

پیگیری سه ساله یک مورد سندرم پاپیلون لفور

محمود خسروی^{۱*}، سیدمسعود سیداحدی^۲

۱- استادیار گروه پریدنتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- دانشجوی دندانپزشکی

سابقه و هدف: سندرم پاپیلون لفور یک اختلال نادر اتوزومال مغلوب است که به صورت پریدنتیت و تظاهرات پوستی آن به شکل هیپرکراتوز کف دست و پا بروز می کند. علت آن جهش در ژن کاتپسین C بر روی کروموزوم ۱۱ ذکر شده است. تشخیص زودرس و درمان به موقع آن می تواند از شدت ابتلا و درگیری دندانهای دائمی بکاهد. **گزارش مورد:** دختر ۱۳ ساله ای با سابقه چند ساله پریدنتیت به دانشکده دندانپزشکی مراجعه نمود. تورم و خونریزی لثه و لقی بعضی دندانها همراه با هیپرکراتوز در کف دست و پای بیمار و سابقه عفونت های مکرر گوش وجود داشت. بیمار با تشخیص این سندرم تحت درمان حمایتی پریدنتال منظم و درمان آنتی بیوتیکی سریال آموکسی سیلین + مترو نیدازول) با تتراسایکلین قرار گرفت بطوری که پس از سه سال از دست دادن تنها یک دندان و مختصر افزایش تحلیل استخوان، حاکی از مهار پیشرفت بیماری و موفقیت نسبی در درمان بوده است. **نتیجه گیری:** سندرم پاپیلون لفور باید در تشخیص افتراقی کلیه بیماری های که با علائم پریدنتیت پیشرونده مراجعه می نمایند مطرح گردد.

واژه های کلیدی: سندرم پاپیلون لفور، پریدنتیت قبل از بلوغ، درمان حمایتی پریدنتال.

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شماره ۵، مهر - آبان ۱۳۸۵، صفحه ۷۴-۷۰

مقدمه

پاپیلون (papillon) و لفور (lefevre) برای اولین بار سندرمی را شرح دادند که موجب نامگذاری این سندرم در سال ۱۹۲۴ شد. این بیماری که نحوه توارث آن به صورت اتوزومال مغلوب است، اکثراً تظاهرات دهانی و پوستی دارد. در بیشتر بیماران علائم پوستی طی سه سال اول زندگی و به شکل هیپرکراتوز کف دست و پا ظاهر می شود (۱). گاهی ممکن است درگیری پوستی با تأخیر و در دهه سوم عمر ظاهر شود (۲). تاکنون بیش از ۳۰۰ مورد از این بیماری در نواحی مختلف دنیا گزارش شده است (۳) Lindhe شیوع آنرا ۱ در ۴ میلیون گزارش نموده است (۴). ضایعات پوستی شامل هیپرکراتوز

و تفلس مناطق محدودی از کف دست، پا، زانو و آرنج میباشد (۵). علائم دهانی بیمار مبتلا به Papillon lefevre syndrome (PLS) که موجب افتادن همه دندان های شیری در سنین ۴ با ۵ سالگی می شود به صورت یک پریدنتیت سریع پیشرونده در دوران دندان های شیری و دائمی است (۶) این پریدنتیت در طبقه بندی پریدنتیت های وابسته به بیماری های سیستمیک از نوع اختلالات ژنتیکی قرار می گیرد، ولی گزارشاتی وجود دارد که PLS در سنین بزرگسالی به همراه تخریب خفیف پریدنتال نیز دیده می شود (۷). مشکلات پریدنتال بلافاصله پس از رویش دندان شروع می گردد و

