

سندرم پاپیلون لفور

دکتر مهرداد لطف آذر

پریودنتیست

Title: Papillon Lefevre Syndrome

Author: Lotfazar M. Periodontist

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

Abstract: Papillon Lefevre Syndrome (PLS) is a rare recessive autosomal disease, which is associated with palm and sole hyperkeratosis and early periodontium break down of deciduous and permanent dentition. In the differential diagnosis of PLS, congenital form of palm and sole hyperkeratosis should be considered. Recently, mutation in cathepsin C gene has been recognized as a genetic basis for PLS disease. In this disease, complete lack of cathepsin C enzyme activity, due to the mutations on both alleles, are observed. Actinobacillus actinomycetemcomitans (A.a) bacteria are presented as the main periodontal pathogen in PLS disease. The treatment results have been contradictory and no agreement has been obtained in this regard. Elimination of A.a bacteria and administration of synthetic retinoids are reported as a suitable treatment.

Key Words: Papillon Lefevre Syndrome- Periodontal Diseases-Cathepsin C - Actinobacillus Actinomycetemcomitans.

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

چکیده

سندرم پاپیلون لفور (PLS) یک بیماری اتوزومال مغلوب و نادر است که با هیپرکراتوز کف دست و پا و تخریب زود هنگام پریودنشیوم دندانهای شیری و دائمی همراه است. در تشخیص افتراقی PLS باید فرم‌های مادرزادی هیپرکراتوز کف دست و پا مورد توجه قرار گیرند. اخیراً جهش در ژن کاتپسین C به عنوان پایه ژنتیکی بیماری PLS شناخته شده است. در این بیماری فقدان کامل فعالیت آنزیم کاتپسین C به دلیل جهشهای اتفاق افتاده بر روی هر دو آلل ژن مزبور مشاهده می‌شود. باکتری اکتینوباسیلوس اکتینوماایستم کومیتانس [Actinobacillus actinomycetem comitans (A.a)] به عنوان یک پاتوژن پریودنتال اصلی در بیماری PLS مطرح است. نتایج درمانی بیماران مبتلا به PLS متفاوت و متضاد بوده و اتفاق نظر کامل در این خصوص بدست نیامده است. درمان بیماری به دنبال حذف باکتری A.a و استفاده از رتینوئیدهای سنتتیک گزارش شده است.

کلیدواژه‌ها: سندرم پاپیلون لفور - بیماریهای پریودنتال - کاتپسین C - اکتینوباسیلوس اکتینوماایستم کومیتانس

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

مقدمه

بشر آن‌روز به بیماریهای مانند بیماری Papillon Lefevre را نشان می‌دهد. در این افسانه آمده است که زن بارداری

در فرهنگ سنتی چین، افسانه‌ای وجود دارد که توجه

لهستان، هلند، استرالیا، فلسطین اشغالی، آرژانتین، هند و ... نیز گزارش شده‌اند (۶-۴۳).

بیش از ۵۰٪ بیماران در دهه ۸۰ و ۹۰ معرفی شده‌اند که تعداد قابل توجهی از آنان از کشورهای عربستان، ترکیه، مصر، عراق، اردن، ایران، یونان و دیگر کشورهای آسیای دور بوده است (۴۴-۵۷). بنابراین پر واضح است که بیماری به نژاد یا منطقه جغرافیایی خاصی محدود نمی‌گردد. شیوع بیماری از یک تا پنج بیمار در میلیون نفر تا یک بیمار در یک تا چهار میلیون نفر جمعیت گزارش شده است (۳۲، ۴۰، ۴۳ و ۵۸-۶۶). Ishikawa بدون ذکر منبع شیوع PLS را یک بیمار در هر یکصد هزار نوزاد عنوان کرده است (۵۷).

۱) یافته‌های کلینیکی

بیماران مبتلا به PLS دارای هر دو علائم پوستی و دهانی می‌باشند. علائم پوستی شامل هیپرکراتوز کف دست و پاست که معمولاً بین سال اول و چهارم زندگی ظاهر می‌شود (۳۲، ۳۵، ۵۱، ۵۳، ۵۵، ۵۷، ۶۷ و ۶۸). ولی ظهور زودتر علائم پوستی هم گزارش شده است (۶، ۴۱، ۶۰، ۶۶ و ۶۹). گزارشاتی هم وجود دارد که درگیری پوستی بسیار با تاخیر اتفاق افتاده است و ضایعات پوستی در دهه سوم عمر بیمار شناسائی شده است (۷۱). درگیری کف پاها معمولاً شدیدتر از کف دست‌ها می‌باشد و درجه هیپرکراتوز کف دست و پا به صورت قابل توجهی از فردی به فرد دیگر و حتی در میان افراد مبتلا در یک خانواده متفاوت است. علائم پوستی ممکن است به کف دست و پا محدود نباشد و دیگر نواحی بدن را نیز متأثر سازد. شایعترین این نواحی زانوها می‌باشد (۳۰-۳۵، ۴۰-۴۸، ۵۱، ۵۳، ۶۲، ۶۸ و ۷۲-۷۸).

علائم دهانی بیماری PLS، پریدونتیت سریع و پیشرونده در دوران دندانهای شیری و دائمی است. تخریب سریع

هنگام عبور از دریا یک ماهی طلائی را در حال جهیدن می‌بیند و چون از تعجب دو دستش را در هم می‌کند، بچه‌اش با کف دستانی شبیه پوست ماهی بدینا می‌آید. در فرهنگ سنتی مردم هلند نیز افسانه‌ای مشابه وجود دارد. یک حریق بزرگ در کلیسا اتفاق می‌افتد و یک مرد به منظور آگاه کردن مردم شهر از خطر، با تمام قدرت طناب زنگ را می‌کشد به گونه‌ای که دستانش به شدت می‌سوزد. همسر او در آن هنگام باردار بوده و بچه او با دستانی شبیه دستان پدرش بدینا می‌آید (۱).

بی شک این افسانه‌ها حکایت از آن دارند که این گونه بیماریها از دیرباز در جوامع انسانی وجود داشته‌اند ولی شناخت علمی آنها در قرون جدید حاصل گردیده است. Papillon و Lefevre در سال ۱۹۲۴ برای اولین بار به تشریح کلینیکی بیماری دو فرزند (دختر و پسر) یک خانواده فرانسوی پرداختند. والدین آنها قرابت فامیلی نزدیک با هم داشتند و مشخصات کلینیکی بیماری آنها شامل Palmoplantar keratosis و از دست دادن زود هنگام دندانهای شیری و دائمی بود (۲).

سه سال بعد Petges & Delguet یک پسر فرانسوی را با همان مشخصات کلینیکی معرفی کردند (۳). در سال ۱۹۳۷، Lenstrup & Brinch و در سال ۱۹۳۸ Wannemacher هر کدام یک پسر آلمانی با چنین مشخصاتی را گزارش کردند (۴ و ۵). این شرایط کلینیکی به نام Papillon lefevre syndrome (PLS) شناخته شد و از آن زمان تاکنون بیش از دویست و پنجاه مورد از این بیماری در جهان گزارش شده است.

مقالات منتشر شده از سال ۱۹۲۴ تا اوایل دهه هفتاد صرفاً به صورت معرفی مورد می‌باشند. عمده این گزارشات از جوامع امریکا، فرانسه و آلمان بوده‌اند، در حالی که مواردی از بیماری در جوامع ایتالیا، روسیه، نروژ، چکسلواکی،

نشان می‌دهند (۱۰۱ و ۱۰۲). در گزارشات قبل از دهه ۱۹۶۰ گزارشات متعددی از وقوع کلسیفیکاسیون‌های نابجا وجود دارد. محل وقوع این گونه کلسیفیکاسیون‌ها سخت شامه (Dura) و مشیمیه (Choroid) گزارش شده‌اند (۶، ۱۸، ۳۱-۳۳، ۴۴، ۷۳ و ۹۸).

بر اساس این گزارشات Gorlin پیشنهاد کرد که Ectopic calcification بعد از هیپرکراتوز کف دست و پا و پریدنتیت زود هنگام به عنوان مشخصه سوم بیماری در نظر گرفته شود. در حال حاضر از مجموع گزارشات موجود می‌توان چنین نتیجه گرفت که این‌گونه کلسیفیکاسیون‌ها در کمتر از ۶٪ بیماران گزارش شده است و به عنوان یکی از مشخصه‌های کلینیکی بیماری ارزش چندانی ندارند (۶۳).

جمع‌بندی گزارشات موجود نشان می‌دهد تشخیص کلینیکی بیماری PLS با هیپرکراتوز کف دست و پا همراه با پریدنتیت سریع و پیشرونده در دوران دندانهای شیری و دائمی، داده می‌شود. هیپرکراتوز پوستی ممکن است دیگر نواحی بدن از جمله زانوها و آرنجها را درگیر کند. حدود یک پنجم بیماران سابقه عفونتهای مکرر و مختلف را نشان می‌دهند.

۲) تشخیص افتراقی

تشخیص افتراقی PLS می‌بایست شامل همه فرم‌های مادرزادی (Congenital) هیپرکراتوز کف دست و پا باشد. در حال حاضر بیست نوع هیپرکراتوز کف دست و پا در طبقه بندی Palmoplantar ectodermal dysplasia از هم متمایز گردیده‌اند (۱۰۳-۱۰۵). تشخیص افتراقی PLS از هفت نوع هیپرکراتوز کف دست و پا در جدول ۱ خلاصه شده است. در این میان هیپرکراتوز کف دست و پا همراه با پریدنتیت زود هنگام تنها در بیماران مبتلا به PLS و

پریدنتیسم موجب افتادن همه دندانهای شیری در حدود چهار تا پنج سالگی می‌شود. در اکثر گزارشات التهاب شدید لثه یک یافته شایع بوده است. Gorlin سه مورد را ذکر کرده که در آنها از دست دادن دندانهای شیری همراه با التهاب شدید لثه نبوده است (۳۲). گزارشاتی نیز وجود دارد که درگیری دندانهای شیری به‌وقوع نپیوسته و یا بیمار مرحله بی‌دندانی کامل را قبل از رویش دندانهای دائمی تجربه نکرده است (۷۹، ۷۱-۸۳ و ۸۷). در گزارشات Preus (۱۹۸۷) و Gjermo (۱۹۹۴) نیز بیماری وجود دارند که مرحله بی‌دندانی قبل از رویش دندانهای دائمی را سپری نکرده‌اند (۵۷ و ۶۵).

