



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
MÁSTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

EL SÍNDROME DE PAPILLON-LEFÈVRE
Y SU TRATAMIENTO

Autora: María Victoria Ponce Urbano
Tutor: D. Pedro Bullón Fernández

2012 - 2013

EL DR. PEDRO BULLÓN FÉRNANDEZ CERTIFICA QUE EL TRABAJO DE MARÍA VICTORIA PONCE URBANO BAJO EL TÍTULO “EL SÍNDROME DE PAPILLON-LEFÈVRE” ES ORIGINAL Y ACORDE A LOS DICTÁMENES DEL TFM.

Prof. Pedro Bullón Fernández

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi sincero agradecimiento al profesor **D. Pedro Bullón Fernández** por su orientación, ayuda y horas invertidas en el desarrollo de este trabajo.

A la **Biblioteca de la Universidad de Sevilla** y al personal que la compone, que con su atención y participación han posibilitado establecer las bases del presente documento.

Y por último, agradecer a mi **familia** el apoyo incondicional brindado y su comprensión en los momentos difíciles.

A todos ellos, GRACIAS.

RESUMEN

El síndrome de Papillon-Lefèvre fue descrito por primera vez en 1924, por Papillon y Lefèvre. Consiste en un raro trastorno hereditario, de carácter autosómico recesivo, con hiperqueratosis palmoplantar difusa y una periodontitis devastadora de rápida progresión. Esta periodontitis afecta tanto a la dentición primaria como a la permanente y no responde al tratamiento periodontal convencional. Se afectan por igual ambos sexos y no existe un predominio racial. La esperanza de vida se sitúa en un rango normal, pero la calidad de vida se encuentra afectada.

Debido a que su aparición no es frecuente, la progresión sobre el conocimiento del síndrome ha sido menor. Actualmente este trastorno se atribuye a una mutación puntual del gen de la catepsina C y se sugieren factores genéticos, inmunológicos y microbiológicos como responsables del inicio y la progresión de la enfermedad.

En la revisión presente se analiza el conocimiento actual del síndrome a partir de datos obtenidos en los últimos años de la literatura médica y odontológica, haciendo especial hincapié en las modalidades del tratamiento. Destacar un enfoque multidisciplinar en estos pacientes, donde participen dentistas, dermatólogos y otros profesionales de la salud. El correcto diagnóstico de esta condición y su oportuno tratamiento pueden reducir el progreso de la enfermedad y la severidad de las manifestaciones clínicas.

Palabras clave: “Papillon-Lefèvre”, “hiperqueratosis palmoplantar”, “catepsina C”, “periodontitis”.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	6
II. MATERIAL Y MÉTODO	9
III. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	11
IV. DEFINICIÓN	13
V. EPIDEMIOLOGÍA	14
VI. ETIOPATOGENIA	15
1. Genética y alteración inmunológica	15
2. Microbiología	21
VII. CLÍNICA	25
1. Manifestaciones dermatológicas	25
2. Manifestaciones orales	27
3. Otras manifestaciones	30
VIII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	34
IX. TRATAMIENTO	36
1. Tratamiento lesiones dérmicas	36
2. Tratamiento lesiones periodontales	39
X. NUEVA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	48
XI. CONCLUSIONES	50
XII. BIBLIOGRAFÍA	51
XIII. ANEXOS	55

I. INTRODUCCIÓN

Se conoce con el término de periodontitis a un grupo de enfermedades caracterizadas por la progresiva destrucción de las estructuras de sostén de los dientes, (Hart y Atkinson, 2007) que constituyen el periodonto.

El periodonto está constituido por la encía, el hueso alveolar, el ligamento periodontal y el cemento radicular. (Dentino et al., 2013) Su función principal consiste en la unión del diente al tejido óseo de los maxilares y mantener la integridad en la superficie de la mucosa masticatoria de la cavidad bucal. (Lindhe et al., 2009)

Actualmente, la enfermedad periodontal se considera un proceso de origen infeccioso que provoca una respuesta inflamatoria, que en determinadas circunstancias provoca la reabsorción en altura del hueso alveolar y la consiguiente pérdida del diente.

