

## سندروم پاپیلون لفور در یک کودک ۴ ساله: گزارش یک مورد بیماری نادر و پیگیری سه ساله آن

دکتر مریم بابایی<sup>۱</sup>، دکتر افشار رمضانپور<sup>۲</sup>

نویسنده‌ی مسئول: گروه پرودانتیکس، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان m.babaei@zums.ac.ir

دریافت: ۹۶/۳/۲۰ پذیرش: ۹۶/۷/۲

### چکیده

سندرم پاپیلون-لفور (PLS) یک اختلال آتوزومال مغلوب بسیار نادر است. این بیماری با تخریب شدید پرودنشیوم و ضایعات پوستی هایپرکراتوتیک روی کف دست، پا، زانو و آرنج و در برخی موارد با کلسیفیکاسیون *dura* مشخص می‌شود. این تغییرات معمولاً با هم در سن بین ۲ تا ۴ سالگی ظاهر می‌شود. تغییرات شدید پرودنتال منجر به از دست رفتن زودهنگام دندان‌های شیری و دائمی می‌شود. یک کودک ۴ ساله، با شکایت درد و لقی دندان‌ها و مشکل در جویدن به مطب خصوصی ارجاع داده شده بود. لقی شدید دندان‌های مولر وجود داشت. پلاک‌های کراتوتیک اریتماتوز در کف دست و پا دیده می‌شد. براساس یافته‌های کلینیکی، رادیوگرافی و پاتولوژیک این بیماری به‌عنوان پاپیلون لفور سندرم برای اولین بار در زنجان تشخیص داده شد بیمار درمان‌های پرودنتال و درمانولوژی لازم را دریافت نمود. پاپیلون لفور سندرم کیفیت زندگی فرد را در سنین خیلی پایین تحت تاثیر قرار می‌دهد. از آنجایی که درگیری پرودنتال و پوستی از مشخصه اصلی این بیماری است، هر دو گروه درمانی (درمانولوژیست و پرودنتیست) باید آگاهی خوبی از تشخیص و درمان به موقع آن داشته باشند. تشخیص اولیه PLS پروگنوز و کیفیت زندگی فرد را بهبود می‌بخشد. واژگان کلیدی: پاپیلون لفور سندرم، کراتودرم کف دست و پا، پرودنتیت

### مقدمه

مورد در هر ۱ میلیون نفر است (۲) و هیچ تمایل جنسی و نژادی در آن دیده نشده است (۳). اگرچه پاتوژنز این بیماری تا حدی مبهم باقی مانده است، اما سه عامل اصلی (ژنتیک، ایمونولوژیک، میکروبیولوژیک) بیشترین ارتباط را در ایجاد این سندروم برعهده دارند. موتاسیون ژن کاتپسین (CTSC)

سندروم پاپیلون-لفور (Papillon-Lefèvre Syndrome)، یک اختلال بسیار نادر با الگوی آتوزومال مغلوب است که با کراتودرمال دست و پا به همراه پرودنتیت شناخته می‌شود. این سندروم اولین بار توسط دو پزشک فرانسوی به نام‌های پاپیلون و لفور توصیف شد (۱). شیوع این بیماری ۱ تا ۴

۱- متخصص پرودانتیکس، استادیار گروه پرودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

۲- متخصص پوست و مو، دانشیار گروه درمانولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

اریتماتوز به‌طور موضعی ایجاد می‌شوند و سپس تمام سطح کف دست و پا حتی گاهی با گسترش به سطح بیرونی آنها درگیر می‌شود. انگشتان دست و پا، زانو، ران و تنه در موارد بسیار کمی تحت تاثیر قرار می‌گیرند (۱۲).