به علت لقی زیاد دندانها، آبسه‌های متعدد و گیر غذایی، جویدن غذا مشکل و دردآور است. میزان قابل توجه پلاک و جرم ممکن است دیده شود. بوی بسیار بد دهان (Halitosis) نیز گزارش شده است. به دنبال افتادن دندانهای شیری التهاب لثه فروکش کرده و نمای لثه سریعاً به حالت طبیعی برمی‌گردد. بعد از رویش دندانهای دائمی التهاب لثه و تخریب پریدنتیسم مجدداً شروع می‌شوند و به سرعت پیشرفت می‌کند (۸۴-۹۲).

یکی از یافته‌های کلینیکی گزارش شده در بیماران مبتلا به PLS افزایش استعداد به عفونت است. در تاریخچه پزشکی درصد قابل توجهی از بیماران PLS سابقه عفونتهای مختلف از جمله عفونتهای گوش میانی، پنومونی، دیفتری، عفونت و آبسه‌های پوستی، ژیاوردیا، آبسه‌های کبدی و ... وجود دارد (۹۳-۹۹). Levo در مقاله خود ذکر کرده ۱۵ بیمار از صد بیمار گزارش شده تا آن زمان افزایش استعداد به عفونت داشته‌اند (۱۰۰). در حالی که ۲۵٪ از صدویست بیماری که تا سال ۱۹۷۹ گزارش شده بودند افزایش استعداد به عفونتها را نشان می‌دادند (۸۵). در حال حاضر ۲۰٪ از مجموع بیماران گزارش شده افزایش استعداد به عفونت را

در HMS است. از مقالات موجود چنین استنباط می‌شود که تظاهرات پوستی در Haim-Munk syndrome شدیدتر از PLS و درگیری معمولاً با تاخیر همراه است همچنین درگیری پریودنشیوم در سندرم Haim-Munk ظاهراً خفیفتر از PLS می‌باشد. از طرف دیگر اگر چه الگوی وراثتی هر دو بیماری اتوزومال مغلوب می‌باشد اما این الگو در HMS پیچیده‌تر از PLS می‌باشد (جدول ۲) (۷۴، ۷۷، ۹۱، ۱۰۱ و ۱۰۶)

Haim Munk Syndrome وجود دارد و در دیگر فرم‌های هیپرکراتوز کف دست و پا درگیری پریودنشیوم وجود ندارد. Haim Munk Syndrome (HMS) در سال ۱۹۶۵ توسط Haim و Munk با هیپرکراتوز کف دست و پا، پریودنتیت زود هنگام، انگشتان عنکبوتی شکل (Arachnodactyly) و آسبه‌های عودکننده (Recurrent) معرفی شده است.

Acroosteolysis abscess، تغییرات آتروفیک ناخن‌ها و دفورمیتی انگشتان در رادیوگرافی از یافته‌های گزارش شده

جدول ۱- بیماری‌های پوستی با Palmoplantar Keratoderma که در تشخیص افتراقی PLS مطرح می‌باشند

نام بیماری	وراثت	زمان درگیری	درگیری پریودنشیوم	دیگر خصوصیات
Palmoplantar hyperkeratosis (unna – Thost syndrome)	غالب	سال اول	-	به ندرت
Howel – Evan’s syndrome	غالب	۵-۱۵ سالگی	-	Ainhum Esophageal Carcinoma
Palmoplantar hyperkeratosis punctate	غالب	دهه دوم یا سوم	احتمال Focal Gingival Hyperkeratosis	تماس با آرسنیک سبب بروز نمایی مشابه می‌گردد
Vohwinkel’s syndrome	غالب	بچگی	-	Ainhum
Mal de meleda	مغلوب	طفولیت	-	—
Gamborg – nielsen syndrome	مغلوب	بچگی (سه تا هشت سالگی)	-	—
Haim – munk syndrome	مغلوب	طفولیت	+	Arachnodact
Papillon Lefevre syndrome	مغلوب	یک تا پنج سالگی	+	

جدول ۲- مشخصات ژنتیکی و کلینیکی PLS و HMS

PLS	HMS
وراثت مندلی ۲۴۵۰۰۰	وراثت مندلی ۲۴۵۰۱۰
اتوزومال مغلوب	اتوزومال مغلوب
هیپرکراتوز کف دست و پا	هیپرکراتوز کف دست و پا
پریودنتیت زود هنگام و شدید همراه با از دست دادن دندانهای شیری و دائمی	پریودنتیت زود هنگام و شدید همراه با از دست دادن دندانهای شیری و دائمی
افزایش استعداد به عفونت	انگشتان عنکبوتی شکل استحاله استخوان در انتهای بندهای انگشت ناخنهای چنگال مانند

۳) یافته‌های میکروبیولوژی در ضایعات پریدنتال:

مطالعات Newman در ۱۹۷۷ Jung در ۱۹۸۱ و همکارانش در ۱۹۸۴ Sloan بر روی فلور باکتریایی افراد مبتلا به PLS تشابه آن را با Adult periodontitis نشان داد. در این مطالعات رادهای بی‌هوازی گرم‌منفی، اسپروکت‌ها و میکروارگانسیم‌های متحرک میکروبی‌های غالب ضایعات پریدنتال بیماران PLS بودند (۱۰۷ و ۱۰۸). مطالعات متعدد بعدی باکتری اکتینوباسیلوس اکتینومایستم کومیتانس را به عنوان یک پاتوژن پریدنتال اصلی در بیماران PLS معرفی کردند (۴۵، ۵۷، ۶۴ و ۱۰۹-۱۱۳).

Stabholz در ۱۹۹۵ در یک بررسی وسیع به مطالعه یک خانواده بزرگ با شش فرد مبتلا و ۱۲ فرد غیر مبتلا به PLS پرداخت. افراد مبتلا به PLS همگی بی‌دندان بودند لذا بررسی A.a برای آنها انجام نگرفت. اما در افراد سالم Total CFU برای A.a بین $2/4 \times 10^7$ تا $2/2 \times 10^5$ بود. در این مطالعه تیتراژ Anti leukotoxin سرمی در هر دو گروه اندازه‌گیری شد. این تیتراژ بین افراد بیمار و سالم تفاوتی نداشت و با افزایش سن ارتباطی را نشان نداد. در افراد این خانواده یک نفر وجود داشت که علائم پوستی را دارا بود ولی درگیری پریدونشیوم را نشان نمی‌داد و جالب اینکه همین فرد میزان بالای A.a را داشتند ولی تیتراژی لکوتوکسین سرمی آن صفر بود. همچنین دو فرد سالم خانواده A.a را نشان نمی‌دادند ولی یکی از آنها تیتراژی لکوتوکسین پایین و دیگر تیتراژی لکوتوکسین بالا را نشان می‌داد. این تحقیق نشان داد که صرفاً حضور A.a به تنهایی کافی نمی‌باشد و عوامل دیگری (مانند ژنتیک) برای بیماری باید حضور داشته باشند (۱۱۴).

مطالعات Kressin در ۱۹۹۵، Clerehugh در ۱۹۹۶ و Lundgren در ۱۹۹۸ نتوانستند یک نمای میکروبی اختصاصی برای بیماری PLS اثبات نمایند (۵۸، ۶۳ و ۱۱۵). در مطالعه

Lundgren در ۱۹۹۸ و همکارانش که با استفاده از تکنیک Checkerbord DNA-DNA Hybridisation بر روی ۱۲ بیمار مبتلا به PLS انجام گردیده است باکتری‌های C. rectus و P. intermedia، T. denticola، B. forsythus به ترتیب با میزان بالا (10^6 Cell) در بیش از نصف بیماران دیده شدند. در حالی که A.a و P. gingivalis در یک بیمار به میزان بالا دیده شد (۱۱۵). Velazco و همکارانش در ۱۹۹۹ در گزارش یک بیمار ۱۱ ساله حضور و مشارکت ویروس‌های سیتومگال (Cytomegalovirus) و اپشتین‌بار (Epstein - Barr type I) به همراه باکتری A.a در بیماری PLS را مطرح کرده‌اند (۵۹).

جمع‌بندی نتایج مطالعات نشان می‌دهد اگرچه A.a به عنوان یک پاتوژن پریدنتال اصلی در بیماری PLS مطرح است اما نقش دقیق A.a در این بیماری نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد. بنابراین در بیماران مبتلا به PLS یک نمای (Profile) میکروبی اختصاصی وجود ندارد و ترکیب میکروبی پاکت‌های پریدنتال در این بیماری مشابه پاکت‌های عمیق در پریدونتیت بالغین (Adult Periodontitis) می‌باشد.

۴) یافته‌های ایمونولوژیک

از آنجایی که افزایش استعداد به عفونت‌های مختلف در بیماران مبتلا به PLS گزارش شده است این احتمال مطرح گردید که ممکن است یک مشکل در سیستم ایمنی به عنوان عامل اتیولوژیک اولیه یا ثانویه در مستعد کردن این بیماران به پریدونتیت نقش داشته باشد لیکن به دلیل آنکه PLS بیماری شایعی نمی‌باشد مطالعات آزمایشگاهی بیشتر در حد گزارش موارد بیماری باقی مانده است. بررسی‌های ایمونولوژیک با فناوریهای کلاسیک در بیماران مبتلا به PLS در دهه ۱۹۷۰ آغاز گردید، به طور کلی در این بررسی‌ها عمدتاً کموتاکسی، فاگوسیتوز، کشتن (Killing)

همچنان ناچیز بوده است. نتایج این مطالعات در جدول ۳ خلاصه گردیده است. جمع‌بندی این نتایج نشان می‌دهد در بررسی سیستم ایمنی بیماران مبتلا به PLS نتایج مختلف و گاهی متضاد بدست آمده است و اتفاق نظر کلی در این زمینه وجود ندارد. گزارشات موجود نشان می‌دهد نقص در عملکرد سلول‌های نوتروفیل احتمالاً مهمترین یافته ایمنولوژیک در بیماری PLS محسوب می‌شود.

داخل سلولی نوتروفیل‌ها و پاسخهای بلاستوتونیک سلول‌های لنفوسیتی مورد توجه بوده است. مطالعات دهه ۱۹۸۰ نیز در همین راستا جهت‌دهی شده است.