Todas las enfermedades adquieren trascendencia tanto por el daño que producen como por su prevalencia en la población general. Aunque la enfermedad periodontal no produce alteración vital de importancia, en un período mayor o menor de tiempo, produce la pérdida de la dentición, acompañado además de una pérdida del hueso alveolar que soporta los dientes. Esto conlleva inestabilidad de la prótesis y afectación de la masticación, produciendo una incapacidad.

La única solución en estos casos de inestabilidad protésica es la colocación de implantes, encareciendo y complicando el tratamiento. El paciente pierde la calidad de vida de manera notoria, sumado al hecho de que usualmente esta enfermedad afecte a pacientes de edad avanzada. (Bullón, 2004)

En cuanto a su prevalencia, tanto la inflamación gingival como las enfermedades periodontales se producen a nivel mundial y aparecen prácticamente en todas las poblaciones que se han sido estudiadas hasta la fecha. (Dentino et al., 2013)

La epidemiología demuestra que es bastante frecuente, pero además la prevalencia y la gravedad de la enfermedad pueden estar subestimadas, ya que los

dientes perdidos como secuela de la enfermedad no se registran en los estudios epidemiológicos.

Se han realizado trabajos para estudiar las causas de la pérdida de la dentición y los resultados indican que en los grupos de más edad, tanto la enfermedad periodontal como la caries adquieren igual responsabilidad. En general se estima que la periodontitis causa el 30-35% de todas las extracciones dentales. (Lindhe et al., 2009)

El esquema más aceptado con respecto a su patogenia es el publicado por Page y Kornman. La periodontitis está iniciada y mantenida por un pequeño grupo de bacterias predominantemente gram negativas, anaerobias o microaereófilas, que colonizan el surco gingival. Pero se sabe que su participación es insuficiente para provocar la enfermedad, existen otros factores involucrados. Las bacterias provocan la respuesta inflamatoria que a veces protege, pero en otras ocasiones resulta dañina para el propio organismo.

Aparecen células inflamatorias como polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos, y mediadores de la inflamación como citoquinas, prostaglandinas y metaloproteinasas, y se producen anticuerpos ante los antígenos bacterianos que intentan controlar el proceso.

Estos dos procesos, la infección y la inflamación, están influidos por distintos factores de riesgo. Un grupo que podemos considerar adquiridos y son el tabaco, el estrés y enfermedades como la diabetes; y otro grupo de tipo genético, que modifican y alteran la respuesta. Estos grupos producen una serie de fenómenos destructivos en el tejido conectivo y el hueso, que provocan los signos clínicos de iniciación y progreso de la enfermedad. (Bullón, 2004)

Por ello, las enfermedades sistémicas pueden afectar los sistemas de defensa del huésped y por tanto, actuar como factores de riesgo tanto de gingivitis como periodontitis. Se conoce una asociación positiva entre la diabetes mellitus y el riesgo de enfermedades periodontales inflamatorias. Los diabéticos poseen mayor riesgo de sufrir enfermedad periodontal que la población general. Además se ha encontrado una asociación entre enfermedad periodontal avanzada y una disminución del número o actividad de los neutrófilos, como ocurre en la neutropenia y en el

síndrome de Chédiak-Higashi, el síndrome de Down y el síndrome de Papillon-Lefèvre. (Kinane, 2002) El objetivo de este estudio es revisar la literatura sobre el síndrome de Papillon-Lefèvre e incidir en su tratamiento.

II. MATERIAL Y MÉTODO

El objetivo de esta revisión consiste en un análisis del conocimiento actual sobre el síndrome de Papillon-Lefèvre, a partir de datos obtenidos en los últimos años de la literatura médica y odontológica, e incidir en sus modalidades de tratamiento.

Se ha utilizado la base de datos PubMed empleando las siguientes palabras claves: “Papillon-Lefèvre”, “palmoplantar keratosis”, “periodontitis”.

Los descriptores se relacionaron entre sí del siguiente modo: periodont* AND "palmoplantar hyperkeratosis" OR "Papillon-Lefèvre". Se obtuvieron 450 artículos, por lo que se limitó la búsqueda a estudios en humanos, lengua inglesa y con un rango de fecha entre enero de 2000 a diciembre de 2012. La búsqueda quedó reducida a 162 artículos, se realizó una lectura rápida de los resúmenes pero principalmente para la inclusión en el trabajo se siguió la siguiente metodología.

