



# SINDROME DE PAPILLON - LEFEVRE

**Dra Ileana Jiménez Córdoba**

**TESINA  
CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA  
CLINICA**

**UNAM**

**Profesor Titular del Curso:  
José G Huerta López**

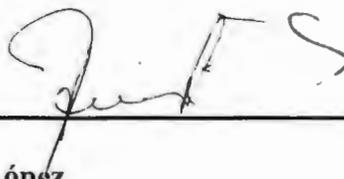
*Tesis  
WU 242  
J61s  
2000*

2000

**SINDROME DE PAPIILLON-LEFEVRE. ARTICULO DE REVISION.**

---

**Dr. Pedro Sánchez Marquez**  
**Director de Enseñanza**  
**I.N.P.**



---

**Dr. José G. Huerta López**  
**Profesor Titular del Curso de Posgrado**  
**De Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica**  
**U.N.A.M.**  
**Jefe del Servicio de Alergia I.N.P.**



---

**Dr. Renato Berrón Pérez**  
**Profesor Adjunto U.N.A.M.**  
**Jefe del Servicio de Inmunología I.N.P.**



---

**Dr. Victor Hernández Bautista**  
**Médico Adscrito**  
**Servicio de Inmunología I.N.P.**

## SINDROME DE PAPILLON-LEFEVRE. ARTICULO DE REVISION

**\*Dra. Jiménez-Córdoba Ileana, \*Dra. Correa-Bautista Yolanda, \*\*Dr. Hernandez-Bautista Victor, \*\*\*Dr. Berrón-Perez Renato.**  
**Servicio de Inmunología y Alergia. Instituto Nacional de Pediatría. México, D.F.**

\* Residentes de Inmunología y Alergia

\*\* Médico Adscrito del Servicio de Inmunología

\*\*\* Jefe del Servicio de Inmunología.

### ABSTRACT

*The connection between palmar plantar hyperkeratosis and severe periodontal disease was first reported in 1924 by Papillon and Lefèvre. Papillon-Lefèvre syndrome (PLS) is described as the association of palmar-plantar hyperkeratosis with precocious periodontal disease which results in exfoliation of primary and permanent dentitions. Periodontitis resulting from Papillon-Lefèvre syndrome has been known to cause early loss of primary dentition with subsequent involvement of the permanent dentition. The 2 major components of this syndrome (PLS) can also occur as distinct entities. The peripheral blood neutrophil chemotaxis and spontaneous migration were depressed in all patients with Papillon-Lefèvre syndrome. The decreased chemotaxis of peripheral blood neutrophils strongly suggests that the neutrophils may act as one of the important key determinants in the pathogenesis of severe periodontal destruction in patients with PLS. An increase in the CD29 lymphocytes and NK cells and a decrease in CD45RA lymphocytes. These findings are important to explain B lymphocyte activation and the pathogenesis of the PLS. The combination of retinoid therapy and periodontal treatment improved the dermatologic and periodontal conditions.*

**Key Words:** *Papillon-Lefèvre syndrome, palmar-plantar hyperkeratosis, periodontal disease*

## INTRODUCCION

Es una enfermedad rara, autosómica recesiva y/o autosómica dominante que pertenece al grupo de keratoma palmo-plantar, fue descrita por Papillon y Lefèvre en 1924.(1,2,3) Se presenta en 1-3 por un millón de personas. La enfermedad es infrecuente y se limita a casos de estudio. No tiene predisposición por sexo. Se ha asociado a consanguinidad en la tercera parte de los pacientes con Síndrome de Papillon-Lefèvre (SPL). (2)

### MANIFESTACIONES CLINICAS

La presentación clínica es variable, se presenta desde los tres meses de edad. En algunos casos se encuentra severa keratosis palmo-plantar y en otros casos inicio temprano de periodontitis.(2,6,26)

Las dos patologías (periodontitis y afectación palmo-plantar) pueden presentarse como entidades separadas inicialmente y posteriormente presentarse ambas entidades.(3)

No se ha encontrado correlación entre la severidad de la afectación de piel y periodontal. Pero si entre las variaciones estacionales, la severidad de las lesiones empeora durante el invierno.(4)

**Keratosis Palmo-Plantar Severa:** Engrosamiento del estrato córneo de la piel en las palmas y plantas con prurito. Esta condición aparece después del nacimiento y se caracteriza por enrojecimiento y descamación de las palmas y plantas seguido de agrietamiento de la piel y formación de fisuras profundas dolorosas que afectan principalmente las plantas. Existe una demarcación entre la piel afectada por hiperkeratosis y la piel normal. También puede presentarse en rodillas, codos y muñecas, el dorso de las articulaciones interfalángicas de los dedos de las manos, el tendón de Aquiles, área lateral del maléolo interno y externo, párpados, mejillas, comisura labial y espalda. (4,5,8)