علی‌رغم پیشرفتهای بسیار قابل توجهی که علم ایمنولوژی در دهه ۱۹۹۰ داشته است حجم مقالاتی که در این دهه به بررسی سیستم ایمنی بیماران مبتلا به PLS با فناوریهای پیشرفته (در حد سلولی و مولکولی) پرداخته‌اند

جدول ۳- یافته‌های ایمنولوژیک در ادبیات PLS

مرجع گزارش	مورد گزارش شده	سلول یا مولکول	مرجع گزارش	مورد گزارش شده	سلول یا مولکول
۶۳، ۸۴، ۸۸، ۱۱۷ و ۱۱۸	فعالیت بلاستوتونیک طبیعی	لنفوسیت‌ها	۶۶، ۸۰، ۹۰، ۱۰۹، ۱۲۱ و ۱۲۴	کاهش کموتاکسی	نوتروفیل‌ها
۹۴، ۱۰۰ و ۱۱۹	کاهش پاسخهای بلاستوتونیک		۷۸، ۱۱۸ و ۱۱۹	کموتاکسی طبیعی	
۸۴ و ۹۶	کاهش نسبت CD4/CD8		۸۰، ۱۲۱، ۱۲۲ و ۱۴۵	کاهش فاگوسیتوز	
۵۴، ۶۳ و ۱۲۰	میزان طبیعی سلول‌های CD8 و CD4		۶۹	فاگوسیتوز طبیعی	
۱۲۰	میزان طبیعی سلول‌های HLA-DR+		۱۱۹، ۱۲۱ و ۱۴۵	نقص در کشتن داخل سلولی (Intracellular Killing)	
۵۴	افزایش سلول‌های HLA-DR+	۶۶ و ۷۸	فعالیت باکتری‌سیدی طبیعی		
۴۴، ۵۴، ۸۴، ۸۸، ۹۵، ۱۱۸، ۱۰۰ و ۱۱۹	میزان طبیعی IgG، IgM، IgA، C3 و C4	ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان	۹ و ۱۰۹ و ۱۲۴	کاهش Random migration	
۵۵ و ۱۰۹	افزایش میزان IgG		۷۸ و ۱۱۹	Random migration طبیعی	
۴۸	افزایش میزان IgM		۸۰	کاهش تولید رادیکال‌های سوپراکسید	
۵۵ و ۱۲۰ و ۶۳	افزایش تعداد سلول‌ها تعداد طبیعی سلول‌ها	سلول‌های NK	۱۱۱	افزایش تولید رادیکال‌های سوپراکسید	
۱۲۶ و ۱۲۷	نقص در بیان گیرنده‌های چسبندگی	مولکول‌های چسبندگی	۱۲۳	کاهش فعالیت میلوپراکسیداز	
۶۳ و ۶۹	بیان طبیعی مولکول‌های چسبندگی		۱۲۵	کاهش فاگوسیتوز	منوسیت‌ها

۵) اتیولوژی

از زمان Wannemacher در ۱۹۴۲ که یک نقص اکتومزانشیم را در اتیولوژی PLS مطرح کرد (۸) تاکنون اتیولوژی‌های مختلفی برای PLS پیشنهاد شده است ولی هیچ کدام کاملاً مورد پذیرش قرار نگرفته است. در گزارشات PLS موارد خاصی دیده می‌شود که به راحتی با فرضیات قبلی محققان درباره اتیولوژی بیماری قابل انطباق نمی‌باشد. گزارشاتی وجود دارد که در آن دندانهای شیری بیماران درگیر نشده است. مقالاتی وجود دارد که درگیری دیر هنگام را گزارش داده‌اند و در آنها بروز ضایعات پوستی حتی در دهه سوم زندگی اتفاق افتاده است. گزارشات دیگری وجود دارد که Partial expression بیماری را نشان می‌دهد در این گزارشات افراد مبتلا به PLS دارای خواهر یا برادرانی هستند که یا علائم هیپرکراتوز کف دست و پا و یا درگیری پریدنشیسم را به تنهایی نشان می‌دهند (۶۱، ۷۱، ۸۰، ۸۲، ۱۱۴ و ۱۲۸).

در مرحله درمانی بیماری گزارشی شده‌اند که فقط با کنترل بهداشت دهان و آنتی‌بیوتیک‌تراپی تعداد زیادی از دندانهای بیمار حفظ شده است و گزارشاتی که برخلاف تمام کارهای ممکن نتوانسته‌اند التهاب را کنترل کنند. این موارد با فرضیات قبلی محققان درباره اتیولوژی بیماری قابل توضیح نبوده است.

از آنجایی که بروز بیماری PLS تمایل فامیلی نشان می‌دهد یک پایه ژنتیکی برای اتیولوژی آن پیشنهاد شده است. در گزارشات موجود تمامی بیماران دارای والدین سالم بوده‌اند. نسبت درگیری فرزندان دختر و پسر برابر بوده، فرزندان مبتلا پاتولوژی مشابهی داشته‌اند و نسبت قرابت فامیلی والدین بیشتر از کل جمعیت بوده است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که نحوه انتقال ژنتیکی PLS باید اتوزومال مغلوب باشد. لذا Jansen & Dekkar در سال ۱۹۵۶ این پیشنهاد را

مطرح کردند که بیماری PLS یک بیماری اتوزومال مغلوب است (۱۸).

Bullon و همکارانش در سال ۱۹۹۳ به مطالعه Karyotype دو بیمار مبتلا به PLS پرداختند. بررسی Cytogenetic Karyotyping نشان داد که کاریوتایپ بیماران طبیعی است. این مطالعه نشان داد که جهش ژنتیکی PLS یک قسمت بزرگ از کروموزوم‌ها را درگیر نکرده است (۸۰).

Gene mapping در بسیاری از بیماریهای Palmoplantar keratosis (PPK) نشان داد که یک ناحیه (لوکوس) خاص بر روی کروموزوم خاصی جهت این بیماریها وجود دارد. اخیراً مشخص شده که نقص در ژن سازنده کراتین‌ها (بخصوص کراتین‌های نوع ۱، ۹ و ۱۶) علت بعضی از این بیماریهاست. بر این اساس Hart در ۱۹۹۷ و همکارانش این فرضیه را مورد آزمایش قرار داده و نشان دادند نقصی که در ژن کراتین‌بیماران PPK وجود دارد در بیماران مبتلا به PLS و سندرم Haim Munk وجود ندارد و این گونه بیماریها دو گروه متفاوت با دو ماهیت متفاوت هستند (۱۲۹).

Fischer و همکارانش در ۱۹۹۷ به بررسی Gene Mapping بیماران مبتلا به PLS پرداختند و ناحیه ۱۴ را بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۱ معرفی کردند (۱۳۰). سپس Lassus و همکارانش در ۱۹۹۷ نشان دادند که موقعیت ژن مربوطه در فاصله 11q14-q21 می‌باشد (۱۳۱). مطالعه Hart و همکارانش در ۱۹۹۸ آدرس دقیقتری از ژن مربوط به PLS را در فاصله 11q14-q21 بدست آوردند و در واقع Sublocation ژن را معرفی کردند (۱۰۲). در این راستا دو گروه مجزا در آمریکا و انگلیس به دنبال یافتن جهش مربوطه در این ناحیه از کروموزوم ۱۱ (با وسعت ۲/۸ سانتی‌متر فعالیت می‌کردند و هر دو گروه در سال ۱۹۹۹

موجود نشان می‌دهد که بیماری PLS از نظر اتیولوژی احتمالاً یک بیماری چندعاملی باشد.

۶) درمان

روشهای درمانی در PLS در دو جهت درمان ضایعات هیپرکراتوتیک پوستی و درمانهای پریدنتال حرکت می‌کنند. درماتولوژیست‌ها زودتر از دندانپزشکان در این مسیر گام برداشتند. با این وجود قبل از ۱۹۸۰ درمانهای پوستی و پریدنتال کاملاً بی اثر بودند.

۶-۱) درمانهای پوستی

در طی چندین دهه روشهای درمانی ضایعات کراتوتیک کف دست و پا رضایت‌بخش نبودند. استفاده از Lubricants، داروهای کراتولیتیک، استروئیدها و اسید سالیسیلیک موضعی با غلظتهای مختلف اثرات درمانی جزئی را نشان می‌دادند. کشف Oral retinoids تحول بزرگی در درمان ضایعات پوستی ایجاد کرد. رتینوئیدهای سنتتیک، آنالوگ‌های ویتامین A هستند. این دسته داروها اثرات درمانی قابل توجهی در تعدادی از Keratinizing disorders نشان دادند. لذا از آنها در درمان ضایعات کراتوتیک بیماران PLS استفاده شد.

اثرات مثبت درمانی به دنبال استفاده از چندین رتینوئید سنتتیک مانند Acitretin، Isotretinoin، Etretnate و گزارش گردید (۴۴، ۴۶، ۹۳، ۱۲۲ و ۱۳۵-۱۳۹). مطالعاتی که با استفاده از Etretnate انجام شد، درمان موفق ضایعات پوستی بیماران مبتلا به PLS را نشان داد. متأسفانه درمان Etretnate بدون مشکلات خاص مربوط به دارو نبود. عوارض جانبی این دارو می‌تواند شامل خشکی لبها، Mild Pruritis، ریزش موقت و گذرای موی سر، افزایش سرمی تری‌گلیسرید و آنزیم‌های کبدی، هیپرویتامینوز A،

نتیجه کار خود را گزارش نمودند. Thakker و همکارانش در ۱۹۹۹ در دانشگاه منچستر در بررسی هشت خانواده مبتلا به PLS جهشهای ژن کاتپسین C (Cathepsin C) را به عنوان علت بیماری معرفی نمودند (۱۳۲). گزارش Hart و همکارانش ۱۹۹۹ نیز در بررسی پنج خانواده مبتلا به PLS جهشهای جدیدی در ژن کاتپسین C را نشان داد (۱۳۳).

مطالعه بعدی Hart و همکارانش نشان داد که این جهشها (ژن کاتپسین C) در بیماران مبتلا به سندرم Haim Munk نیز مانند بیماران PLS دیده می‌شود. بنابراین در هر دو بیماری جهشهای آلی (Allelic Mutations) در ژن کاتپسین C دیده شد. لذا مطرح گردید که PLS و HMS فرم‌های مختلف یک بیماری می‌باشند (۱۰۶). اخیراً در یک بررسی وسیع که شامل تعدادی از بیماران ایرانی مبتلا به PLS نیز می‌شد، ۱۱ جهش جدید و مجموعاً ۲۵ جهش شناخته شده در ژن کاتپسین C گزارش شده است (۱۳۴).