A través de la biblioteca de la Universidad de Sevilla se tuvo acceso a JCR Science 2011 (1^o y 2^o cuartil) de todas las materias. Se revisaron los índices JCR de odontología, dermatología, pediatría, e inmunología. Se seleccionaron los artículos de revistas que formaban parte de este índice JCR. También se buscó el título de otras revistas que no pertenecían a estas materias revisadas, pero con artículos que eran de interés para el estudio. Así la búsqueda quedó reducida a 43 artículos, comprendidos entre 2000 y 2012. Se ha ido consultando la base de datos en 2013 y finalmente se han referenciado 21 artículos que corresponden a las fechas entre 2008 y 2013, y 2 artículos de 1993 y 2003.

Se accedió a la base de datos de la Biblioteca Cochrane Plus, pero no mostró resultados en la búsqueda. Se revisó la 5^a edición de “Periodontología Clínica e implantología Odontológica”, (Lindhe et al., 2009) y se realizó una búsqueda en la revista “Periodontology 2000”, donde se seleccionó una revisión de 1994, sobre Papillon-Lefèvre.

Se consultó en la base de datos de Google Académico, se seleccionaron 5 documentos, y se accedió a la base de datos OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) haciendo una referencia de la misma. Finalmente se han incorporado 31 referencias totales.

III. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El síndrome de Papillon-Lefèvre (SPL) fue descrito por primera vez en la literatura en 1924. Dos médicos franceses, Papillon y Lefèvre, presentaron un caso de dos hermanos (siendo los padres primos entre sí) con una característica hiperqueratosis palmoplantar difusa transgradiente, asociada con la pérdida prematura de la dentición temporal y permanente. (Hart y Shapira, 1994)

Ambos autores describieron el síndrome como una forma de “Mal de Meleda”. (Korkmaz et al., 2010) El mal de meleda había sido descrito en 1898, como un trastorno con características de hiperqueratosis palmoplantar, que estaba presente en cinco familias provenientes de la isla Meleda (actualmente perteneciente a Croacia). (Marla, 2006) Hasta 1956 no clasificaron el síndrome de Papillon-Lefèvre como una entidad separada de él, esta separación la hicieron Dekker y Jansen. (Korkmaz et al., 2010)

Como se había observado que el síndrome mostraba una agregación familiar, se sugirió una base genética para su etiología. Dekker y Jansen le atribuyeron una transmisión autosómica recesiva. Posteriormente, Gorlin et al. observaron 3 rasgos principales para apoyar los hallazgos de los autores anteriores. Estos rasgos fueron que los padres no estaban afectados, que se habían observado hermanos afectados con patología similar y que el ratio observado de consanguinidad parental es mayor al observado en la población general.

En dos hermanos afectados por SPL, un estudio citogenético reveló cariotipos normales, por lo que se sugirió que la mutación genética responsable de SPL no era probable que involucrara una larga aberración o readaptación de ADN cromosómico. (Hart y Shapira, 1994)

Pero debido a su aparición infrecuente, ha habido menor progresión sobre el conocimiento del síndrome. Por ello, a lo largo de los años se han realizado diversas revisiones de la literatura incorporando los nuevos hallazgos que se han ido descubriendo sobre esta entidad. Destacan 3 revisiones realizadas en 1964, 1979 y en 1994. (Hart y Shapira, 1994)

En 1979, Haneke utilizó los siguientes criterios para la clasificación de un caso como SPL: la presencia de hiperqueratosis palmoplantar, la pérdida de los dientes temporales y permanentes, y una herencia autosómica recesiva. (Ullbro y Twetman, 2007)

En 1993, Bullón et al. realizaron un estudio cromosómico en estos pacientes, para detectar si había anomalías cromosómicas asociadas, como en otras enfermedades hereditarias de transmisión mendeliana. Lo realizaron a dos hermanas afectadas por SPL y los estudios revelaron cariotipos normales, por lo que dedujeron, que al menos en el caso de la familia estudiada, esta alteración no se refleja en la estructura cromosómica.