بوده اند، ولی درمان های پرپودنتال مرسوم عموماً برای درمان پرپودنتیت بیماران مبتلا به PLS رضایت بخش نبوده است. اصولاً درمان آنتی بیوتیکی مبتنی بر تست حساسیت میکروبی در پرپودنتیت مهاجم مخصوصاً نوع مقاوم به درمان جایگاه ویژه ای دارد که توجه آن حذف میکروارگانیسم های پاتوژن با نفوذ بالا در نسوج سخت و نرم است که از درمان مکانیکال در امان مانده اند. در این میان تتراسیکلین ها به دلیل اثر روی میکروارگانیسم های A.a، غلظت بالای آن در مایع شیار لثه ای و آنتی کلاژنار بودن آن از آنتی بیوتیک های مطرح است. از طرفی ترکیبی نظیر مترونیدارول و آموکسی سیلین اثر اثبات شده ای در مهار میکروارگانیسم های پاتوژن داشته اند (۵) و در بعضی گزارش موارد سندرم PLS با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته اند (۲۰-۱۷). گزارش مورد زیر با توجه به شیوع نادر و تظاهرات غیر دهانی آن برای رشته های مرتبط قابل توجه بوده و نحوه اداره کردن بیماری، اهمیت درمانهای حمایتی پرپودنتال را بیش از پیش روشن می سازد.

گزارش مورد

بیمار یک دختر ۱۳ ساله است که در مهرماه ۱۳۸۱ به دانشکده دندانپزشکی بابل ارجاع داده شده بود. شکایت بیمار از خونریزی، درد، تورم لثه و بوی بد دهان بوده است. هیپرکراتوز کف دست و پا و زانوها و آرنج نیز دیده شد (تصویر ۱).



لته اریتماتو و ادماتوز می گردد. تجمع پلاک در پاکت های عمیق موجب بد بوئی دهان می شود. دندانهای پیشین شیری ابتدا درگیر شده و در سنین ۳-۴ سالگی لقی می گردند. در سن ۵-۴ سالگی تمام دندان های شیری می افتند و لثه به حالت سلامت اولیه بر می گردد. پروسه تخریب برای دندان های دائمی شروع می شود (۱۰-۸). پروسه تخریب گاهاً آنقدر زیاد است که ممکن است یک فک آتروفی شده بر جای بگذارد (۱۱). یکی از یافته های کلینیکی بیماران مبتلا به PLS، افزایش استعداد به عفونت است که در ۲۰٪ موارد بیماری دیده می شود (۱۳ و ۱۲).

Gorlin پیشنهاد می کند که کلسیفیکاسیون های اکتوپیک مانند کلسیفیکاسیون های سخت شامه و مشیمیه بعد از هیپرکراتوز کف دست و پا و پرپودنتیت زودرس به عنوان مشخصه سوم این بیماری منظور می گردد. این کلسیفیکاسیون ها در کمتر از ۶٪ بیماران نیز گزارش شده است (۸). در پاتوژنز این بیماری جهش در ژن کاتپسین C را عنوان نموده اند (۱۴). کاتپسین C بطور طبیعی در نسوج مختلفی چون اپی تلیوم و نیز سلولهای ایمنی مانند PMN^۱ وجود دارند و نقش آن در تجزیه پروتئین ها و فعال سازی پیش آنزیم های سلولهای ایمنی و التهابی است (۱۱). اخیراً ارتباط فعالیت آتیپیک سیستم PA (Plasminogen Activating) با اختلال عملکرد اپی تلیوم در بیماران مبتلا به PLS نیز اشاره شده است

(۱۵). سمان ریشه در این بیماران شدیداً نازک گزارش شده است. در بعضی بیماران مبتلا به PLS، پرپودنتیت در ارتباط با میکروارگانیسم (*Actionbacillus Actionomycetem comitans*) می باشد (۵).

در مطالعه ای که به منظور بررسی زیر گروههای IgG بیماران مبتلا به PLS انجام شده مشخص شد که باکتریهای موثر در این بیماران *P. gingivulis*، *P. intermedia* هستند (۱۱).

سیتوکائین ها نظیر IL-8، IL-1-a، IL-1-B و L-1-B ممکن است به عنوان واسطه در فرایند پرپودنتیت بیماران PLS نقش داشته باشند (۱۶). روش های درمانی PLS در دو قسمت عمده درمان های پوستی و پرپودنتال خلاصه می شود. درمان پوستی تا حدودی موفق

¹ Poly morpho nuclear

تصویر ۱. هیپرکراتوز کف پا، کف دست و زانو ها به طور

واضح مشهود می باشد.

