با پریدونتیت مهاجم در دندان‌های شیری و دائمی می‌باشد [۱].

شرح مورد

بیمار دختری ۱۵ ساله بود که با شکایت از لق بودن دندان‌ها به کلینیک دندان‌پزشکی مراجعه کرد. معاینه داخل دهانی بیمار نشان داد که به غیر از دندان‌های ۱۳، ۱۴، ۱۷، ۲۳، ۲۷، ۳۷، ۴۳، ۴۴ و ۴۷، بقیه دندان‌های بیمار افتاده بودند و بیمار مبتلا به بیماری پریدونتیت پیشرفته بود (شکل ۱). جرم‌های سنگین بالا و زیر لثه همراه با پلاک میکروبی نشان دهنده بهداشت ضعیف دهانی بیمار بود.



شکل ۱. بیماری پیشرفته پریدونتال

معاینه خارج دهانی بیمار نشان دهنده وجود هایپرکراتوز خفیف بر روی کف هر دو دست و پا بود (شکل ۲ و ۳). علائمی از خارش و اریتماتوز در ضایعات پوستی دیده نمی‌شد اما بیمار از نمای ظاهری آن ناراحت بود. این ضایعات در پوست نواحی آرنج و سر زانو و تنه بیمار وجود نداشتند.



شکل ۲. هایپرکراتوز کف دو دست



شکل ۳. هایپرکراتوز کف پا

بررسی رادیوگرافی پانورامیک بیمار نشان دهنده تخریب پیشرفته استخوان آلوئول در اطراف دندان‌های باقی‌مانده بود. دندان‌های مولر سوم نهفته بودند و تحلیل استخوان را نشان نمی‌دادند (شکل ۴). در رادیوگرافی لترال سفالومتری کلسیفیکاسیون داخل جمجمه‌ای مشاهده نشد. در بررسی خانوادگی بیمار مشخص شد که پدر و مادر این بیمار نسبت فامیلی با هم دارند (دختر دایی و پسر عمه). بیمار دارای دو خواهر و برادر بود که در معاینه آن‌ها علائمی از بیماری‌های پوستی و پریدونتال مشاهده نشد.

حدود ۲ ماه بعد از خارج کردن دندان‌ها و سالم شدن بافت لثه (شکل ۷ و ۸)، برای بیمار پروتز کامل متحرک ساخته شد. بعد از شش ماه پیگیری، بیمار مشکل دهانی ندارد و بیمار جهت درمان ضایعات پوستی تحت درمان با رتینوئیدها می‌باشد (شکل ۹ و ۱۰).



شکل ۴. نمای رادیوگرافی اولیه بیمار

در بررسی تاریخچه پزشکی و دندان‌پزشکی بیمار، سابقه‌ای از عفونت‌های پوست، گوش، کبد و پنومونی در گذشته مشاهده نشد، اما بیمار از سفتی و پوسته پوسته شدن کف دست و پا و سر زانو شکایت داشت. خون‌ریزی و تورم لثه، سه ماه بعد از رویش دندان شروع می‌شد و تا شش ماه دندان لق می‌شد. تست‌های آزمایشگاهی شامل شمارش کامل خون، آکالین فسفاتاز و آنزیم‌های کبد بود. در بررسی تست‌های آزمایشگاهی تعداد سلول‌های خونی به خصوص نوتروفیل‌ها در حد نرمال بودند و بیمار مشکل کبدی را نشان نمی‌داد. تست‌های ژنتیکی در این بیمار انجام نشد، اما علایم پوستی، دهانی، رادیوگرافی و سن بیمار همگی دلالت بر سندرم پاپیلون- لفور داشت. به علت لقی دندان‌ها (درجه سه) و تخریب شدید نسج استخوانی و پاکت‌های عمیق پریودنتال، دندان‌های باقی‌مانده بیمار همه کشیده شدند. دندان‌های عقل نهفته بیمار نیز به طریق جراحی خارج شدند (شکل ۵ و ۶).