جمع‌بندی گزارشات موجود نشان می‌دهد که جهش در ژن کاتپسین C، موجود بر روی کروموزوم شماره ۱۱ (11q14-q21)، پایه ژنتیکی بیماری PLS را تشکیل می‌دهد. جهش در این ژن سبب اختلال در عملکرد آنزیم Dipeptidyl aminopeptidase I معروف به کاتپسین C می‌شود. کاتپسین C یک Lysosomal Cysteine protease می‌باشد و فقدان عملکرد آن می‌تواند سبب کاهش پاسخهای میزبان به باکتری‌ها در پلاک دندانی و دیگر نواحی بدن گردد. اینکه چگونه فقدان فعالیت کاتپسین C سبب کراتودرمای کف دست و پا می‌گردد مشخص نیست. در حال حاضر فرضیه موجود بیان می‌دارد که احتمالاً جهشها در قسمت Mature کاتپسین C با ضایعات پوستی در ارتباط است. احتمال می‌رود این آنزیم در تمایز و دسکوامه شدن سلول‌های اپیتلیالی نقش داشته باشند (۱۳۲-۱۳۴). شواهد

پوستی PLS توسط Grupper و همکارانش در سال ۱۹۷۹ گزارش گردیده است (۱۴۶). Bravo - Piris و همکارانش نیز در سال ۱۹۸۳ بهبود ضایعات پوستی PLS با استفاده از Etreinate را گزارش کرده‌اند (۱۲۲). Bergman و همکارانش بهبود ضایعات کراتودرما و درمان کامل Pyoderma بعد از حداقل ۲۱ ماه مصرف Etreinate را گزارش داده‌اند (۹۳).

Darouti و همکارانش در گزارش چهار بیمار مبتلا به PLS که به مدت دو تا سه سال از Etreinate استفاده می‌کردند، بهبود ضایعات پوستی سه بیمار را گزارش کردند. درمان دارویی بیمار چهارم به دلیل عوارض جانبی دارو متوقف شد. عوارض جانبی دارو شامل افزایش تری‌گلیسرید سرمی، افزایش آنزیم‌های کبدی (SGOT) و آلکالین فسفاتاز، Severe Pruritis، خشکی لبها و ریزش مو بود (۴۶).

Blanchet - Bardon و همکارانش نیز درمان کامل ضایعات پوستی سه بیمار مبتلا به PLS بعد از چهار ماه درمان با Acitretin را گزارش کرده‌اند (۱۳۹). Kressin و همکارانش در ۱۹۹۵ در گزارش درمانی از دو بیمار مبتلا به PLS بیان داشته‌اند که در یکی از بیماران بعد از ۱۲ ماه مصرف Acitretin، هنوز به ادامه دارو نیاز است. آنها ترکیب Retinoid therapy و درمانهای پریدنتال را موثرتر از هر درمان به تنهایی می‌دانند (۶۳).

Lundgren و همکارانش در ۱۹۹۶ در یک مطالعه بر روی ۱۸ بیمار مبتلا به PLS (نه نفر آنها به مدت یک و نیم تا نه سال رتینوئید مصرف می‌کردند و نه نفر دیگر آن را مصرف نمی‌کردند) به بررسی اثرات رتینوئید پرداختند. مطالعه نشان داد که رتینوئید اثر مطلوب درمانی بر روی ضایعات پوستی دارد ولی چنین اثراتی بر روی پریدنتسیم ندارد و به‌طور کلی در سال اول بعد از رویش دندانهای

teratogenicity و Liver Toxicity باشد. گزارشی از تغییرات استخوانی در بیماران درمان شده با این دارو وجود دارد. در حالی که گزارشی هم وجود دارد که در آنها تغییرات استخوانی دیده نشده است (۱۴۰ و ۱۴۲-۱۴۴).

Tosti گزارش کرده است که بیماری مبتلا به PLS بعد از شروع درمان با Etreinate دچار آبسه‌های کبدی به علت باکتری‌های Pyogenic و آبسه Subphrenic شده است (۹۶) و بیمار دیگر به دلیل عفونت کنترل نشده دچار مرگ گردیده است (۱۲۲). بنابراین به‌علت خطرات متناسب به Etreinate therapy استفاده از آن در بیماران مبتلا به PLS، زیر سؤال است. Etreinate در بافتهای چربی ذخیره شده و خیلی آهسته دفع می‌شود. نیمه عمر این دارو هشتاد روز می‌باشد. از آنجایی که پتانسیل تراژوژنی دارد و به‌صورت دراز مدت در بدن باقی می‌ماند لذا بیماران زن نباید تا یکسال بعد از گرفتن دارو باردار شوند.

Acitretin اسید آزاد Etreinate و متابولیت اصلی آن می‌باشد. مطالعات کلینیکی اثرات درمانی آن را در بیماریهای کراتینی نشان داده‌اند و نتایج استفاده از آن نسبت به Etreinate بهتر بوده است (۱۰۴، ۱۰۵، ۱۳۹، ۱۴۳ و ۱۴۴).

ارحیت Acitretin نسبت به Etreinate عمدتاً به دلیل تمایل اندک آن برای تجمع و ذخیره در بدن و خروج سریع آن از بدن می‌باشد. Acitretin در بافت چربی ذخیره نمی‌شود و نیمه عمر آن دو روز می‌باشد. به‌علت خاصیت تراژوژنی رتینوئیدها مزیت Acitretin برای زنانی که می‌خواهند در فاصله کوتاهی بعد از قطع دارو باردار شوند توسط Nazzaro خاطر نشان شده است (۷۲). عوارض جانبی استفاده طولانی مدت از Acitretin شامل Hyperostoses و تغییرات اسکلتال شدید می‌باشد (۱۴۰ و ۱۴۲).

اولین بار استفاده از Etreinate در درمان ضایعات

Bear در سال ۱۹۸۹ گزارش پریدونشیوم سالم بیمار ۲۵ ساله خود که با پروتکل فوق درمان شده را منتشر کرده است (۱۴۸).

سلامت پریدونشیوم یک بیمار مبتلا به PLS با پیگیری ۱۵ ساله توسط McDonald گزارش شده است. دندانهای شیری او در سن سه سالگی کشیده شدند. این بیمار تحت درمان ارتودنسی نیز قرار گرفته بود (۱۱۶).

Preus در گزارش درمان دو بیمار چهار و پنج ساله مبتلا به PLS (دهان شویه کلرهگزیدین + مصرف تتراسیکلین ۰/۵g/d بیش از دو سال + تمیز کردن دندانها دو هفته یکبار) سلامت پریدونشیوم بیماران به ترتیب تا سن ۱۲ و ۱۵ سالگی را گزارش کرده است. ذکر این نکته لازم است که در یکی از بیماران (بیمار چهار ساله) قبل از رویش دندانهای دائمی تمام دندانهای شیری بیمار کشیده شد ولی بیمار دیگر دوران را تجربه کرده بود (۱۱۰).

Tinanoff و همکارانش در گزارشات پیگیری درمان یک دختر نه ساله مبتلا به PLS سلامت پریدونشیوم بیمار را تا سن ۲۴ سالگی گزارش کرده‌اند. در این بیمار از آنجائی که التهاب پریدونشیوم توسط آنتی‌بیوتیک‌تراپی (اریترومایسین و تتراسیکلین) قابل کنترل نبود. قبل از ده سالگی تمام دندانهای رویش‌یافته بیمار به منظور حفظ ۱۴ دندان باقیمانده رویش نیافته، خارج شد. در سن ۲۴ سالگی علی‌رغم بهداشت دهان ضعیف، بیمار ۱۴ دندان دائمی را داشته و از پروتز پارسیل استفاده می‌کرد (۱۱۳).

Lu و همکارانش در گزارشی از یک دختر ۱۲ ساله مبتلا به PLS، تخریب پیشرونده پریدونشیوم را علی‌رغم درمانهای مرسوم پریدونتال، شستشوی روزانه کلرهگزیدین و مصرف سیستمیک تتراسیکلین گزارش کرده‌اند. آنها به منظور حفظ ارتفاع استخوان آلونول اقدام به Vital root Submersion هشت دندان بیمار نمودند و پس از دو سال

دائمی این دندانها گرفتار پریدونتیت شدید می‌شوند. رابطه‌ای کلینیکی بین شدت ضایعات پوستی و شدت درگیری پریدونتال وجود ندارد و هرچند که با افزایش سن ضایعات پوستی بهبود می‌یابد ولی بهبودی در ضایعات پریدونتال دیده نمی‌شود (۱۴۷).

۶-۲) درمانهای پریدونتال

به‌طور کلی درمانهای مرسوم پریدونتال برای درمان پریدونتیت بیماران مبتلا به PLS ناموفق بوده است. قبل از ۱۹۸۰ اعتقاد بر این بود که از دست رفتن دندانها یک پیامد گریز ناپذیر در بیماران مبتلا به PLS می‌باشد. بنابراین درمان معمولاً شامل بیرون آوردن زود هنگام دندانها به منظور پیشگیری از تحلیل عمودی استخوان آلونول جهت ساختن دندان مصنوعی بود. با پیشرفت فناوریها و دانش محققان از پاتوژن بیماریهای پریدونتال، پروتکل‌های اختصاصی برای درمان پریدونتیت مبتلایان به PLS مورد ارزیابی قرار گرفت.

در سال ۱۹۸۱، Bear & McDonald پروتکل درمانی زیر را برای بیماران PLS پیشنهاد کردند:

- بیرون آوردن همه دندانهای شیری در سن سه سالگی

- ساختن دندان مصنوعی کامل سه ماه پس از درآوردن دندانهای شیری.

- آنتی‌بیوتیک‌تراپی (تتراسیکلین به مدت ده روز) در زمان گذاشتن دندان مصنوعی و در زمان رویش دندانهای دائمی.

در حال حاضر تعداد اندکی گزارش درمان موفق پریدونتال، در بیماران PLS وجود دارد که در بسیاری از آنها یک مرحله بی‌دندانی قبل از رویش دندانهای دائمی وجود داشته است.