#### گزارش بیماری:

یک پسر بچه ۴ ساله به مطب خصوصی (زنجان) با شکایت اصلی درد، لقی دندان‌ها و مشکل در غذا خوردن ارجاع داده شده بود. معاینات داخل دهانی، لقی غیرطبیعی دندان‌ها (Grade III) و تحلیل لثه در دندان‌های شیری (شکل ۱-۱a, b) را آشکار نمود. التهاب لثه و حضور پاکت‌های فعال بیش از ۵ میلی‌متر در اطراف دندان‌های شیری موجود وجود داشت. هالیتوزیس نیز به‌طور مشهودی قابل تشخیص بود. کنترل پلاک بیمار بسیار ضعیف بود. تاریخچه کلینیکی تهیه شده از مادر بیمار، موید رشد نرمال جسمی و ذهنی او بود. اگرچه دندان‌های شیری به‌طور طبیعی رویش پیدا کرده بودند، از سن ۳ سالگی لقی دندان‌های شیری شروع شده بود. در طی معاینات فیزیکی، پلاک‌های کراتوتیک اریتماتوز در کف دست و پای بیمار تشخیص داده شد (شکل ۱-۱c). در اظهارات مادر مشخص شد که قرمزی کف دست و پا در سن ۶ ماهگی ایجاد شده است و با مراجعه به پزشک به‌عنوان یک ضایعه آزمایشی تشخیص داده شده بود. والدین بیمار از دواج فامیلی نداشتند و در معاینه به‌عمل آمده از خواهر بیمار، تظاهرات پوستی اما بدون درگیری پریدنتال دیده شد. رادیوگرافی پانورامیک از بیمار به عمل آمد که تحلیل شدید استخوان اطراف دندان‌ها با نمای "Floating-Teeth" را نشان می‌داد (شکل ۱-۱d). بیمار درمان پریدنتال اولیه شامل پروفیلاکسی حرفه‌ای، جرم‌گیری دندان‌ها، آموزش کنترل پلاک را دریافت نمود. دندان‌هایی با پیش آگهی ضعیف و لقی شدید خارج شدند. پس از تکمیل فاز I درمان پریدنتال، بیمار جهت مراقبت و پیشگیری از عود بیماری پریدنتال در یک برنامه‌ی زمان‌بندی شده از مراجعات دوره‌ای قرار گرفت. در پیگیری

در منطقه کروموزوم 11q14-21 عامل اولیه در ایجاد ضایعات پوستی و بیماری پریدنتال می‌باشد (۵ و ۴). ژن (CTSC) یک پروتئاز Cysteine-Lysosomal را با عنوان Dipeptidyl-Peptidase I کد می‌کند که نقش مهمی در تمایز و دسکواموتیو اپی تلیال دارد (۶). ژن (CTSC) در مناطق اپی تلیالی درگیر شده مانند دست، پا، زانو و لثه کراتینیزه دهان بیان می‌شود. این ژن همچنین نقش حیاتی در فعال کردن سرین پروتئازهای میلوئید و لنفوئیدها برعهده دارد، بنابراین نقص فانکشنال در ژن (CTSC) می‌تواند باعث اختلال در پاسخ‌های ایمونولوژیک شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که از دست دادن فانکشن (CTSC) و غیرفعال شدن سرین پروتئازهای نوتروفیل‌ها می‌تواند پاسخ موضعی پلی مورفونوکلوئیدهای بافت‌های التهابی پریدنتال را مختل کرده و تخریب شدید در بافت‌های پریدنتال ایجاد گردد (۷ و ۸).

این سندروم با ضایعات پوستی هایپرکراتوتیک، تخریب شدید پریدنتال و در برخی موارد کلسیفیکاسیون دورا مشخص می‌شود (۹). درگیری پریدنتال شامل تغییرات التهابی اولیه می‌باشد که منجر به تحلیل شدید استخوان و از دست رفتن دندان‌ها می‌شود. این نوع بیماری پریدنتال تحت پریدنتیت به عنوان تظاهرات بیماری‌های پریدنتال طبقه‌بندی می‌شود (۱۰). دندان‌های شیری تا سن ۵ یا ۶ سالگی از دست می‌روند. دندان‌های دایمی نیز در سن نرمال رویش پیدا می‌کنند، اما معمولاً بیمار در سن خیلی پایین (۱۵ یا ۲۰ سالگی) بجز برای دندان مولر سوم، بی‌دندانی را تجربه می‌کند. ساکت دندان‌های کشیده شده به خوبی ترمیم می‌شوند (۱۱). ضایعات پوستی معمولاً همراه با تظاهرات پریدنتال و در سن ۲ تا ۴ سالگی ظاهر می‌شوند، این ضایعات شامل هایپرکراتوزیس و فلسی شدن مناطق موضعی روی کف دست، پا، زانو و آرنج است. ضایعات به صورت پچ‌های زبر سفید، قرمز، قهوه‌ای به‌صورت شیاردار تظاهر پیدا می‌کنند و در هوای سرد بدتر می‌شوند. در ابتدا پچ‌های کراتوتیک

(شکل ۲- e, d). معاینات در ماتولوژی افزایش کراتینیزاسیون در کف دست، پا و نیز درگیری زانو و آرنج را نشان داد. در ماتولوژیست جهت کنترل علائم پوستی، استروئید موضعی و امولینت را تجویز کرد. جهت ارزیابی هیستولوژیک یک نمونه‌ی پوستی از ناحیه‌ی کف پا تهیه گردید. در نمونه هیستولوژیک هایپرکراتوزیس منتشر، پاراکراتوزیس و هایپرگرانوزیس موضعی و نیز مناطق نامنظمی از اکانتوزیس پسوریازی فرم دیده شد. اینفیلتراسیون خفیف لنفوپلاسماسیتیک اطراف عروق خونی ناحیه درم سطحی وجود داشت (شکل ۲- f). براساس یافته‌های کلینیکی، رادیوگرافیک و هیستولوژیک، تشخیص افتراقی پاپیلون لفرور سندروم به بیمار داده شد.