شکل ۷. فک بالا بعد از خارج کردن دندان‌ها



شکل ۸. فک پایین بعد از خارج کردن دندان‌ها



شکل ۹. پروتز متحرک کامل بیمار



شکل ۱۰. بیمار و پروتز متحرک کامل



شکل ۵. دندان‌های خارج شده بیمار



شکل ۶. نمای رادیوگرافی پس از خارج کردن دندان‌ها

بحث

در طبقه‌بندی جدید، بیماری‌های عفونی پریودنتال را به سه

گروه پریدونتیت مزمن، پریدونتیت مهاجم و پریدونتیت نکروز شونده تقسیم می‌کنند. پریدونتیت مهاجم در افراد با سن کم دیده می‌شود. در این بیماری تمایل فامیلی وجود دارد بنابراین یک پایه ژنتیکی برای اتیولوژی آن پیشنهاد شده است [۶]. این سندرم یک بیماری نادر است که به صورت اتوزمال مغلوب منتقل می‌شود. والدین این بیماران سالم هستند اما ژن را به صورت مغلوب دارند (هر دو)؛ بنابراین احتمال ابتلا شدن فرزندان آن‌ها به این سندرم ۲۵ درصد می‌باشد [۱]. در کل شیوع این بیماری یک تا چهار نفر در میلیون می‌باشد. بیماری پریدونتال و هایپر کراتوز از علایم شناخته شده مشترک تمام بیماران مبتلا به این سندرم می‌باشند و در مطالعه حاضر نیز این دو علامت مشاهده شد. اتیولوژی و پاتوژن این بیماری تقریباً ناشناخته است. نقص در سیستم ایمنی و کاهش فعالیت سلول‌های نوتروفیل، لنفوسیت و منوسیت در این بیماران گزارش شده است [۵]. جهش در ژن کد کننده آنزیم کاتپسین C پایه ژنتیکی این بیماری را تشکیل می‌دهد [۷]. این آنزیم یک نوع لیزوزومال سیستئین پروتئیناز می‌باشد که باعث تجزیه داخل سلولی پروتئین می‌شود و در فعال کردن لکوسیت‌ها و ماست سل‌ها و سرین پروتئینازها که در پاسخ‌های ایمنی و التهابی حیاتی هستند نقش مهمی دارد [۸]. این آنزیم به مقدار زیادی در اپی تلیوم کف دست و پا و زانوها و لثه کراتینیزه و همچنین سلول‌های ایمنی مانند لکوسیت‌های چند هسته‌ای و ماکروفاژ و پیش‌سازهای آن‌ها وجود دارد [۹]. فقدان این آنزیم سبب کاهش پاسخ‌های میزبان به باکتری‌های موجود در پلاک میکروبی می‌شود. Toomes و همکاران [۱۰] نقص در آنزیم کاتپسین C را علت این بیماری می‌دانند. در این سندرم، سلول‌های کشنده طبیعی که وظیفه آن‌ها کنترل عفونت و بدخیمی‌ها است به علت نقص در این آنزیم دچار نقص در فعالیت می‌شوند. نقص در این سلول‌ها همچنین باعث افزایش استعداد ابتلا به ویروس هرپس می‌شود، بنابراین اعتقاد بر این است که این ویروس می‌تواند باعث پریدونتیت در این سندرم شود. کاهش نسبت سلول‌های T کمک کننده به سلول‌های T سرکوب کننده (Helper/suppressor-ratio) و افزایش ایمنوگلوبولین G سرم و تغییرات دژنراتیو در پلاسما سل‌ها نیز گزارش شده است [۱]. باکتری‌هایی که در پلاک میکروبی این

افراد وجود دارند از نوع گرم منفی بی‌هوازی با قدرت بیماری‌زایی بالا می‌باشند [۵]. باکتری اکتینوباسیلوس اکتینومایستم کومیتانس را علت اصلی بیماری می‌دانند. این بیماری در تشخیص افتراقی با بیماری‌های دیگری همچون آکرودینیا، هیپوفسفاتازیا، هیستوسیتوز X، نوتروپنی دوره‌ای، سندرم تاکاهازا و لوسمی قرار می‌گیرد. در بیماری آکرودینیا که در اثر مسمومیت با جیوه ایجاد می‌شود، علاوه بر مشکلات دندان‌های علایم دیگری مانند بی‌خواهی، دردهای عضلانی، تکیکاردی و عرق کردن زیاد بیمار وجود دارد. در بیماری هیپوفسفاتازیا، فسفاتانولامین در ادرار افزایش می‌یابد، اما فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز نرمال می‌باشد. در نوتروپنی دوره‌ای و هیستوسیتوز X علایم پریدونتالی وجود دارد، اما ضایعات پوستی وجود ندارد. بیماری‌های پوستی دیگری مانند بیماری ملادا همراه با هایپرکراتوز کف دست و پا می‌باشند، اما ضایعات پریدونتالی وجود ندارد [۵، ۱]. درمان بیماران مبتلا به این سندرم بر اساس سن و نوع ضایعه متفاوت می‌باشد. متأسفانه تاکنون روش درمانی قطعی و مشخصی برای این سندرم وجود ندارد. خارج کردن تمام دندان‌های شیری و طی کردن یک دوره بی‌دندانی تا زمان رویش دندان‌های دایمی در این بیماران، نشان داده است که باعث حفظ دندان‌های دایمی می‌شود. خارج کردن دندان‌های غیر قابل نگهداری، رعایت دقیق بهداشت دهان و دندان، جرم‌گیری و صاف کردن سطح ریشه، جراحی‌های پریدونتال به همراه آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک و موضعی و درمان‌های نگه‌دارنده منظم از جمله درمان‌هایی است که در این بیماران به کار می‌رود [۱۱]. استفاده از رتینوئیدهای خوراکی پس از خارج کردن تمام دندان‌های شیری و تا رویش دندان‌های دایمی توصیه شده است. در هنگام استفاده از این داروها بررسی آنزیم‌های کبدی لازم است. چنانچه آلبسه کبدی مشاهده شد دارو باید قطع گردد [۱۲].