طرح درمان بیمار دوم (هفت ساله) به دلیل وجود مرحله Mixed dentition شامل آنتی‌بیوتیک‌تراپی (مینوسیکلین، اریترومیسین) و جراحی فلپ بود، اما درمان در حذف التهاب موفق نبودند و تخریب استخوان آلوئول ادامه داشت. پس از تغییر آنتی‌بیوتیک به Ofloxacin به میزان سیصد میلی‌گرم در روز به مدت یک ماه، حذف باکتری A.a در کشت شیار لته‌ای مشاهده شد و التهاب لته و تخریب استخوان آلوئول متوقف شد (۵۷).

Boutsi و همکارانش این بیمار را تا سن ۱۵ سالگی پیگیری و سلامت پرئودنشیوم آن را گزارش کرده‌اند. قابل ذکر است که این بیمار در سن ۱۴ سالگی به آبسه کبدی مبتلا شد لذا به مدت سه ماه در بیمارستان بستری و به مدت طولانی تحت درمان با انواع آنتی‌بیوتیک‌ها قرار داشته است (۶۹).

گزارشات دیگری دال بر نتایج درمانی موفق در بیماران PLS منتشر شده است. در این گزارشات مدت پیگیری بیماران کوتاه و بیماران تا سن زیر ۱۲ سالگی گزارش شده‌اند. چنان که Eronat و همکارانش در گزارش پیگیری دو ساله دو دختر هفت و نه ساله حفظ دندانها را به دنبال استفاده از آموکسی‌سیلین به همراه Calvulanic acid گزارش کرده‌اند (۱۱۲).

Kleinfelder و همکارانش در پیگیری ۱۵ ماهه یک دختر ۱۱ ساله مبتلا به PLS عدم حذف A.a متعاقب استفاده از آموکسی‌سیلین و مترونیدازول را گزارش کرده‌اند. با این وجود در این مدت توقف تخریب استخوان بیمار گزارش شده است (۶۴).

Eickholz و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در پیگیری ۲۶ ماهه یک پسر هفت ساله مبتلا به PLS، بهبود شرایط کلینیکی و حذف A.a به دنبال دبریدمنت مکانیکی همراه با آنتی‌بیوتیک‌تراپی (آموکسی‌سیلین و مترونیدازول) را گزارش

وضعیت کلینیکی خوب بیمارشان را گزارش کردند (۸۴). Kim و همکارانش در ۱۹۹۷ از بیماری خبر داده‌اند که فقط با تمیز کردن دندانها (کنترل پلاک + دهان‌شویه) ۲۲ دندان دائمی را در سن نزدیک به بیست سالگی حفظ کرده است. از ده دندان از دست رفته این بیمار فقط دو دندان از فک بالا بوده است (۱۴۹).

Rateitschak و همکارانش در ۱۹۸۹ به دنبال درآوردن دندانهای شیری و درمانهای پرئودنتال وضعیت مناسب پرئودنشیوم یک بیمار را با پیگیری ۲۴ ساله گزارش کرده‌اند (۱۵۰).

دکتر مقدس و همکارانش در گزارش درمان یک پسر هشت ساله مبتلا به PLS طرح درمان زیر را اجرا نموده‌اند.

- آموزش بهداشت دهان و تمیز کردن تخصصی دندانها به صورت ماهانه

- دهان‌شویه کلرهگزیدین

- آنتی‌بیوتیک‌تراپی (آموکسی‌سیلین + مترونیدازول) از هر کدام دویست و پنجاه میلی‌گرم به مدت هشت روز و تکرار سه ماهه آن

- حرکت ارتودنتیک دندانها

در پیگیری سه ساله این بیمار سلامت پرئودنشیوم و بازسازی استخوان آلوئول گزارش شده است (۱۵۱).

Ishikawa و همکارانش از دو بیمار چهار و هفت ساله مبتلا به PLS گزارش داده‌اند. این بیماران قبلاً توسط Umeda و همکارانش در ۱۹۹۰ معرفی شده بودند (۱۵۲). طرح درمان بیمار اول فقط شامل درآوردن تمام دندانهای شیری بود. دوره بی‌دندانی این بیمار کوتاه و دندانهای دائمی مدتی بعد رویش یافتند. سلامت پرئودنشیوم این بیمار تا سن ۱۲ سالگی توسط Boutsi و همکارانش گزارش شده است (۶۹).

کرده‌اند (۱۵۵).

D'Angelo و همکارانش درمان موفق یک دختر سه ساله مبتلا به PLS را گزارش کرده‌اند. طرح درمان این بیمار شامل در آوردن دندانهای شیری قبل از رویش دندانهای دائمی، شستشوی روزانه با کلرهگزیدین و پلاک کنترل دقیق هفته‌ای یکبار بود. سلامت پرپودنشیوم دندانهای دائمی بیمار فقط تا سن ۶/۵ سالگی پیگیری شده است (۱۲۳). علی‌رغم طرح درمانهای مشابه با گزارشات فوق موارد متعدد شکست درمانهای پرپودنتال در بیماران مبتلا PLS منتشر شده است.

Schroeder و Rateitschak - Pluss در گزارش یک پسر ده‌ساله، شکست درمان (کنترل پلاک، دهان‌شویه کلرهگزیدین، تتراسیکلین سیستمیک) را پس از دو سال پذیرفته و به ناچار تمام دندانهای بیمار را در آوردند (۸۷).

Van Dyke و همکارانش گزارشی از شکست درمان دو بیمار مبتلا به PLS را ارائه داده‌اند. این بیماران به کنترل پلاک، جراحی پرپودنتال و تتراسیکلین سیستمیک، پاسخ مناسب ندادند و تخریب پرپودنشیوم همچنان ادامه یافت (۱۰۹). Bullon و همکارانش شکست درمان دو خواهر مبتلا به PLS را گزارش کرده‌اند. درمان شامل جرم‌گیری دو هفته یکبار، تتراسیکلین سیستمیک و شستشوی زیر لثه‌ای با کلرهگزیدین بود. به‌علت عدم پاسخ به درمان، آنتی‌بیوتیک به Amoxicilin همراه با Calvulanic Acid تغییر یافت و به فواصل منظم تکرار شد اما بعد از ۲۲ ماه پاسخ مطلوبی گرفته نشد و تمام دندانهای دائمی بیمار خارج گردید. خواهر بزرگ این بیمار نیز به این درمان و جراحی فلپ پاسخی نداد و دندانهای او نیز در آورده شد (۸۰).

Rock و Glenwright از شکست درمان پرپودنتال (آنتی‌بیوتیک‌تراپی و کنترل پلاک) در یک پسر نه ساله گزارش داده‌اند. آنها بعد از ۹۷ جلسه معاینه و درمان، اقدام به

در آوردن تمام دندانهای بیمار در سن ۱۳ سالگی کردند (۱۵۳). Kressin و همکارانش در پیگیری دو ساله دو بیمار پنج و هشت ساله مبتلا به PLS، درمان موفقیت‌آمیز پس از مصرف یکسال Acitretin و کنترل پلاک (بدون استفاده از آنتی‌بیوتیک) را گزارش کرده‌اند (۶۳).

چهار سال بعد Rudiger و همکارانش گزارشی از درمان چهار بیمار مبتلا به PLS منتشر کردند که شامل بیماران Kressin نیز می‌شد. آنها از بازگشت بیماری پرپودنتال در دو بیمار Kressin در سن یازده و هشت سالگی خبر دادند. لذا دندانهای Hopeless این بیماران کشیده شد و از آنتی‌بیوتیک سیستمیک (آموکسی‌سیلین، مترونیدازول و اسید Calvulanic) به همراه شستشوی روزانه کلرهگزیدین ۰/۰۶٪ (Pulsated Jet) استفاده گردید. این بیماران سه سال دیگر پیگیری شدند در این مدت حذف A.a و وضعیت سالم پرپودنشیوم بیماران تا آن زمان گزارش گردید. دو بیمار دیگر در گزارش Rudiger معرفی شده‌اند این بیماران تا سن هفت و ده سالگی پیگیری شده‌اند. درمان شامل جرم‌گیری، استفاده از دهان‌شویه کلرهگزیدین، در آوردن دندانهای Hopless، تجویز آنتی‌بیوتیک سیستمیک (مترونیدازول، آموکسی‌سیلین، اسید Calvulanic) و درمانهای حمایتی بود. در این بیماران با وجود اینکه ایندکس پلاک زیر ۲۰٪ بود اما تخریب پرپودنشیوم متوقف نشد (۶۲).

۳-۶) درمان توام ضایعات پوستی و پرپودنتال

گزارشاتی وجود دارند که از درمان توام ضایعات پوستی و پرپودنتال بیماران خبر داده‌اند. از آنجایی که در این گزارشات از ایندکس‌های لثه‌ای مناسب استفاده نشده است باید به نتایج این گزارشات با احتیاط نگاه کرد.

Driban & Jung در گزارش یک دختر پنج ساله، با

مبنی بر استفاده از ایمپلنت‌های دندان‌ی و استئواینتگریشن آنها در یک دختر مبتلا به PLS منتشر کردند (۱۵۶). نتایج کوتاه مدت درمان موفقیت‌آمیز بود ولی پیگیری بعدی این بیمار تاکنون منتشر نشده است. Ullbro و همکارانش ۲۰۰۱ در سال از درمان موفقیت‌آمیز ایمپلنت‌های دندان‌ی در سه بیمار ۲۴، ۲۵ و ۲۶ ساله مبتلا به PLS خبر داده‌اند. آنها نتایج پیگیری ۴/۵ ساله یک بیمار (دختر ۲۵ ساله) را منتشر کرده‌اند. در این پیگیری عدم وجود A.a و P. gingivalis در اطراف پنج ایمپلنت فک پایین بیمار گزارش شده است. در رادیوگرافی بیمار شواهدی از تخریب استخوان در اطراف ایمپلنت‌ها مشاهده نشد. امالته اطراف یکی از ایمپلنت‌ها هیپرپلاستیک و دارای یک پاکت کاذب (چهار تا شش میلی‌متری) بود (۱۵۷).

در جمع‌بندی گزارشات درمانی در بیماران مبتلا به PLS، درمان به دنبال حذف باکتری A.a و استفاده از رتینوئیدهای سنتتیک قابل توجه می‌باشد اما نکته حائز اهمیت، کسب نتایج متفاوت با روشهای درمانی تقریباً یکسان است. شاید بتوان علت این تفاوتها را به تفاوت در شدت بیماری منتسب کرد. از طرفی شدت بیماری می‌تواند با نوع جهش ژن کاتپسین C و اتیلوژنی چندعاملی بیماری، در ارتباط باشد. این فرضیه نیاز به بررسی بیشتر دارد. بی‌شک حل معمای PLS دریچه‌های تازه‌ای برای نگاه به بیماریهای پریدنتال می‌گشاید.