در شرح حال بیمار، تأخیر در رویش دندان های شیری و از دست دادن زود هنگام آنها و سرماخوردگی و عفونت های مکرر گوش را ذکر می کرد. در معاینه از دست رفتن چسبندگی در حدود ۳-۴mm و خونریزی در هنگام پروب کردن بطور ژنرالیزه مشهود بود. لقی درجه ۱ در دندانهای پیشین بالا و شلوغی و رویش پالاتالی در پرمولرهای دوم بالا دوطرف وجود داشت (تصویر ۲).



تصویر ۲. تورم، قرمزی، ادم، نبودن نمای پوست پرتغالی و سطح براق

لثه همراه با قوام نرم و وجود پاکت های پرپودنتال همراه با درهم

رفتگی دندان های دندان های قدامی دیده می شود.

در نمای رادیوگرافیک تحلیل استخوان در حدود ۴۰-۳۰٪ خصوصاً در نواحی قدامی و مولر اول به چشم می خورد (تصویر ۳) پدر و مادر بیمار نسبت فامیلی داشته (دختر خاله و پسرخاله) و همچنین پدربزرگ و مادربزرگ او نیز خویشاوند (پسر عمو و دختر عمو) بودند. پدر و مادر و بعضی از اقوام پدر (۲ عمو و ۲ عمه) مبتلا به پرپودنتیت بودند. با توجه به هیپرکراتوز کف دست و پا و پرپودنتیت قبل از بلوغ و تاریخچه استعداد به عفونت، بیمار با تشخیص سندرم پاپیلون لفور در بخش پریو تحت مراقبت و درمان قرار گرفت.



تصویر ۳. تحلیل جنرالیزه استخوان و درگیری فورکا در دندانهای مولر اول به خوبی دیده می شود.

در نمای رادیوگرافیک بیمار در ۱۶ سالگی (پس از ۳ سال) مختصری به میزان تحلیل استخوان افزوده شده بود. پس از هر دوره درمانی نتایج کلینیکی مبنی بر کاهش ادم و قرمزی لثه ها و خونریزی و درد در حین پروب کردن و قطع ترشحات آگزوداتیو و بهبود قوام لثه و لقی دندانها در ارزیابی درمان که ۳ تا ۴ هفته بعد از هر دوره انجام می شد کاملاً مشهود بود.

بحث و نتیجه گیری

پیگیری درمانی بیمار حاضر در مدت سه سال با توجه به بهبود شاخص های کلینیکی، بیمار را از بی دندانی کامل در سن ۱۶ سالگی (یافته شایع در PLS) رهایی داده و با توجه به اینکه اغلب دندانهای بیمار قابل نگهداری بوده و تنها مختصری افزایش تحلیل استخوان نسبت به شروع درمان مشاهده شده است به نظر توانسته است این مورد را جز موارد نسبتاً موفق درمان این بیماری (۲۱ و ۲۰ و ۱۸ و ۱۷) قرار دهد.

در این مطالعه بر خلاف Lu و همکاران (۲۲) که از جراحی فلپ استفاده شده بود به دلیل وسعت و شدت درگیری پروب دنتال تنها از فاز اول درمان، درمان نگهدارنده و درمان آنتی بیوتیکی استفاده شده است که مشابه اقدامات Pacheco و همکاران (۱۷)، مقدس و همکاران (۱۸) و Lundgren و همکاران (۱۹) می باشد. منتها با توجه به اینکه موزای کردن دو آنتی بیوتیک باکتریسیدال و سریال کردن آن با یک آنتی بیوتیک باکتریواستاتیک نظیر تتراسیکلین می تواند اثر دو چندانی داشته باشد (۲۳ و ۵). در این مطالعه از این رژیم آنتی بیوتیکی استفاده شده است. در این بیمار استفاده از پروتکل کشیدن همه دندانهای شیری و وجود یک دوره بی دندانی کامل و درمان آنتی بیوتیکی همراه با پروتز کامل و سپس رویش طبیعی دندانهای دائمی که در برخی مطالعات (۲۱ و ۱۰) به آن اشاره شده است، امکان پذیر نبوده است، چرا که بیمار در سن دندانی دائمی (Permanent dentition) و درگیری بیشتر دندانهای موجود مراجعه کرده بود. نسبی بودن موفقیت درمان را به زمان مراجعه بیمار، عدم همکاری خوب بیمار و عدم رعایت مراقبت های بهداشتی در منزل از طرف بیمار نسبت