**Periodontitis:** Se caracteriza por infecciones recurrentes de la boca y abscesos dentales con fuerte halitosis. Los pacientes presentan tempranamente agrandamiento, ulceración, eritema y sangrado de las encías, con supuración y pérdida prematura de los dientes. Frecuentemente los dientes primarios se pierden a la edad de 3.5-4 años y la pérdida de los dientes permanentes se presenta entre 13-14 años.(5,14) La bacteremia de los tejidos periodontales y la afectación de la respuesta inmune incrementa el riesgo de los abscesos hepáticos piógenos en los pacientes con SPL.(2,9)

**Infecciones Piógenas Recurrentes:** Se encuentran incrementadas a nivel de piel y otros órganos, que son más severas en la infancia (otitis media) y que tienden a afectar órganos internos, que pueden llevar a la muerte por drenaje espontáneo de abscesos hepáticos, pulmonares, renales y de la cavidad abdominal. En la adolescencia las infecciones son moderadas y generalmente se presentan en la piel. En la edad adulta el curso de la enfermedad es variable.(2,9)

**Otras Manifestaciones Clínicas:** Sudoración excesiva, crecimiento de vello fino y áreas pigmentadas en las zonas afectadas, calcificaciones de la falx cerebri en la duramadre, así como otras áreas del cerebro, aracnodactilia, acro-osteolisis,

retardo de la maduración esquelética, osteoporosis, aracnodactilia y retardo mental. (2,9)

**ETIOLOGIA:** Desconocida

**Genético:** Se ha asociado con el gen 11q y mutaciones en los Cr 12 y 17 que producen la citokeratina. (5,15)

### **PATOGENESIS**

La capacidad buffer de la saliva fue significativamente menor en los pacientes con SPL. El nivel de peroxidasa fue significativamente menor en los pacientes con SPL. Además se encontró afectación de la secreción de agua y alteración en la función de la glándula salival. (10)

La disminución de la quimiotaxis de neutrófilos periféricos, alta expresión de HLA-DR y CD 11b en leucocitos periféricos son útiles para explicar la patogénesis de SPL. (7, 16)

Al valorar la quimiotaxis de neutrófilos utilizando suero activado con zimozan (ZAS), se encontró disminución de quimiotaxis y migración espontánea en los neutrófilos periféricos. Esto sugiere fuertemente que los neutrófilos pueden actuar como una causa importante en la patogénesis de la severa destrucción periodontal en pacientes con SPL. Los neutrófilos presentan reducción del contenido de mieloperoxidasa. (7,16)

La fagocitosis, opsonización y producción de radicales superóxidos contra *S Aureus* esta afectada. (12,16,22)

Un factor disregulador afecta la transición de las células T nativas a células T de Memoria y el incremento de moléculas de expresión como CD2, LFA-1, CD29 y CD45RO, pueden ser las responsables de la patogénesis de la enfermedad. (7,16)

Disminución de los linfocitos T. Un factor disregulador afecta la transición de las células T nativas a células T de Memoria y el incremento de moléculas de expresión como CD2, LFA-1, CD29 y CD45RO, pueden ser las responsables de la patogénesis de la enfermedad. (7,22) Firatti et al; encontraron incremento de CD29 en los linfocitos y células NK y disminución de linfocitos CD45RA. (6,13)

### **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico es eminentemente clínico.

**Radiológicamente:** Las radiografías intra-oral muestran una marcada pérdida ósea de la región mandibular con formación de bolsas en posición vertical. La profundidad de las bolsas varía ampliamente en diferentes áreas en diferentes casos y esta más avanzada en la región anterior con pérdida del hueso alveolar. La textura y densidad del hueso alveolar parece ser normal en algunos casos. (17,18)

Examen microscópico de las áreas de dientes y encías presenta una inflamación crónica del tejido gingival, que presenta infiltración de células gigantes, destrucción de las capas epiteliales y degeneración de las fibras periodontales. Los dientes descalcificados, libres de caries, muestran agregación de linfocitos en la pulpa y no destrucción de odontoblastos, pero si resorción del cemento principalmente en la parte media y apical de la raíz. (17,18)

Agentes microbianos que se ha encontrado más frecuentemente en la dentición primaria: *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y en la dentición permanente: *Bacteroides gracilis*, *E. corrodens* y *F. nucleatum*. *Actinomyces actinomycetemcomitans* se ha encontrado en todos los grupos de edades. Se han encontrado anticuerpos IgG específica para *Actinomyces actinomycetemcomitans*.<sup>(14,18,23)</sup>  
Biopsia de Piel: parakeratosis, acantosis e infiltrado inflamatorio liquenoide.