اجرای برنامه بهداشت دهان دو هفته یکبار، آنتی‌بیوتیک سیستمیک و Etretinate، درمان موفقیت‌آمیز ضایعات پوستی و پریدنتال را گزارش کرده است (۱۳۵). Morishima و همکارانش درمان یک دختر هشت ساله با Etretinate به مدت ۱۴ ماه را گزارش کرده‌اند. این بیمار در این مدت دندان دیگری از دست نداده است (۱۳۷). حفظ دراز مدت دندانهای دائمی در یک بیمار که با Etretinate درمان شده است توسط Gelmetti و همکارانش گزارش گردیده است (۱۵۴).

Kellum در یک بررسی نه ساله از چهار خواهر و برادر مبتلا به PLS که با Etretinate درمان شده‌اند گزارش داده است که دو نفر از بیماران تعداد قابل توجهی از دندانهایشان را تا اوایل دهه سوم زندگی (زمان گزارش) داشته‌اند. اینکه آیا باقی ماندن این دندانها به دلیل درمان با Etretinate باشد، نامعلوم است (۴۴).

Nazzaro و همکارانش گزارش درمان موفقیت‌آمیز پریدنتال و پوستی چهار خواهر و برادر مبتلا به PLS را با Acitretin ارائه داده است. در طول مدت ۱۶ ماه بیماران هر ماه فقط معاینه می‌شدند. دندانهایی که در طول دوره درمان روئیده شدند بدون پریدنتیت بودند و در ارزیابیهای رادیوگرافی تخریب استخوانی دیده نشد (۷۲).

۶-۴) ایمپلنت در بیماران مبتلا به PLS

در سال ۱۹۹۶ Abdulwassie و همکارانش گزارشی

منابع

- 1- Gedda L, Pignatelli A. Cheratosi plamoplantare e allatopa associata a grave malattia dentaria in due fratelli mononati. Acta Genet Med Gemell (Roma) 1954; 3: 133-42.
- 2- Papillon MM, Lefevre P. Deux cas de Keratoderme Palmair et Plantaire symetrique familiale (Maladie de Meleda) Chez le frere et la soer. Coexistence dans le deux cas d'alterations dentaires graves. Soc France Dermat 1924; 31: 82.
- 3- Petges G, Delguel. Hyperkeratose palmoplantaire congenital et polyarthrite alveolodentaire suppuree. Precoce,

- recidivate, expulsive de toutes les dents temporaires et permanentes. *Gaz Hebd Sci Med Bordeaux* 1927; 48: 348.
- 4- Lenstrup E, Brinch. O. Ein ungewöhnlicher fall von jugendlicher paradentose. *Paradentium* 1937; 9: 102.
 - 5- Wennemacher E, Umschau auf dem gebiet der paradentose, *Zentralbl. F. gesamt. Zahn-Mund Und Kieferheilk* 1938; 3: 81.
 - 6- Corson EF. Keratosis palmaris et plantaris with dental alteration. *Arch Dermatol Syphilis* 1939; 40: 639.
 - 7- Woods Ec, Wallace WRJ. A case of alveolar atrophy of unknown origin in a child. *Am J Orthod Oral Surg* 1941; 27: 676-82.
 - 8- Wennemacher E, Umschau auf dem Gebiet der paradentopathien *zentralbl. ges. Zahn-Mund Und Kieferheilk* 1942; 7: 1.
 - 9- Iusem R: Dos Casos de grave reabsorcion alveolar en la infancia. *Rev Odont Bs A* 1945; 33: 87.
 - 10- Hårdt E. *Paradentitis and paradentose*, Munchen: C. Hanser-Verlag; 1950.
 - 11- Plathner CH. Verlust bleibender Zahne durch paradentitis marginalis chronica progressiva im wechselgebiss. *Deutsche Zahnarzt Ztschr* 1951; 6: 361.
 - 12- Bataille R, Duperrat MS. La dentition dans Les Keratodermies palmoplantaris congenitales. *Soc Franc Dermat et syph* 1952; 59:121.
 - 13- Ionata I. Displasie dentarie nelle ipercheratosi palmoplantari *Rivista Italiana di stomatologica* 1952; 7: 305-19.
 - 14- Kohler JA. Paradentopathie jugendlicher and keratoma palmare et plantare, *Deutsche Zahnarzt Ztschr* 1953; 8: 885.
 - 15- Boisrame MR. Polyaveolyse chez deux enfants atteintes d'une keratoderme palmoplantaire. *Rev Stomat* 1953; 54: 242.
 - 16- Duperrat MS, Monfort MS. Keratoderme Palmoplantaire, Type papillon Lefevre. *Soc Franc Dermat et syph* 1955; 62: 266.
 - 17- Rainova I. Uber Insufficiencia parodontalis (paradontosis amphodontosis) bei Kindern *Dtsch Stomatol* 1955; 5: 681-82.
 - 18- Jansen LH, Dekker G. Hyperkeratosis palmoplantaris with periodontosis (papillon-lefevre). *Dermatologica* 1956; 113: 207-19.
 - 19- Groshikov MI, Sharova LP. A case of keratoderma and loosened teeth. *Stomatologiya (Moskow)* 1957; 36: 71.
 - 20- Kolinshy J. Hyperkeratosis palmoplantaris cum paradentosi (Papillon Lefevre). *Casic Dermat* 1957; 32: 328.
 - 21- Weyers H. Die dystrophische parodontitis im milchgebiss als manifestation einer ektodermalen akropathie (Parodontopathia acroectocermalis). *Deutsche Stomat* 1957; 7: 342.
 - 22- Barriere, Delaire, Keratoderme. Type papillon Lefevre. *Soc France Dermat et syph* 1958; 56: 114.
 - 23- Gaare A: Periodontitis og tidlig Tap av temporaere og permanente tenner hos barn med keratosis palmaris et plantaris. *Tokasus Norske Tann Tid* 1958; 68: 297.
 - 24- Ingle JI. Papillon Lefevre Syndrome: precocious periodontosis with associated epidermal lesions. *J Periodontol* 1959; 30: 230-34.
 - 25- Bejcek. Z. Hyperkeratosis palmoplantaris cum paradentosis seu morbus Papillon Lefevre, C. *Stomat* 1960; 60: 198.
 - 26- Gauba ML. Periodontosis-a case report of an eight year old suffering from advanced periodontosis. *J All India Dent Assoc* 1960; 32: 131-33.
 - 27- Stein P.uber die erblichen. Hyperkeratosen der handinnenflachen und fussohlen unter besonderer Berucksichtigung der hyperkeratosis palmoplantaris mit Parodontosis (Papillon Lefevre). *Inaugural Dissertation. Hautklinik, University of freiburg, Germany* 1960.
 - 28- Yermolaev EE, Tsegel'nik LN. Papillon Lefevre syndrome. *Stomatologiya (Moskow)* 1961; 40: 15.

- 29- Hall RK. Papillon Lefevre syndrome. Aust Dent J 1963; 8: 185-88.
- 30- Perry HO. Papillon Lefevre syndrome. Case presentation, Minnesota Dermatological Society Meeting. September 1963.
- 31- Ziprkowski L, Ramon Y, Brish M, Hashomer T. Hyperkeratosis palmoplantaris with periodontosis (Papillon Lefevre). Arch Dermatol 1963; 88: 207-209.
- 32- 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.
- 33- Brunsting LA. Palmer Plantar hyperkeratosis with periodontosis (Papillon Lefevre Syndrome). Arch Dermatol 1964; 90: 330.
- 34- Martinez Lalis RR, Lopez Otero R, Carranza F.A, Jr. A case of Papillon Lefevre Syndrome. Periodontics 1965; 3: 292-95.
- 35- Coccia CT, Mc Donald RE, Mitchell DF. Papillon Lefevre syndrome: Precocious periodontosis with palmar plantar hyperkeratosis. J Periodontol 1966; 37: 408-14.
- 36- Schaffer AW, Pearlstein HH. Hyperkeratosis palmoplantaris with periodontitis. Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1967; 24 (2): 180-85.
- 37- Naik DN, Velou A, Alavandar G, Radharkrishna BK. Papillon-Lefevre syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1968 Jan;25(1):19-23.
- 38- Wilson FM. Papillon Lefevre syndrome. Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1969; 28(4): 488-92.
- 39- Smith P, Rosenzweig KA. Seven cases of Papillon Lefevre Syndrome. Periodontics 1967 Jan-Feb;5(1): 42-6.
- 40- Galanter DR, Bradford S. Hyperkeratosis palmoplantaris and periodontitis: The papillon Lefevre Syndrome. J Periodontol 1969; 40: 40-47.
- 41- Giansani JS, Hrabak RP, Waldron CA: Palmoplantar hyperkeratosis with concomitant periodontal destruction. J Oral Surg 1973; 36: 40.
- 42- Munford AG. Papillon Lefevre syndrome. report of two case in the same family. J Am Dent Assoc 1976; 93: 121-24.
- 43- Prabhu SR, Daftary DK, Dholakia HM. Hyperkeratosis palmoplantaris with periodontosis (Papillon-Lefevre syndrome): report of three cases, two occurring in siblings. J Oral Surg 1979 Apr;37(4):262-6.
- 44- Kellum RE. Papillon Lefevre syndrome in four siblings treated with etretinate. Int J Dermatol 1989; 28: 9: 605-608.
- 45- Vrahopoulos TP, Barber P, Liakoni H, Newman HN. Ultrastructure of the periodontal lesion in a case of Papillon-Lefevre syndrome (PLS). J Clin Periodontol 1988 Jan;15(1):17-26.
- 46- el Darouti MA, Al Raubaie SM, Eiada MA. Papillon-Lefevre syndrome. Successful treatment with oral retinoids in three patients. Int J Dermatol. 1988 Jan-Feb;27(1):63-6.
- 47- Baghdady VS. Papillon-Lefevre syndrome: report of four cases. ASDC J Dent Child. 1982 Mar-Apr;49(2):147-50.
- 48- Pareek SS, AL-Aska AK. Papillon Lefevre syndrome. A report of six cases in one family. Int J Dermatol 1986; 25: 638-41.
- 49- Sloan P, Soames JV, Murray JJ, Jenkins WM. Histopathological and ultrastructural findings in a case of Papillon-Lefevre syndrome. J Periodontol. 1984 Aug;55(8):482-5.
- 50- Frazim. I, Edalat M. Periodontosis with Hyperkeratosis palmaris et plantaris (Papillon Lefevre syndrome) a case report. J Periodontol 1974; 45(5): 316-19.
- 51- Vassilopoulou A, Laskeris G. Papillon Lefevre syndrome. report of two brothers. J Dent Child 1989; 56: 388-91.
- 52- Papillon-Lefevre syndrome: a review of the literature and report of 4 cases. J Periodontol 1995 May; 66(5) :413-20.
- 53- Singh R, Nor M, Ghazali W. Atypical Papillon-Lefevre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy.