En la revisión de Hart et al, en 1994, aún se carecía de marcadores patognomónicos para realizar un diagnóstico definitivo del síndrome. Por tanto, no se conocía realmente si todos los casos informados correspondían al síndrome o representaban un diverso grupo etiológico de condiciones con unas características clínicas similares. (Hart y Shapira, 1994)

Fue en 1997 cuando se localizó por mapero el locus SPL, en el cromosoma humano 11q14 (el brazo largo del cromosoma 11). (Dhanrajani, 2009) Y en 1999, dos grupos de investigación distintos, Hart et al. y Tomes et al, atribuyeron este síndrome a mutaciones del gen de la catepsina C. (Farkas et al., 2013)

IV. DEFINICIÓN

El síndrome de Papillon-Lefèvre (SPL OMIM no 245000) (Nakajima et al., 2008; Jouary et al., 2008), tal como se conoce hoy, consiste en un trastorno hereditario, de carácter autosómico recesivo, con hiperqueratosis palmoplantar difusa y una periodontitis devastadora de rápida progresión. Esta periodontitis afecta tanto a la dentición primaria como a la permanente. (Dhanrajani, 2009)

Conocemos por hiperqueratosis el engrosamiento de la capa córnea (última capa) de la epidermis. (Hart y Shapira, 1994)

Las queratodermias palmoplantares constituyen un grupo heterogéneo de trastornos en la queratinización, caracterizados por hiperqueratosis y eritema en las palmas de las manos y plantas de los pies. Se dividen en cuatro grupos, como son las difusas, las focales, las puntuales y las displasias palmoplantares ectodérmicas.

El síndrome de Papillon-Lefèvre se incluye dentro de las displasias ectodérmicas palmoplantares. Este síndrome junto con el síndrome de Haim-Munk son los únicos que además se asocian con periodontitis severa. (Dalgic et al., 2011a)

V. EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Papillon-Lefèvre se considera muy raro, debido a su baja prevalencia. Su frecuencia estimada es de 1-4 personas por millón (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a) y sus síntomas se presentan durante los primeros años de vida. (Noack et al., 2008)

En la actualidad se han informado más de 300 casos en todo el mundo. (Dhanrajani, 2009) La existencia de consanguinidad entre los padres se ha observado en aproximadamente un tercio de los casos descritos. (Korkmaz et al., 2010) La incidencia en Arabia Saudí resulta ser mayor comparada con otras partes del mundo, y esto puede atribuirse a una mayor frecuencia de matrimonios consanguíneos. Ambos sexos son igualmente afectados (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a) y no existe predilección racial. (Dhanrajani, 2009)

Debido a su carácter hereditario puede darse entre hermanos. (Nickles et al., 2008) Los portadores (heterocigotos) no expresan los rasgos clínicos asociados con SPL, pero si dos posibles portadores tienen descendencia, habrá un 25% de probabilidad de que el descendiente sufra SPL. Normalmente, los padres que ya tienen un niño afectado con SPL solicitan consejo genético y deben de ser avisados de este porcentaje de probabilidad. (Hart y Shapira, 1994)

La esperanza de vida en ellos se sitúa en un rango normal, (Ahmadian et al., 2011) aunque la calidad de vida se encuentra afectada.

VI. ETIOPATOGENIA

Hoy día la etiología exacta y patogénesis es desconocida, pero el trabajo intensivo durante la década pasada ha revelado importantes factores en el desarrollo de este desorden. En los últimos años, se han sugerido varios factores responsables del inicio y progresión del SPL. (Dhanrajani, 2009)

Genética y alteración inmunológica

Este síndrome se ha atribuido a mutaciones del gen de la catepsina C. (Farkas et al., 2013) Se asocia con condiciones del SPL la pérdida de función de la catepsina C, debido a mutaciones del gen que la codifica. (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a) Este descubrimiento podría ciertamente conducir a la mayor comprensión de los signos y síntomas asociados con SPL. (Dalgic et al., 2011a)

Pero independientemente, mutaciones en este gen también se han identificado en dos condiciones estrechamente relacionadas, como son el síndrome Haim-Munk (OMIM 245010) y una forma aislada de periodontitis agresiva prepuberal (PAP)(OMIM 170650). (Kosem et al., 2012)

Esta última resulta una forma rara de periodontitis agresiva que afecta a la dentición temporal y puede extenderse a la permanente, dando lugar a la pérdida prematura de los dientes en niños y adultos jóvenes. En la mayoría de los casos, PAP se considera como una manifestación de ciertas enfermedades sistémicas, mientras que en raras ocasiones es un hallazgo aislado en pacientes aparentemente sanos. Sin embargo, es probable que la mayoría de estos niños tengan una enfermedad sistémica desconocida que aumente su susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