بررسی آزمایشگاهی نشانگر مختصری لکوسیتوز و افزایش تعداد PMN بود، میزان کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز سرم طبیعی و افزایش میزان ایمونوگلوبولین IgG مشهود بود. پس از تکمیل charting دندان مولر اول راست پایین بدلیل درگیری و وسیع فورکا و عدم همکاری خوب بیمار و وسعت تحلیل استخوان خارج گردید و همچنین مولرهای اول بالا به دلیل میزان بالای تحلیل استخوان و درگیری فورکا در طرح درمان کشیدن قرار گرفتند که به خواسته بیمار موقتاً نگهداری شدند. طرح درمان شامل انجام فاز اول درمان پروب دنتال به شکل کاملاً دقیق و کامل یعنی scaling و Root planning تحت بی حسی موضعی همراه با آنتی بیوتیک تراپی سیستمیک و آموزش بهداشت دهان و دندان و استفاده از دهان شوی کلرهگزیدین ۰.۲٪ دوبار در روز بود. آنتی بیوتیک تراپی شامل رژیم سریال (آموکسی سیلین - مترونیدازول) یا (آموکسی سیلین - کلانولانیک اسید) با تتراسایکلین بود به طوری که ابتدا آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم یا کوآموکسی کلانولانیک ۳۷۵ میلی گرم سه بار در روز موزای با مترونیدازول ۲۵۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت یک هفته داده شد و سپس تتراسایکلین ۲۵۰ میلی گرم ۴ بار در روز به مدت دو هفته داده شد که هر سه ماه یکبار بطور مرتب و دقیق همراه با درمان مکانیکال با مراجعه بیمار به بخش انجام می شد. ضایعات پوستی بیمار با استفاده از پمادهای کراتولیتیک که توسط پزشک پوست بیمار تجویز شده بود بهبودی نسبی پیدا کردند و نمای داخل دهان بیمار پس از سه سال، کاهش التهاب و تورم لثه و تنها افزایش ۱ الی ۲ میلیمتر عمق پاکت پروب دنتال و مختصری افزایش لقی دندانهای قدامی را نشان می داد (تصویر ۴).



تصویر ۴. قرمزی، التهاب، تورم به میزان کمتری نسبت به تصویر ۳ دیده می شود و اغلب دندانهای بیمار (در سن ۱۶ سالگی) حفظ شده اند.

تقدیر و تشکر

می دهیم. لذا شناسایی و اقدام درمانی به موقع (در دوره دندانهای شیری) در بهبود وضعیت پریدنتال این بیماران بسیار ضروری است. بدینوسیله از پرسنل بخش پرئو دانشکده که در درمان این بیمار ما را یاری نموده اند قدردانی می شود.