این بیماران در سن کم ناگزیر به استفاده از پروتزهای دندان‌های می‌باشند. درمان‌های پروتزی شامل پروتزهای متحرک پارسیل و کامل می‌باشند. چون این بیماران در سنین کم از پروتز استفاده می‌کنند، درمان با پروتز باید بر اساس حفظ ریج بی‌دندانی بیمار باشد. استفاده از دندان‌های خلفی باریک،

را داشت و برادر بیمار نیز مبتلا بود، در حالی که والدین بیمار سالم بودند. تعدادی از دندان‌ها با لقی درجه دو باقی‌مانده بودند و در کل تخریب استخوان شدید بود. بیمار وضعیت خونی نرمال داشت. درگیری پوستی وجود داشت که به همین منظور تحت درمان رتینوئید قرار گرفت. بعد از جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه در حین تجویز آنتی‌بیوتیک سیستمیک دندان‌های Hopeless بیمار کشیده شدند و پروتز پارسیل برای جایگزینی دندان‌های از دست رفته استفاده شد.

نتیجه‌گیری

از آنجایی که این سندرم علائم پوستی و پریدونتالی دارد، دندان‌پزشکان و متخصصین پوست باید با علائم این سندرم آشنایی داشته باشند. تشخیص زود هنگام نه تنها از معلولیت جسمی بیمار جلوگیری می‌کند بلکه باعث ثبات روحی- روانی بیمار می‌شود. درمان با پروتزهای دندان‌ی و ایمپلنت به عنوان آخرین راه درمان در این بیماران می‌باشد.

کاهش ارتفاع عمودی اکلوژن، کاهش تعداد دندان‌های خلفی و استفاده کمتر بیمار از پروتز باعث تحلیل کمتر ریح در طول زمان می‌شود [۱۳]. ایمپلنت‌های دندان‌ی نیز در این بیماران با موفقیت استفاده شده است. در ضمن ایمپلنت‌های کوتاه و پیوند استخوان نیز در این بیماران با موفقیت بالا استفاده شده است [۱۴، ۱۵].

در گزارش Subramaniam و همکاران [۱۶] در مورد یک دختر ۱۵ ساله مبتلا به سندرم پاپیلون لفور، بیمار مبتلا به پریدونتیت و هایپر کراتوز بود، اما بیمار سابقه قرابت فامیلی والدین را نداشت. در نمای رادیوگرافی طرفی جمجمه بیمار، کلسیفیکاسیون داخل جمجمه‌ای دیده شد، در حالی که تست‌های خونی و کبدی نرمال بود. این بیمار نیز مشابه بیمار حاضر با پروتز کامل درمان شد و تحت کنترل و پیگیری منظم دندان‌پزشک و متخصص پوست قرار گرفت.

در گزارش Rathod و Joshi [۱۷] در مورد پسر ۱۸ ساله مبتلا به سندرم پاپیلون لفور، بیمار سابقه قرابت فامیلی والدین