### **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Esta patología debe diferenciarse de Acatasia, Hipofosfatasa, Periodontitis juvenil, Histiocitosis X, Agranulocitosis, Neutropenia Cíclica, Sd. Chediak-Higashi, Mal de Meleda, Sd. de Hiperkeratosis Palmo-Plantar y Mucosa Oral, Ictiosis Congénita, Hiperkeratosis de Unna-Thost, Sd Haim Munk.<sup>(8,15)</sup>

### **TRATAMIENTO**

La terapia con emolientes y agentes queratolíticos ayuda temporalmente a mejorar los síntomas cutáneos.<sup>(8)</sup>

Se ha propuesto que el tratamiento involucra el uso de antibióticos, extracción de la dentición primaria y un periodo de edentulismo ha mostrado ser efectivo para mantener la dentición primaria. <sup>(20)</sup>

El uso de retinoides por vía sistémica tiene un efecto favorable en las lesiones cutáneas, pero no en las condiciones periodontales y no se ha observado complicaciones severas y/o efectos colaterales con su uso continuo. <sup>(19,24,25)</sup>

Acitretina 0.5 mg/kg/d, cuidados de higiene oral conducen a mejorar las condiciones dermatológicas y periodontológicas.<sup>(23)</sup>

*A. actinomycetemcomitans* fue resistente a Minociclina y Eritromicina<sup>(20)</sup>

Amoxicilina más ácido clavulánico ha demostrado buenos resultados en las infecciones piógenas recurrentes. <sup>(25,26)</sup>

La rehabilitación con implantes oseointegrados ayuda a mejorar la calidad de vida en estos pacientes.<sup>(25,26)</sup>

### **CONCLUSION Y RESUMEN**

Esta patología es muy rara, la presentación clínica es variable, se presenta desde los tres meses de edad. En algunos casos se encuentra severa keratosis palmo-plantar y en otros inicio temprano de periodontitis.<sup>(2,6,26)</sup> Engrosamiento del estrato córneo de la piel en las palmas y plantas con prurito. Periodontitis: Se caracteriza por infecciones recurrentes de la boca y abscesos dentales con fuerte halitosis. Frecuentemente los dientes primarios se pierden a la edad de 3.5-4 años y la pérdida de los dientes permanentes se presenta entre 13-14 años.<sup>(5,14)</sup> Etiología: desconocida a nivel genético: se ha asociado con el gen 11q y mutaciones en los Cr 12 y 17 que producen la citokeratina.<sup>(5,15)</sup>

La disminución de la quimiotaxis de neutrófilos periféricos, alta expresión de HLA-DR y CD 11b en leucocitos periféricos son útiles para explicar la patogénesis de SPL. Un factor desregulador afecta la transición de las células T nativas a células T de Memoria y el incremento de moléculas de expresión como

CD2, LFA-1, CD29 y CD45RO, pueden ser las responsables de la patogénesis de la enfermedad.(7;22)

El tratamiento involucra el uso de antibióticos, extracción de la dentición primaria y un periodo de edentulismo ha mostrado ser efectivo para mantener la dentición primaria. (20). La terapia con emolientes y agentes queratolíticos ayuda temporalmente a mejorar los síntomas cutáneos.(8)

El uso de retinoides por vía sistémica tiene un efecto favorable en las lesiones cutáneas, pero no en las condiciones periodontales y no se ha observado complicaciones severas y/o efectos colaterales con su uso continuo. (19,24,25)

Acitretina 0.5 mg/kg/d, cuidados de higiene oral conducen a mejorar las condiciones dermatológicas y periodontológicas.(23) La rehabilitación con implantes oseointegrados ayuda a mejorar la calidad de vida en estos pacientes.(25,26)