۶ ماه بعدی، مشکل درد و فانکشن وجود نداشت. بیمار جهت کنترل ضایعات پوستی به متخصص پوست ارجاع داده شد، برای بیمار داروی ترکیبی به صورت Topical، شامل استروئید با اوسرین به نسبت مساوی از هر کدام روزی دوبار تجویز گردید. همچنین به بیمار توصیه شد که هر ۲ تا ۳ ماه یک بار به دندانپزشک مراجعه نماید. علیرغم تمام تلاش‌ها، بیمار درمان خود را دنبال نکرد. بعد از گذشت ۲ سال، به مطب مراجعه نمود، اما متأسفانه شواهدی از پیشرفت ضایعات پوستی در بیمار دیده می‌شد (شکل ۲ تا c, b, a)، همچنین بیمار در سه ماه گذشته به علت آبسه‌ی کبدی در بیمارستان بستری شده بود. تمام دندان‌های شیری از دست رفته بود و دندان‌های دائمی بیمار به‌طور طبیعی رویش پیدا کرده بودند. هیچ علائمی از التهاب لثه در اطراف دندان‌ها وجود نداشت



شکل ۱: فتوگرافی داخل دهانی و خارج دهانی (a) تحلیل شدید لثه در دندان‌های شیری (b) از دست رفتن دندان‌های شیری (c) پلاک‌های کراتوتیک اریتماتوز در کف دست (d) رادیوگرافی پانورامیک که تحلیل شدید استخوان در اطراف دندان‌های شیری را با نمای *floating teeth* نشان می‌دهد.



شکل ۲: فتوگرافی داخل دهانی و خارج دهانی بعد از سه سال پیگیری: (a-c): ضایعات هایپرکراتوتیک با شیارهای عمیق در کف دست و پا و درگیری زانوها (d) رادیوگرافی پانورامیک با رویش طبیعی دندان‌های دائمی (e) لثه سالم اطراف دندان‌ها (f) ارزیابی هیستولوژیک که آکانتوزیس اینفیلتراتیو لیمفوپلاسماتیک را نشان می‌دهد.

## بحث

عفونت باکتریال در این بیماران شود (۱۴). دندان‌های شیری و دایمی در زمان مناسب رویش پیدا می‌کنند. اما تخریب پریدنتال منجر به از دست رفتن زود هنگام دندان‌ها می‌شود (۱۵). اتیولوژی PLS هنوز نامشخص می‌باشد. اما کاهش عملکرد نوترفیل، لنفوسیت یا مونوسیت در برخی از بیماران دیده شده است (۱۶). اتیولوژی باکتریال در این بیماری هم مطرح شده است و اعتقاد بر این است که سه باکتری مهم (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*) نه تنها در تخریب پریدنتال بلکه همچنین در ایجاد ضایعات پوستی نقش شروع کننده مهمی دارند (۱۷). در ۹۰ درصد این بیماری موتاسیون

پاپیلون لغور سندروم، یک اختلال ارثی کراتینیزاسیون است که با قرمزی و ضخیم شدن کف دست و پا و پریدنتیت زودرس مشخص می‌شود. کلسیفیکاسیون دورا و آبسه‌ی کبدی از عوارض نادر این بیماری محسوب می‌شوند (۱۳). ضایعات پوستی PLS به طور هم‌زمان با درگیری پریدنتال در سن ۶ ماهگی تا ۴ سالگی ایجاد می‌شوند (۱۴). ضایعات پوستی شامل کراتوزیس کف دست و پا که از نمای پسونریزی فرم خفیف تا هایپرکراتوزیس شدید متفاوت می‌باشد. این ضایعات ممکن است عفونت‌های پوستی عودکننده داشته باشند که منجر به افزایش استعداد به