References

1. Singla A, Sheikh S, Kumar Jindal S, Brar R. Papillon Lefevre syndrome: Bridge between Dermatologist and Dentist. Journal section: Oral Medicine and Pathology 2010; 2(1): e43-6.
2. Dhadke SV, Kulkarni PM, Dhadke VN, Deshpande NS, Wattamwar PR. Papillon Lefevre syndrome. JAPI 2006; 54: 246-7.
3. Jain V, Gupta R, Parkash H. Prosthodontic rehabilitation in Papillon-Lefevre syndrome: a case report. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2005; 23(2): 96-8.
4. Hart TC, Suzanne Hart P, 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; 36: 881-7.
5. Van Dyke TE, Taubman MA, Ebersole JL, Haffajee AD, Socransky SS, Smith DJ, et al. The Papillon-Lefevre syndrome: neutrophil dysfunction with severe periodontal disease. Clin Immunol Immunopathol 1984; 31(3): 419-29.
6. Novak KF, Noak MJ. Aggressive Periodontitis. In: Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA, Editors. Carranza's Clinical Periodontology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2006. p. 505-12.
7. Meade JL, de Wynter EA, Brett P, Sharif SM, Woods CG, Markham AF, et al. A family with Papillon-Lefevre syndrome reveals a requirement for cathepsin C in granzyme B activation and NK cell cytolytic activity. Blood 2006; 107(9): 3665-8.
8. Ikeshima A. Papillon-Lefevre syndrome: a highly-suspected case. J Oral Sci 2006; 48(4): 257-60.
9. Mahajan VK, Thakur NS, Sharma NL. Papillon-Lefevre syndrome. Indian Pediatrics 2003; 40: 1197-200.
10. Toomes C, James J, Wood AJ, Wu CL, McCormick D, Lench N, et al. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. Nat Genet 1999; 23(4): 421-4.
11. Lundgren T, Renvert S. Periodontal treatment of patients with Papillon-Lefevre syndrome: a 3-year follow-up. J Clin Periodontol 2004; 31(11): 933-8.
12. Sachdeva SH, Kalra N, Kapoor P. Papillon- Lefevre Syndrome: Report of a case and its management. J Clin Exp Dent 2012; 4(1): e77-81.
13. Nath DK, Bagchi G, Nath M. Management of a young edentulous patient having papillon lefevre syndrome – a case report. Journal of Recent Advances in Applied Sciences 2012; 27: 19-23.

14. Senel FC, Altintas NY, Bagis B, Cankaya M, Pampu AA, Satiroglu I, et al. A 3-year follow-up of the rehabilitation of Papillon-Lefevre syndrome by dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(1): 163-7.
15. Etoz OA, Ulu M, Kesim B. Treatment of patient with Papillon-Lefevre syndrome with short dental implants: a case report. *Implant Dent* 2010; 19(5): 394-9.
16. Subramaniam P, Mathew S, Gupta KK. Papillon-Lefevre syndrome: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2008; 26(4): 171-4.
17. Rathod VJ, Joshi NV. Papillon-Lefevre syndrome: A report of two cases. *J Indian Soc Periodontol* 2010; 14(4): 275-8.

Archive of SID

Papillon-Lefèvre syndrome: Report of a rare case

Amirreza Ahmadiania, Ahmad Moghareabed*, Mozhgan Izadi

Abstract

Introduction: *Papillon-Lefèvre syndrome is a rare autosomal recessive disorder. This syndrome is characterized by palmoplantar hyperkeratosis, severe periodontal destruction and premature loss of primary and permanent teeth. The teeth erupt normally but due to the severe alveolar bone loss in both deciduous and permanent dentitions teeth are exfoliated within two or three years after eruption and by the age of 15 or 17 patients are usually edentulous. The identified genetic defect in this syndrome involves a mutation in the gene encoding cathepsin C. An increased susceptibility to infection has also been reported in patient with this syndrome.*

Case Report: *A 15-year-old girl was referred to the dental clinic, complaining of the mobility of permanent teeth. The patient had lost all the permanent teeth except for teeth 13, 14, 17, 23, 27, 37, 43, 44 and 47. The third molars were impacted. The patient had advanced periodontal disease and all the teeth had severe mobility. There was hyperkeratosis at the palms and soles. She did not report a history of recurrent skin infections and liver abscesses. Complete blood count and liver tests were within the normal limits.*

Conclusion: *Due to periodontal disease the dentists are often the first to diagnose this syndrome. Early diagnosis of Papillon-Lefèvre syndrome can help preserve the permanent teeth by early institution of treatment, using a multidisciplinary approach. Dental treatment includes extraction of all deciduous teeth, professional prophylaxis, conventional periodontal therapy, systemic antibiotics, oral retinoids, complete dentures and implants.*

Key words: *Aggressive periodontitis, Cathepsin C, Hyperkeratosis, Papillon-Lefèvre syndrome*

Received: 11 Dec, 2012 **Accepted:** 5 Mar, 2013

Address: Associate Professor, Torabinejad Dental Research Center, Department of Periodontics, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Email: Moghareabed@dnt.mui.ac.ir

Citation: Ahmadiania A, Moghareabed A, Izadi M. **Papillon-Lefèvre syndrome: Report of a rare case.** J Isfahan Dent Sch 2013; 9(1): 107-13.