La existencia de mutaciones de la catepsina C (CTSC) en estos pacientes apoya la hipótesis de que un subgrupo de PAP pueda ser una variante fenotípica del SPL. (Noack et al., 2008b)

La catepsina C (CTSC), también conocida como dipeptidil aminopeptidasa I, es una cisteína proteinasa lisosomal (enzima proteolítica) (Jouary et al., 2008) del tipo

papaína. Su función consiste en la eliminación de los dipéptidos del extremo amino terminal de sus sustratos. Se compone químicamente de 4 unidades idénticas. Cada unidad a su vez está compuesta de 3 cadenas diferentes de polipéptidos: la cadena pesada, la cadena ligera y el dominio de exclusión. El dominio de exclusión se une de forma no covalente a las cadenas pesada y ligera, formando una estructura heterotrimérica. (Kurban et al., 2009) Las cadenas ligeras y pesadas contienen el sitio catalítico de la enzima, mientras que el dominio de exclusión está compuesto por el fragmento N-terminal, crucial para la unión y selectividad al sustrato. (Kosem et al., 2012)

El gen de la catepsina C se expresa en las regiones epiteliales comúnmente afectadas con SPL, como las palmas de las manos, plantas de los pies, rodillas y encía oral queratinizada. (Kurban et al., 2009; Kosem et al., 2012)

También se expresa en pulmones, riñones (Nakajima et al., 2008) y aparece en niveles elevados en varias células inmunes, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, macrófagos alveolares y sus precursores, (Dalgic et al., 2011a) células natural killer, linfocitos T y otras células como los fibroblastos y los osteoclastos. (Kurban et al., 2009; Albandar et al., 2012)

Esta proteína codificada por el gen CTSC es importante para la degradación proteica intracelular (Kosem et al., 2012) y parece ser el coordinador central de la activación de muchas serinas proteinasas en las células inmunes/ inflamatorias, incluyendo las serinas proteasas de los neutrófilos (NPS), como son la catepsina G (CTSG), elastasa y proteinasa 3. (Kurban et al., 2009) Estas proteasas pueden jugar un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune innata contra las bacterias invasoras. (Kosem et al., 2012; Sadik et al., 2012) Por lo que su inactivación puede tener múltiples efectos, que finalmente resulten en desregulación de la respuesta inmune del huésped a las infecciones microbianas. (Kurban et al., 2009)

También las células natural killer tienen actividad citotóxica reducida asociado a un defecto en el procesamiento de la granzima B. (Kosem et al., 2012)

Se ha propuesto la teoría de que sea la pérdida de función de la CTSC y subsecuentemente la inactivación de las serinas proteasas de neutrófilos, la que cause desregulación de la respuesta localizada de los leucocitos polimorfonucleares

en los tejidos periodontales inflamados, conduciendo a una severa destrucción de estos tejidos (vista en el SPL). (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a)

Por lo que la enfermedad periodontal y el aumento de la susceptibilidad a las infecciones se ha atribuido a alteraciones en los neutrófilos y a las funciones alteradas de células T y células B. (Dalgic et al., 2011a) Otros estudios están considerando una alteración de la citotoxicidad de las células NK asociada a la periodontitis en el SPL. (Sadik et al., 2012)

Pero se sabe que afortunadamente sólo un bajo porcentaje de pacientes con SPL padece graves infecciones sistémicas recurrentes. Esto se puede atribuir a la normal actividad microbicida que poseen los neutrófilos de la mayoría de los pacientes con SPL contra *E. coli* y *S. aureus*. En cambio, poseen menor eficiencia de degradación de la leucotoxina producida por *A. actinomycetemcomitans*. (Korkmaz et al., 2010)

En la piel, del mismo modo, las mutaciones en CTSC podrían afectar el proceso de diferenciación epitelial y dar lugar a la hiperqueratosis. (Kurban et al., 2009)

Pero a pesar del creciente conocimiento de los posibles mecanismos por el que la falta de CTSC funcional podría estar asociado con la patogénesis dérmica y periodontal, aún no está claro su verdadero papel. (Kosem et al., 2012)