- Int J Dermatol 1993 Jun;32(6):450-2.
- 54- Firatli E, Gurel N, Efeoglu A, Badur S. Clinical and immunological findings in 2 siblings with Papillon-Lefevre syndrome. J Periodontol 1996 Nov;67(11):1210-5.
- 55- Celenligil H, Kansu E, Ruacan S, Eratalay K. Papillon-Lefevre syndrome. Characterization of peripheral blood and gingival lymphocytes with monoclonal antibodies. J Clin Periodontol. 1992 Jul;19(6):392-7.
- 56- Lundgren T, Twetman S, Johansson I, Crossner CG, Birkhed D. Saliva composition in children and young adults with Papillon Lefevre syndrome. J Clin Periodontol 1996; 23: 1068-72.
- 57- 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.
- 58- Clerchugh V, Drucker DB, Seymour GJ, Bird PS. Microbiological and serological investigations of oral lesions in Papillon-Lefevre syndrome. J Clin Pathol. 1996 Mar;49(3):255-7.
- 59- Velazco CH, Coelho C, Salazar F, Contreras A, Alots J, Pacheco JJ. Microbiological features of Papillon Lefevre syndrome periodontitis. J Clin Periodontol 1999; 26: 622-27.
- 60- Liu R, Cao C, Meng H, Tang Z. Leukocyte functions in 2 cases of Papillon Lefevre syndrome. J Clin Periodontol 2000; 27: 69-73.
- 61- Soskolne WA, Stabholz A, van Dyke TE, Hart TC, Meyle J. Partial expression of the Papillon-Lefevre syndrome in 2 unrelated families. J Clin Periodontol. 1996 Aug;23(8):764-9.
- 62- Rudiger S, Petersilka G, Flemming TF. Combined systemic and local antimicrobial therapy of periodontal disease in Papillon Lefevre syndrome. A report of 4 cases. J Clin Periodontol 1999; 26: 847-54.
- 63- 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 Nov;26(11):795-803.
- 64- Kleinfelder JW, Topoll HH, Preus HR, Muller RF, Lange DE, Bocker W. Microbiological and immunohistological findings in a patient with Papillon-Lefevre syndrome. J Clin Periodontol 1996 Nov; 23(11): 1032-8.
- 65- Preus H, Gjermo P. Clinical management of prepubertal periodontitis in 2 siblings with papillon Lefevre syndrome. J Clin Periodontol 1987; 14: 156-60.
- 66- Tinanoff N, Tanzer JM, Kornman KS, Maderazo EG. Treatment of the periodontal component of Papillon-Lefevre syndrome. J Clin Periodontol. 1986 Jan;13(1):6-10.
- 67- Bear PN, Bebjamin SD. Papillon Lefevre syndrome. In periodontal disease in children and adolescents. Philadelphia :Lippincott Co; 1974: 206-209.
- 68- Krebs A. Papillon Lefevre syndrome. Dermatologica 1978; 156: 59-63.
- 69- Boutsis 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.
- 70- Nouel AA, Jacobo AF, Bogaert H. Syndrome de papillon Lefevre. Rev Dominicana Dermatol 1970; 4: 25-37.
- 71- 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 May;64(5):379-86.
- 72- Nazzaro V, Blanchet-Bardon C, Mimos C, Revuz J, Puissant A. Papillon-Lefevre syndrome. Ultrastructural study and successful treatment with acitretin. Arch Dermatol 1988 Apr;124(4):533-9.
- 73- Dekker G, Jansen LH. Periodontosis in a child with hyperkeratosis palmoplantares. J Periodontol 1958; 29: 266-71.
- 74- Mallory SB. Papillon Lefevre syndrome. Pediatric Dermatol 1994; 11: 354-57.
- 75- Shoshan S, Finkelstein S, Rosenzweig KA. Disc electrophoretic pattern of gingival collagen isolated from a patient with palmoplantar hyperkeratosis. J Periodontal Res 1970; 5(4): 255-8.
- 76- Ressa. P. Cheratoderma tipo papillon Lefevre associate ad ipercheratosi follicolari diffusa. Minerva Dermatol 1970;

- 45: 195-97.
- 77- Haim S, Munk J. Keratosis palmoplantaris congenita with periodontosis, Arachnodactyly and a peculiar deformity of the terminal phalanges. *Br J Dermatol* 1965; 77: 42-54.
- 78- Schroeder HE, Seger RA, Keller HU, Rateitschak-Pluss EM. Behavior of neutrophilic granulocytes in a case of Papillon-Lefevre syndrome. *J Clin Periodontol*. 1983 Nov;10(6):618-35.
- 79- Arabi R, Nagashima M, Papillon Lefevre syndrome. *Japanese J Clin Dermatol* 1974; 28: 815-20.
- 80- Bullon P, Pascual A, Fernandez-Novoa Mc, Borobio MV, Muniain MA, Camachol F. Late onset papillon Lefevre syndrome? A chromosomic, neutrophil function and microbiological study. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 662-67.
- 81- Kralisz W. Zespol Papillon Lefevre. *Czasopismo Stomatologiczne* 1973; 26: 839-45.
- 82- Willett-LM, Gabriel SA, Kozma C, Bottomley WK. Papillon Lefevre syndrome: report of case. *J Oral Med* 1985; 40(1): 43-45.
- 83- Yamada M, Takeda T. A case of keratosis palmoplantaris with periodontopathy (Papillon Lefevre syndrome). *Acta Dermatol Kyoto Japonica* 1966; 81: 91.
- 84- Lu Jackson H-K, Lin C-T, Kwan H-W. Treatment of a patient with a Papillon Lefevre syndrome. A case report. *J Periodontol* 1987; 58: 789-93.
- 85- Haneke E. The Papillon-Lefevre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy. Report of a case and review of the cases in the literature. *Hum Genet* 1979 Sep 2;51(1):1-35.
- 86- Rosenthal SL. Case report-periodontosis in a child resulting in exfoliation of the teeth. *J Periodontol* 1951; 22: 101-104.
- 87- Rateitschak-Pluss EM, Schroeder HE. History of periodontitis in a child with Papillon-Lefevre syndrome. A case report. *J Periodontol* 1984 Jan;55(1):35-46.
- 88- Landow RK, Cheung H, Bauer M. Papillon-Lefevre syndrome. *Int J Dermatol*. 1983 Apr;22(3):177-9.
- 89- Ghandour I. Hyperkeratosis palmoplantaris with premature periodontal destruction (papillon Lefevre syndrome) report of two cases. *East Afr Med J* 1989; 66: 615-19.
- 90- Shafer WG. A Textbook of oral pathology. 4th ed.[S.L]: Saunders Co; 1983.
- 91- Gorlin. RJ. Syndrome of the head and neck. 2nd ed.[S.L]: McGraw Hill Co; 1976.
- 92- Hathway R. Papillon Lefevre syndrome. *Br Dent J* 1982; 153: 370-71.
- 93- Bergman R, Friedman-Birmdaum R. Papillon Lefevre syndrome a study of the long term clinical course of recurrent pyogenic infections and the effect of etretinate treatment. *Br J Dermatol* 1988; 119: 731-36.
- 94- Haneke E, Hornstein OP, Lex C. Increased susceptibility to infections in papillon Lefevre syndrome. *Dermatologica* 1975; 150: 283-86.
- 95- Joshi HN, Dayal PK, Kansagra PJ. Papillon-Lefevre syndrome: report of case. *ASDC J Dent Child*. 1985 Nov-Dec;52(6):461-3.
- 96- Tosti A, Manuzzi P, Bardazzi F, Costa A. Is etretinate dangerous in Papillon-Lefevre syndrome? *Dermatologica*. 1988;176(3):148-50.
- 97- Hacham-Zadeh S, Schaap T, Cohen MM. A genetic analysis of the Papillon-Lefevre syndrome in a Jewish family from Cochín. *Am J Med Genet* 1978;2(2):153-7.
- 98- Brownstein MM, Skolnik P. Papillon Lefevre syndrome. *Arch. Dermatol* 1972; 106: 533-34.
- 99- Oguzkurt P, Tanyel FC, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. Increased risk of pyogenic liver abscess in children with Papillon-Lefevre syndrome. *J Pediatr Surg*. 1996 Jul;31(7):955-6.
- 100- Levo Y, Wollner S, Hacham-Zadeh S. Immunological study of patients with the Papillon-Lefevre syndrome. *Clin Exp Immunol* 1980 May;40(2): 407-10.