باور هستند که این مشکل طبیعی می‌باشد و معمولاً در مراحل اولیه به علت ضایعات پوستی به درماتولوژیست مراجعه می‌نمایند. بنابراین آگاهی کامل درماتولوژیست‌ها از این سندروم منجر به ارجاع به موقع بیمار جهت کنترل مشکلات پریودنتال به پریودنتولوژیست می‌شود. روش چند رشته‌ای (Multidisciplinary approach) در مراقبت اولیه‌ی این سندروم بسیار ضروری است. تظاهرات پوستی PLS معمولاً با امولینت‌ها، و کراتولیتیک‌هایی شامل سالیسیلیک اسید قابل درمان می‌باشد. اگر درمان در زمان رویش دندان‌های شیری شروع شود و بیمار در دوران رویش دندان‌های دائمی تحت مراقبت‌های نگهدارنده منظم قرار داشته باشد، بیشترین منفعت را از درمان خواهد برد. قرار دادن بیمار در یک برنامه‌ی نگهدارنده با مراجعات منظم گامی ضروری در مراقبت کامل از بیمار است که نیازمند صرف زمان و تلاش بسیاری از جانب دندانپزشک است. هدف از انجام این برنامه‌ی نگهدارنده باید کاملاً به بیمار توضیح داده شود که حفظ و نگهداری دندان‌ها وابسته به رعایت این برنامه‌ی زمان بندی شده است. خارج کردن زود هنگام دندان‌های درگیر شده، برای پیشگیری از تحلیل استخوان کاملاً توصیه شده است (۱۹). در برخی از مطالعات، در صورت تشخیص و درمان به موقع بیماری، نتایج قابل قبولی از درمان‌های پریودنتال، ارتودنتیک و ایمپلنت‌های دندانی حاصل گردیده است (۲۰ و ۲۱).

## References

- 1- Dalgic B, Bukulmez A, Sari S. Pyogenic liver abscess and peritonitis due to *Rhizopus oryzae* in a child with papillon-lefevre syndrome. *Europ J Pediat*. 2011; 170: 803-5.
- 2- Papillon MM, Lefèvre P. Two cases of family symmetrical keratoderma palmar plantaire

در ژن کاتسپین C علت اصلی مشکلات پوستی و پریودنتال بیان شده است. این نوع موتاسیون در سندروم Haim-Munk و پریودنتیت زودرس Prepubertal Periodontitis نیز دیده شده است. سندروم پاپیلون لفور و Haim-Munk از بیماری‌های کراتودرم دست و پا می‌باشند که هر دو با تخریب زودرس پریودنتال همراه می‌باشد. افتراق این دو بیماری از هم حضور یافته‌های کلینیکی اضافی شامل تغییرات آتروفیک ناخن‌ها، انگشتان عنکبوتی شکل (arachnodactyly) و استئولیز انتهاها (acro-osteolysis) در سندروم Haim-Munk می‌باشد. در کل برخلاف سندروم پاپیلون لفور، ضایعات پوستی شدیدتر و درگیری کمتر پریودنتال در سندروم Haim-Munk دیده می‌شود. در سندروم پاپیلون لفور، یک بیماری مخرب محسوب می‌شود، زیرا وضعیت اجتماعی، روانی و زیبایی فرد را در هر سنی تحت تاثیر قرار می‌دهد. با وجود این اگر بیماری در مراحل اولیه تشخیص داده شود و درمان گردد، کیفیت زندگی و پیش آگهی بیمار ممکن است بهبود پیدا کند. از آنجایی که درماتولوژیست و پریودنتیست اولین افرادی می‌باشند که این بیماری را تشخیص می‌دهند، بنابراین ارتباط نزدیک بین این دو گروه درمانی موضوع بسیار مهمی در تشخیص به موقع و درمان این سندروم می‌باشد. والدین بیمار معمولاً به علت ایجاد مشکلات پریودنتال در دوره‌ی دندان‌های شیری، بر این

- (disease of Meleda) in the brother and sister. Coexistence in both cases of serious dental deteriorations. *Bull Soc Fr Dermatol Syphilis*. 1924; 31: 82-7.
- 3- Angel TA, Hsu S, Kornbleuth SI, Kornbleuth J, Kramer EM. Papillon-lefevre syndrome: A case report of four affected siblings.