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Glenwright HD, Rock WP. *Papillon-Lefevre Syndrome. A discussion of a etiology and a case report.* Br Dent J 1998;168:27-30
2. Fischer J; Blanchet-Bardon C; Pavek S, Steijlen PM and Dubertret L. *Mapping of Papillon-Lefèvre Syndrome to the chromosome 11q14 region.* Eur J Human Genet 1997;5 (3):156-60
3. Soskolne WA; Stabholz A; van Dyke TE; Hart TC and Meyle J. *Partial expression of the Papillon-Lefevre Syndrome in 2 unrelated families.* J Clin Periodontal 1996; 23(8):764-9.
4. Posteraro AF. *Papillon-Lefèvre Syndrome.* J Ala Dent Assoc 1999;76(3):16-9.
5. Laass MW; Hennies HC; Preis S; Stevens HP and Leigh IM. *Localisation of a gene for Papillon-Lefevre Syndrome to chromosome 11q14q21.* Human Genet 1997;101(3):376-82.
6. Firatli E; Gurel N; Efeoglu A and Badur S. *Clinical and immunological finding in 2 sibilings with Papillon-Lefevre Syndrome.* J Periodontol 1996;67(11):1210-5
7. Firatli E; Tuzun B and Efeoglu A. *Papillon-Lefèvre Syndrome. Analysis of neutrophil chemotaxis.* J Periodontal 1996;67(6):617-20.
8. Mallory SB. *Papillon-Lefèvre Syndrome.* Pediatric Dermatology 1994;11(4):356-6
9. Singh R; Nor M and Ghazli W. *Atypical Papillon-Lefèvre Syndrome* International J of Dermatology 1993;32(6) :450-452
10. Lundgren T; Twetman S; Johanson I; Crossner CG and Birkhed D. *Saliva composition in children and young adults with Papillon-Lefèvre Syndrome.* J Clin Periodontal 1996;23(12):1068-72
11. Eronat N; Ucar F; Kilinc G. *Treatment of two cases with a clinical microbiological and histopathological investigation.* J Clin Pediatr Dent 1996;17(2):99-104.
12. Mendieta C; Reeve CM. *Periodontal manifestations of systemic disease and management of patients with systemis disease.* Curr Opin Periodontol 1999;18:18-27.
13. Firatli E; Gurel N and Efeoglu A. *Papillon-Lefèvre Syndrome Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets.* J Clin Periodontal 1996;23(9):823-5
14. Boutsis EA; Umeda M; NagasawaT; Laosrisin N and Ishikawa I. *Follow-up 2 cases of Papillon-Lefèvre Syndrome and presentation of 2 new cases* Int J Periodontics Restorative Dent 1997;17(4):334-47.

15. Hart TC; Stabholz A; Meyle J; Shapira L; Cutler CW and Soskolne WA. *Genetics studies of syndromes with severe periodontitis and palmoplantar hyperkeratosis*. J Periodontal Res 1997;32(2):81-9
16. Gongora R; Corell A; Regueiro JR; Carasol M; Rodriguez-Gallego C and Paz-Artal E. *Peripheral blood reduction of memory (CD29+, CD45RO+, CD2+ and LFA-1) T lymphocytes in Papillon-Lefèvre Syndrome*. Hum Immunol 1999;41(3):185-92
17. Micali G; Bhatt R and Solomon LM. *What syndrome is this?* Pediatric Dermatology 1994; 11(4):354-7
18. Dougherty MA and Slots J. *Periodontal diseases in young individuals* J Calif Dent Assoc 1998;21(1):55-69
19. Hattab FN; Yassin OM; al-Momani AS; al-Ubosi MM and Rawashdeh MA. *Papillon-Lefèvre Syndrome: a review of the literature and report of 4 cases*. J Periodontal 1995;66(5):413-20
20. French D; Scott H and Overall CM. *Papillon-Lefèvre Syndrome associated early onset periodontitis: a review and case study*. J Can Dent Assoc 1996;61(5):432-8
21. Ishikawa I; Umeda M and Losrisin N. *Clinical, bacteriological and immunological examinations and the treatment process of 2 Papillon-Lefèvre Syndrome patients*. J Periodontal 1996;65(4):364-71
22. Bullon P; Pascual A; Fernandez-Novoa MC; Camacho F and Munian MA. *Late onset Papillon-Lefèvre Syndrome? A chromosomal, neutrophil function and Microbiological study*. J Clin Periodontal 1996;20(9):662-7
23. Bergman R; Friedman-Bimba R. *Papillon-Lefèvre Syndrome: a study of the longterm clinical course of recurrent pyogenic infections and the effects of acitretina treatment*. Br J Dermatol 1998;119:731-36
24. Clerehugh V; Drucker DB; Seymour GJ and Bird PS. *Microbiological and serological investigations of oral lesions in Papillon-Lefèvre Syndrome*. J Clin Pathol 1996;49(3):255-7
25. Kressin S; Herforth A; Preis S; Wahn V and Lenard HG. *Papillon-Lefèvre Syndrome Successful treatment with a combination of retinoid and concurrent systematic periodontal therapy: Case reports*. Quintessence Int 1995;26(11):795-803.
26. Kamen S; Crespi P; Eisenbud L and Dolan T. *Papillon-Lefèvre Syndrome: Pediatric dental management*. The Journal of Pedodontics 1998;10:356-64.