- 101- Hart TC, Shapira L. Papillon Lefevre syndrome. *Periodontology* 2000 1994; 6:88-100.
- 102- Hart TC, Bowden DW, Ghaffar KA, Wang W, Cutler CW, Cebeci I, Efeoglu A, Firatli E. Sublocalization of the Papillon-Lefevre syndrome locus on 11q14-q21. *Am J Med Genet*. 1998 Sep 1;79(2):134-9.
- 103- Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, Bishop DT, Spurr NK, Weissenbach J, Marger D, Marger RS, Leigh IM. Linkage of an American pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmoplantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24. Literature survey and proposed updated classification of the keratodermas. *Arch Dermatol*. 1996 Jun;132(6):640-51.
- 104- Rook Winkinson Ebling. *Textbook of Dermatology*. [S.L]: Blackwell Science Ltd; 1998.
- 105- Fitzpatrick's *Dermatology in general medicine*. [S.L]: Mc Graw Hill Co; 1990.
- 106- Hart TC, Hart PS, Michalec MD, Zhang Y, Firatli E, Van Dyke TE, Stabholz A, Zlorogorski A, Shapira L, Soskolne WA. Haim Munk syndrome and Papillon Lefevre syndrome are allelic mutations in cathepsin C. *J Med Genet* 2000; 37(2): 88-94.
- 107- Newman M, Angel I, Karge H, Weiner M, Grinenko V, Schusterman L. Bacterial studies of the Papillon-Lefevre syndrome. *J Dent Res*. 1977 May;56(5):545.
- 108- Jung J, Carranza FA, Newman MG. Scanning electron microscopy of plaque in PLS. *J periodontol* 1981; 52: 442-46.
- 109- Van Dyke TE, Taubman MA, Ebersole JL, Haffajee AD, Socransky SS, Smith DJ, Genco RJ. The Papillon-Lefevre syndrome: neutrophil dysfunction with severe periodontal disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1984 Jun;31(3):419-29.
- 110- Preus HR. Treatment of rapidly destructive periodontitis in PLS. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 639-43.
- 111- Bimstein E, Lustmann J, Sela MN, Neriah ZB, Soskolne WA. Periodontitis associated with Papillon-Lefevre syndrome. *J Periodontol*. 1990 Jun;61(6):373-7.
- 112- Eronat N, Ucar F, Kilinc G. Papillon Lefevre syndrome: treatment of two cases with a clinical microbiological and histopathological investigation. *J Clin Pediatr Dent*. 1993 Winter;17(2):99-104.
- 113- Tinanoff N, Tempro P, Maderazo EG. Dental treatment of Papillon-Lefevre syndrome: 15-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1995 Aug;22(8): 609-12.
- 114- Stabholz A, Taichman NS, Soskolne WA. Occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and anti-leukotoxin antibodies in some members of an extended family affected by Papillon-Lefevre syndrome. *J Periodontol*. 1995 Jul;66(7):653-7.
- 115- Lundgren T, Renvert S, Papapanou PN, Dahlen G. Subgingival microbial profile of Papillon-Lefevre patients assessed by DNA-probes. *J Clin Periodontol*. 1998 Aug;25(8):624-9.
- 116- McDonald RE, Avery DR. *Dentistry for the child and Adolescent*. 7th ed. St Louis: Mosby Inc; 1999, 465-67.
- 117- Duvivier A. Papillon lefevre syndrome. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 440-43.
- 118- Lyberg T. Immunological and metabolic studies in two sibling with Papillon-Lefevre syndrome. *J Periodont Res* 1982; 563-68.
- 119- Borroni G, Pagani A, Carcaterra A, Pericoli R, Gabba P, Marconi M. Immunological alterations in a case of Papillon-Lefevre syndrome with recurrent cutaneous infections. *Dermatologica*. 1985;170(1):27-30.
- 120- Firatli E, Gurel N, Efeoglu A. Papillon-Lefevre syndrome. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets. *J Clin Periodontol*. 1996 Sep;23(9):823-5.
- 121- Djawari D. Deficient phagocytic function in Papillon; Lefevre syndrome. *Dermatologica* 1978; 56: 189-92.
- 122- Bravo-Piris J, Aparicio M, Moran M, Armijo M. Papillon-Lefevre syndrome. Report of a case treated with oral retinoid RO 10-9359. *Dermatologica*. 1983;166(2):97-103.
- 123- D'Angelo M, Margiotta V, Ammatuna P, Sammartano F. Treatment of prepubertal periodontitis. A case report and

- discussion. *J Clin Periodontol*. 1992 Mar;19(3):214-9.
- 124- Firatli E, Tuzun B, Efeoglu A. Papillon-Lefevre syndrome. Analysis of neutrophil chemotaxis. *J Periodontol*. 1996 Jun;67(6):617-20.
- 125- Preus HR, Morland B. Invitro studies of monocyte function in two sibling with papillon Lefevre syndrome. *Scand. J Dent Res* 1987; 95: 59-64.
- 126- Stadler JF. Abnormalities in the expression of polymorphotients with Papillon-Lefevre syndrome. Card Grenoble 1988 Proceedings. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 146.
- 127- Stalder JF, Torres M, Taraud D, Hakim J, Delaire J, Barriere H. [Functional anomalies of polymorphonuclears in Papillon-Lefevre disease (author's transl)] *Nouv Presse Med* 1982 Jun 12;11(28):2135-8. French.
- 128- Fardal O, Drangsholt E, Olsen I. Palmar plantar keratosis and unusual periodontal findings. Observations from a family of 4 members. *J Clin Periodontol* 1998 Feb;25(2):181-4.
- 129- Hart TC, Stabholz A, Meyle J, Shapira L, Van Dyke TE, Cutler CW, Soskolne WA. Genetic studies of syndromes with severe periodontitis and palmoplantar hyperkeratosis. *J Periodontal Res* 1997 Jan;32(1 Pt 2):81-9.
- 130- Fischer J, Blanchet-Bardon C, Prud'homme JF, Pavek S, Steijlen PM, Dubertret L, Weissenbach J. Mapping of Papillon-Lefevre syndrome to the chromosome 11q14 region. *Eur J Hum Genet* 1997 May-Jun;5(3):156-60.
- 131- Laass MW, Hennies HC, Preis S, Stevens HP, Jung M, Leigh IM, Wienker TF, Reis A. Localisation of a gene for Papillon-Lefevre syndrome to chromosome 11q14-q21 by homozygosity mapping. *Hum Genet* 1997 Dec;101(3):376-82.
- 132- 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: 421-24.
- 133- Hart TC, Hart PS, Bowden DW, Michalec MD, Callison SA, Walker SJE. Mutation of the cathepsin C gene are responsible for Papillon Lefevre syndrome. *J Med Genet* 1999; 36(12): 881-87.
- 134- 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.
- 135- Driban NE, Jung JR. Papillon Lefevre syndrome. A clinical and therapeutical contribution. *Dermatologica* 1982; 165: 653-59.
- 136- Driban NE, Jung JR. Treatment of Papillon Lefevre syndrome with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 583-84.
- 137- Morishima T, Higaki M, Maeda T. A case of an infant with Papillon Lefevre syndrome successfully treated with oral administration of etretinate: pharmacokinetics of etretinate (Ro 10-9359) and its main metabolite (Ro 10-1670). *J Pediatr Dermatol* 1983; 2: 255-60.
- 138- Nguyen TQ, Greer KE, Fisher GB Jr, Cooper PH. Papillon Lefevre syndrome: report of two patients treated successfully with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 46-49.
- 139- Blancheet-Bardon C, Nazzaro V, Rognin C, Geiger JM, Puissant A. Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 982-86.
- 140- DiGiovanna JJ, Gerber LN, Helfgott G, Gantt GL. Ligamentous calcification and bony spurring after chronic etretinate therapy, abstract. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 471-78.
- 141- Gluck S, Melnick B, Goerz G. Retrospective evaluation of skeletal radiographic changes after long term etretinate therapy. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 326-30. (Abstr).
- 142- Sillevs-Smith JH, DeMari F. A serious side effect of etretinate (Tigason). *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 554-56.
- 143- Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin (Ro 10-1670, etretin): overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica* 1988; 176: 182-90.
- 144- Marks R, Finlay AY, Holt PJ. Severe disorders of keratinization; effects of treatment with Tigason (etretinate). *Br J Dermatol* 1981; 104: 667-73.

- 145- Ghaffar KA, Zahran FM, Fahmy HM, Brown RS. Papillon-Lefevre syndrome: Neutrophil function in 15 cases from 4 families in Egypt. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio; Endod* 1999; 88: 320-25.
- 146- Grupper C, Gougne B, Bermejo D. Keratodermie de Papillon Lefevre. Transformation spectaculaire par RO 10-9359 et PUVA. *J Dermatologiques de Paris* 1979; March 8-10.
- 147- Lundgren T, Crossner CG, Twetman S, Ullbro C. Systemic retinoid medication and periodontal health in patients with Papillon-Lefevre syndrome. *J Clin Periodontol* 1996 Mar;23(3 Pt 1):176-79.
- 148- Baer PN, Preventing loss of teeth in patients with Papillon Lefevre syndrome. *J Pedodontics* 1989; 13: 182-83.
- 149- Kim JB, Morita M, Kusumoto M, Watanabe T, Takagi S, Nishijima K. Preservation of permanent teeth in a patient with Papillon-Lefevre syndrome by professional tooth-cleaning. *ASDC J Dent Child*. 1997 May-Jun;64(3):222-6.
- 150- Rateitschak KH, Rateitschak E, Wolf HF. *Farbatlantzen der Zahnmedizin. Band 1. Parodontologie*, 2nd ed. Stuttgart: George Thieme Verlag.
- ۱۵۱- مقدس، حمید؛ زمانی، علیرضا؛ کریمی، محمدرضا؛ سید منیر، ابراهیم. مروری بر سندرم پایلون لفور و معرفی یک مورد. *مجله دانشکده دندانپزشکی شهید بهشتی* ۱۳۷۷. جلد ۱۶: ص ۲۵۹-۲۵۲.
- 152- Umeda M, Zhang YJ, Koseki T, Ishikawa I. Clinical, bacteriological, and immunological examination and treatment of two Papillon-Lefevre syndrome patients. *Kokubyo Gakkai Zasshi* 1990 Sep;57(3):430-40. Japanese.
- 153- Glenwright HD, Rock WP. A discussion of aetiology and a case report. *Br Dent J* 1990; 6: 27-29.
- 154- Gelmetti C, Nazzaro V, Cerri D, Fracasso L. Long term preservation of permanent teeth in a patient with Papillon Lefevre syndrome treated with etretinate. *Pediatr Dermatol* 1989; 6(3): 222-25.
- 155- Eickholz P, Kugel B, Pohl S, Naher H, Staehle HJ. Combined Mechanical and Antibiotic Periodontal Therapy in a Case of Papillon-Lefevre Syndrome. *J Periodontol* 2001; 72: 542-49.
- 156- Abdulwassie H, Dhanrajani PJ, Jiffry A. Papillon-Lefevre syndrome. Reappraisal of etiology, clinical features and treatment. II. Oral rehabilitation using osseointegrated implants. *Indian J Dent Res* 1996; 7(2); 63-70.
- 157- Ullbro C, Crossner CG, Lundgren T, Stalblad PA, Renvert S. Osseointegrated implants in a patient with Papillon-Lefevre syndrome. A 41/2 year follow- up. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 951-54.