- J Am Academ Dermatol.* 2002; 46: S8-S10.
- 4- Hattab FN, Rawashdeh MaA, Yassin OM, Al-Momani AS, Al-Ubosi MM. Papillon-lefevre syndrome: a review of the literature and report of 4 cases. *J Periodontology.* 1995; 66: 413-20.
- 5- Hart TC, Hart PS, Bowden DW, et al. Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefevre syndrome. *J Med Genetic.* 1999; 36: 881-7.
- 6- Toomes C, James J, Wood AJ, et al. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. *Nature Genetics.* 1999; 23: 421-4.
- 7- Ryu OH, Choi SJ, Firatli E, et al. Proteolysis of macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  isoforms LD78 $\beta$  and LD78 $\alpha$  by neutrophil-derived serine proteases. *J Biologic Chem.* 2005; 280: 17415-21.
- 8- de Haar SF, Hiemstra PS, van Steenberg MT, Everts V, Beertsen W. Role of polymorphonuclear leukocyte-derived serine proteinases in defense against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun.* 2006; 74: 5284-91.
- 9- Elter JR, White BA, Gaynes BN, Bader JD. Relationship of clinical depression to periodontal treatment outcome. *J Periodont.* 2002; 73: 441-9.
- 10- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodont.* 1999; 4: 1-6.
- 11- Farzim I, Edalat M. Periodontosis with hyperkeratosis palmaris et plantaris (The papillon lefevre syndrome): a case report. *J Periodont.* 1974; 45: 316-8.
- 12- Sreeramulu B, Shyam ND, Ajay P, Suman P. Papillon-lefevre syndrome: clinical presentation and management options. *Clin Cosmetic Invest Dentis.* 2015; 7: 75.
- 13- Almuneef M, Al Khenazian S, Al Ajaji S, Al-Anazi A. Pyogenic liver abscess and papillon-lefevre syndrome: not a rare association. *Pediatrics.* 2003; 111: e85-e8.
- 14- Subramaniam P, Mathew S, Gupta K. Papillon-lefevre syndrome: A case report. *J Indian Soc Periodontic Prevent Dentistry.* 2008; 26: 171.
- 15- Sachdeva S, Kalra N, Kapoor P. Papillon-lefevre syndrome: Report of a case and its management. *J Clin Exper Dentistry.* 2012; 4: e77.
- 16- Firatli E, Gürel N, Efeoglu A, Badur S. Clinical and immunological findings in 2 siblings with Papillon-Lefèvre syndrome. *J Periodont.* 1996; 67: 1210-5.
- 17- 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 Periodont.* 2001; 72: 1747-54.
- 18- Manjul T. Papillon-lefevre syndrome in 9 year old peadatric patient: A rare case presentation

with comprehensive review. *Oral Health Case Rep.* 2016; 2: 1.

19- Kumar TD, Pillai AK, Kulkarni P, Moghe S, Vishnu V, Yadav SD. Papillon-lefevre syndrome- a brief review of diagnosis & management. *Int J Dent Res.* 2016; 4: 5-7.

20- AlSarheed MA, Al-Sehaibany FS. Combined orthodontic and periodontic

treatment in a child with Papillon Lefèvre syndrome. *Saudi Med J.* 2015; 36: 987.

21- Woo I, Brunner DP, Yamashita D-DR, Le BT. Dental implants in a young patient with Papillon-Lefevre syndrome: A case report. *Implant Dentist.* 2003; 12: 140-4.

---

## Papillon-Lefèvre Syndrome in a 4 -year- Old Patient: A Rare Case Report and a 3-Year Follow- Up

Babaei M<sup>1</sup>, Ramezanzpour A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Periodontics, Faculty of Dentistry, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

<sup>2</sup>Dept. of Dermatology, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

**Corresponding Author:** Babaei M, Dept. of Periodontics, Faculty of Dentistry, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

***E-mail:*** m.babaei@zums.ac.ir.

**Received:** 10 Jun 2017    **Accepted:** 24 Sep 2017

---

Papillon-Lefèvre syndrome is an extremely rare autosomal recessive condition. It is characterized by severe destruction of the periodontium and hyperkeratotic skin lesions on palms, soles, knees, elbows and in some cases calcification of the Dura. The features usually appear together between the ages of 2 and 4 years. Severe periodontal destruction leads to the early shedding of primary and permanent dentition.

**Case presentation:** A 4-year-old male child was referred to our private clinic with a chief complaint of pain and mobility of the teeth and difficulty in mastication. He had severe mobility in molar teeth. Erythematous keratotic plaques in palms and soles were revealed. According to clinical, radiographic features and pathologic findings, the patient was diagnosed as Papillon-Lefèvre syndrome occurring for the first time in Zanjan. He received periodontal and dermatological treatments.

**Conclusion:** Papillon-Lefèvre syndrome affects the quality of life at a very young age. Since the patient features are common to periodontics and dermatologists, full awareness of how to diagnose and manage these feature seems crucial for both fields. Early diagnosis of PLS improves prognosis and quality of life in these patients.

**Keywords:** *Papillon-Lefèvre syndrome, Palmoplantar keratoderma, Periodontitis*