References

1. Neville Brad W, Damm D, Allen C, Boquto J. Oral & maxillofacial pathology, 2nd ed, USA, W.B. Saunders, Philadelphia 2002; pp: 156-8.
2. Brown RS, Hays GL, Flaitz CM, O'Neill PA, Abramovitch K, White RR. A possible late onset variation of papillon-lefevre syndrome: report of 3 cases. J Periodontol 1993; 64(5): 379-86.
3. Battino M, Ferreiro MS, Quiles JL, Bompadre S, Leone L, Bullon P. Alterations in the oxidation products, antioxidant markers, antioxidant capacity and lipid patterns in plasma of patients affected by papillon-lefevre syndrome. Free Radic Res 2003; 37(6): 603-9.
4. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Clinical period ontology and implant dentistry, 3rd ed, Copenhagen Munksgaard 1997; pp: 335-7.
5. Michalowicz BS, Pihlstrom BL. Genetic factor associated with periodontal disease. Newman MG, Takei HH, Carranza FA, Carranza's clinical periodontology, 9th ed, USA, W.B. Saunders 2002; pp: 172-4.
6. Gorlin RJ, Sedano H, Anderson VE. The syndrome of palmar-plantar hyperkeratosis and premature periodontal destruction of the teeth. A clinical and genetic analysis of the papillon-lefevre syndrome. J Pediatr 1964; 65: 895-908.
7. Bullon P, Pascual A, Fernandez Novoa MC, Borobio MV, Muniain MA, Camacho F. Late onset papillon-lefevre syndrome? a chromosomic, neutrophil function and microbiological study. J Clin Periodontol 1993; 20(9): 662-7.
8. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin S. Syndromes of the head and neck, 3rd ed, Oxford University Press 1990; pp: 853-5.
9. Cooke L, Bonnett S, Briggs L. Papillon-Lefevre syndrome: a case report. Dent Update 1998; 25(4): 164-5.
10. Kressin S, Herforth A, Preis S, Wahn V, Lenard HG. Papillon-Lefevre syndrome- successful treatment with a combination of retinoid and concurrent systematic periodontal therapy: case reports, Quintessence Int 1995; 26(11): 795-803.
11. Wara Aswapati N, Lertsirivorakul J, Nagasawa T, Kawashima Y, Ishikawa I. Papillon-lefevre syndrome: serum immunoglobulin G (IgG) subclass antibody response to periodontopathic bacteria. A case report. J Periodontol 2001; 72(12): 1747-54.
12. Hart TC, Shapira L. Papillon-lefevre syndrome. Periodontol 2000, 1994; 6: 88-100.
13. Hart TC, Bowden DW, Ghaffar KA, et al. Sublocalization of the papillon-lefevre syndrome locus on 11q14-q21. Am J Med Genet 1998; 79(2): 134-9.

14. Tinanoff N, Temprow P, Maderazo EG. Dental treatment of papillon-lefevre syndrome: 15-year follow up. *J Clin Periodontol* 1995; 22(8): 609-12.
15. Ullbro C, Kinnby B, Lindberg P, Matsson L. Tissue plasminogen activator (t-PA) and placental plasminogen activator inhibitor (PAI-2) in gingival crevicular Fluid from patient with papillon-lefevre syndrome. *J Clin Periodontol* 2004; 31(9): 708-12.
16. Kabashima H, Yoneda M, Nagata K, Nonaka K, Hirofuji T, Maeda K. The presence of cytokine (IL-8, IL-1alpha, IL-1beta)- producing cells in inflamed gingival tissue from a patient manifesting papillon-lefevre syndrome (PLS). *Cytokine* 2002; 18(3): 121-6.
17. Pacheco JJ, Coelho C, Salazar F, Contreras A, Slots J, Velazco CH. Treatment of papillon-lefevre syndrome periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(4): 370-4.
۱۸. مقدس ح، زمانی ع، کریمی م، سید منیر ا. مروری بر سندرم پاپیلون لفور و معرفی یک مورد مجله دانشکده دندانپزشکی شهید بهشتی ۱۳۷۷؛ ۴(۴): ۳۵۲-۹.
19. 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.
20. Ahuja V, Shin RH, Mudgil A, Nanda V, Schoor R. Papillon-lefevre syndrome: A successful outcome. *J Periodontol* 2005; 76(11): 1996-2001.
21. Wiebe CB, Hakkinen L, Putnins EE, Walsh P, Larjava HS. Successful periodontal maintenance of a case with papillon-lefevre syndrome: 12-year follow-up and review of the literature. *J Periodontol* 2001; 72(6): 824-30.
22. Lu HK, Lin CT, Kwan HW. Treatment of patient with papillon-lefevre syndrome. A case report, *J Periodontol* 1987; 58(11): 789-93.
23. Wolf HF, Rateitschak E, Hassel TH M. Color atlas of dental medicine, 3rd ed, USA, Thieme, Stuttgart, Newyork 2005; pp: 287-9.

Archive of SID

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، دانشکده دندانپزشکی، گروه پرودنتولوژی، تلفن: ۹-۲۲۹۱۴۰۸-۰۱۱۱.

Dr_samani@yahoo.com

Archive of SID