Hasta la fecha, aproximadamente en todo el mundo se han informado unas 60 mutaciones diferentes en el gen de la catepsina C (CTSC) causante del SPL. (Noack et al., 2008a; Farkas et al., 2013) En la mayoría de los pacientes con SPL, las mutaciones estaban presentes en una forma homocigota y fueron consecuencia de la consanguinidad en la familia. (Farkas et al., 2013) Las mutaciones bialélicas en el gen CTSC que causan el SPL resultan en una pérdida casi total de la función de la enzima. (Noack et al., 2008b)

Los investigadores han propuesto la necesidad de una actividad mínima de la catepsina C (13%) para prevenir los rasgos clínicos del SPL. (Lindhe et al., 2009) En el caso de PAP, las mutaciones CTSC no son los responsables de todos los casos. (Noack et al., 2008b)

Las mutaciones con pérdida de sentido (mutación puntual donde el cambio de una base produce un codón que codifica otro aminoácido) y mutaciones sin sentido (mutación puntual donde el cambio de base conduce a un codón de terminación) son

las más frecuentes, pero también se han registrado pequeñas deleciones (pérdida de un pequeño fragmento de ADN), inserciones (introducción de nucleótidos adicionales) y mutaciones del sitio de corte y empalme (mutaciones de corrimiento del marco de lectura por interferir con el splicing del ARNm). (Jouary et al., 2008) Aunque recientemente, Kosem et al. (2012) han informado de una mutación distinta a las anteriores, afectando a la región reguladora de CTSC.

Aunque la causa exacta de la enfermedad periodontal en el SPL no se ha dilucidado, se ha atribuido a un defecto en la fagocitosis de los neutrófilos, resultando en una disminuida fagocitosis y quimiotaxis.

Los neutrófilos polimorfonucleares humanos (PMNs) desempeñan un papel esencial en la defensa inmune innata contra los patógenos invasores y se encuentran entre los mediadores primarios de la respuesta inflamatoria. (Korkmaz et al., 2010) El mecanismo por el cual los PMNs neutralizan los microorganismos patógenos implica distintos pasos como son: la adhesión al endotelio capilar en la región inflamada, la migración transendotelial, la quimiotaxis, la fagocitosis, y la muerte bacteriana por mecanismos oxidativos y no oxidativos. (Farkas et al., 2013)

Bullon et al. (1993) analizaron la función de los PMNs en dos hermanas afectadas con SPL y en un hermano que solo mostraba manifestaciones dermatológicas. Hicieron un seguimiento de la quimiotaxis, la fagocitosis de *Staphylococcus aureus* opsonizados, y la producción de radicales superóxido por los PMNs, y resultó significativamente afectado en ambas hermanas antes del tratamiento periodontal. Los PMNs tenían una actividad quimiotáctica y fagocitaria deteriorada, así como reducción en la producción de radicales superóxido.

En las dos pacientes afectadas, la enfermedad fue incapaz de controlarse mediante el tratamiento periodontal mecánico y los antibióticos, por lo que tras el tratamiento, las lesiones periodontales siguieron progresando, pero las funciones evaluadas de los PMNs resultaron ahora normales. El hermano que estaba afectado dermatológicamente pero no mostraba manifestaciones orales, no mostró ningún defecto significativo en la actividad fagocítica y la producción de radicales

superóxido. Demostraron entonces que la reducción de la quimiotaxis y fagocitosis mejoró con el tratamiento periodontal, aunque la clínica fuera a peor.

Otro estudio de casi la misma fecha registró que los PMNs de pacientes que padecen periodontitis rápidamente progresiva mostraban una mayor producción de superóxido. Sugerían que los PMNs se activaban funcionalmente y producían altos niveles de radicales de oxígeno, los cuales podían desempeñar un papel en la patogénesis de esta periodontitis rápidamente progresiva. Las discrepancias observadas entre estos resultados con los observados por Bullon et al. podrían evidenciar los diferentes mecanismos patogénicos implicados en pacientes con periodontitis rápidamente progresiva y los pacientes con SPL. (Bullon et al., 1993)

Cada vez resulta más evidente que las especies reactivas del oxígeno pueden desempeñar un papel en la desregulación de una variedad de sistemas fisiológicos, donde su deterioro puede llevar a un estado de enfermedad (artritis reumatoide, aterosclerosis, etc). Por otro lado, es sabido que la fase destructiva de la enfermedad periodontal es un fenómeno multifactorial caracterizado por la presencia de una variedad de especies moleculares, entre los que destacan los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno (ROS). ROS son esenciales en numerosas vías metabólicas, pero su excesiva producción puede dar lugar al daño celular. (Battino et al., 2003)

Battino et al. (2003) llevaron a cabo un estudio plasmático en pacientes de una misma familia, afectados con diferentes grados de severidad en SPL y se cuestionaron si podrían presentar concentraciones plasmáticas alteradas de productos de oxidación, así como antioxidantes lipófilos, como la coenzima Q o la vitamina E (moléculas que poseen propiedades antioxidantes bien conocidos) y esto podría desempeñar un papel en los procesos de enfermedad periodontal. También estudiaron la capacidad antioxidante total en plasma de estos sujetos e hicieron una identificación completa de sus ácidos grasos plasmáticos. Los resultados indicaron un deterioro en la capacidad antioxidante, con niveles anormalmente altos de hidroperóxido y, en algunos casos, alteración de la CoQ y la vitamina E. Además se encontró una deficiencia de ácidos grasos esenciales en plasma.

Varios síndromes hiperqueratósicos también se han relacionado con niveles alterados de antioxidantes plasmáticos. Las características clínicas del SPL podrían estar relacionados o participan en la modificación del equilibrio crítico entre los niveles de producción de ROS endógeno y los niveles o actividad de los antioxidantes. (Battino et al., 2003)

En cuanto a las evaluaciones en los niveles de inmunoglobulinas (Ig), un estudio había mostrado niveles normales de Ig G, Ig A e Ig M en un paciente con SPL y en los miembros de la familia no afectados, sin evidencia de autoanticuerpos. En otro estudio se informó de un caso de niveles elevados de Ig G sérica en uno de dos hermanos con SPL, el otro y 3 miembros de la familia no afectados mostraban niveles normales. Por lo que en los últimos años 90, aunque no pudieron hacer una conclusión definitiva basada solo en estos dos casos estudiados, concluyeron que los niveles totales de Ig no parecen ser importantes en la patogénesis del SPL. (Hart y Shapira, 1994)

Pero recientemente, Wen et al. (2013) han presentado un artículo de una paciente diagnosticada con SPL, donde encontraron altos niveles de Ig E en suero. Examinaron a la paciente en 2008 por primera vez y debido a una inflamación dérmica recurrente, decidieron examinar los niveles de inmunoglobulina y el porcentaje de subconjuntos de linfocitos. Los índices se encontraron dentro de los límites normales, excepto el total de IgE en suero, que fue cinco veces mayor al esperado. Durante las revisiones, en 2010, un examen intraoral indicó que hubo una mejoría gingival de la paciente, pero se quejó de un mayor número de abscesos dérmicos. La investigación immune todavía mostraba un elevado nivel sérico de IgE.

Altos niveles de IgE sérica en estos pacientes no se habían descrito en estudios previos. Estos autores sugieren que los altos niveles pueden estar relacionados con la mutación en la CTSC y el sistema inmunológico.

En las células natural killer y los linfocitos T, CTSC está implicada en la activación de progranizas en enzimas proteolíticamente activas. Se ha informado de defectos en la función citotóxica en células T en ratones con deficiente actividad de Ctsc (catepsina C en ratones). Es posible que la disfunción de la inmunidad celular conduzca a la alteración de

los linfocitos T helper Th1 /Th2 y a la activación de Th2, que puede adicionalmente elevar la síntesis de Ig E, pero se requieren más estudios para verificar los mecanismos que puedan estar involucrados. En definitiva, estos autores han concluido que tanto dentistas como dermatólogos deben prestar más atención a un alto nivel sérico de IgE en estos pacientes.

Microbiología

Para explicar el componente periodontal en el SPL, las investigaciones previas han sugerido que los herpes virus junto con bacterias patógenas periodontales, incluyendo *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) y los subyacentes desórdenes en las defensas del huésped, participan en el desarrollo de la periodontitis.

Otros estudios se han apoyado en la existencia de numerosos factores de virulencia, como leucotoxinas, colagenasas, endotoxinas, toxinas epiteliales, y factores inhibidores de fibroblastos en estos pacientes, sugiriendo que el SPL es mediado bacteriológicamente y por tanto puede ser tratado con alguna mejoría con terapia antimicrobiana.

Por otro lado, otros autores han detectado que los queratinocitos humanos en cultivo normalmente secretan granzima B con actividad antimicrobiana, capaz de proteger contra los patógenos que invaden. Por lo que la activación de la granzima B puede dar protección contra la inflamación dérmica. La activación errónea de granzima B en individuos con SPL podría debilitar la respuesta epitelial hacia las infecciones bacterianas y contribuir a la propensión individual a desarrollar inflamación gingival.

También se han registrado títulos elevados de anticuerpos frente a Aa que han apoyado los hallazgos microbiológicos de estar involucrada esta bacteria en la periodontopatología con SPL. (Dhanrajani, 2009) Los últimos datos en los años 90 sugerían a *A. actinomycetemcomitans* como el patógeno principal en la mayoría de los casos. Sin embargo, también parecen existir casos de SPL sin Aa. (Hart y Shapira, 1994)

Como ya hemos comentado en varias ocasiones, realmente la patogénesis de la periodontitis en SPL es poco conocida, y poco se sabe acerca de las causas de pérdida severa del tejido periodontal y la progresión rápida de la enfermedad. Algunos estudios han investigado los perfiles microbiológicos de los pacientes con SPL, y la mayoría han utilizado técnicas de cultivo microbiológico para la identificación de bacterias. Varias especies bacterianas se han identificado en la placa subgingival de pacientes con SPL, incluyendo entre otras, especies como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Parvimonas micra*. (Albandar et al., 2012) Por ello, generalmente los patógenos anaerobios gram negativos son reconocidos como patógenos primarios en la etiología de la periodontitis en SPL. (Dalgic et al., 2011a)

En 2012, Albandar et al. realizaron un estudio microbiológico subgingival a partir de una muestra de trece pacientes con SPL, que provenían de siete familias sin parentesco familiar entre ellas. La frecuencia identificada de especies en el análisis fue de *Streptococcus*, *Gemella*, *Treponema* spp., *Campylobacter* spp., y *P. micra*. Además de estas especies, también aparecía *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *Eubacterium*, y *P. endodontalis*. Basado en el análisis HOMIM, se detectó en los pacientes con SPL una alta frecuencia de *A. actinomycetemcomitans*.

Hay una amplia evidencia en la literatura de la importancia de esta bacteria en la patogénesis de la periodontitis agresiva. A menudo se detectan en alta frecuencia en lesiones de pacientes con periodontitis agresivas. Estudios en modelo animal han demostrado que puede inducir a la destrucción severa de hueso alveolar en la periodontitis agresiva. Un estudio de cohorte prospectivo longitudinal determinó la existencia de una alta leucotoxina productora de clon de *A. actinomycetemcomitans* como factor etiológico importante en el inicio de la pérdida de inserción periodontal en niños y adolescentes. Los autores sugieren que es probable que esta cepa también se asocie con la pronunciada pérdida de tejido periodontal en algunos de los pacientes con SPL en este estudio.

Por otro lado compararon sus resultados con otros estudios microbiológicos previos. Primero lo compararon con un estudio que usó una metodología diagnóstica similar, en un análisis subgingival de pacientes con periodontitis

refractaria frente a individuos periodontalmente sanos o pacientes con periodontitis tratadas con éxito. Informaron de frecuencias significativamente mayores de patógenos putativos periodontales en pacientes con periodontitis refractaria. En particular, algunos de los patógenos periodontales identificados en altas frecuencias en la periodontitis refractaria fueron similares a las especies o cepas bacterianas detectadas en altas frecuencias en los pacientes con SPL en el estudio de estos autores.

Las bacterias que se encontraron en alto porcentaje en ambos estudios fueron *P. micra*, *Campylobacter*, *Eubacterium*, *T. forsythia*, *Porphyromonas spp.*, y *Treponema spp.*

También compararon sus resultados con un estudio previo que analizó la placa subgingival en pacientes positivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y en estos se detectó predominantemente los filotipos bacterianos de *Gemella*, *Dialister*, *Streptococcus*, y *Veillonella*. En el estudio de Albandar et al., los filotipos *Gemella*, *Streptococcus* y *Veillonella* se detectaron en altas frecuencias, mientras *Dialister* con menor. Estos hallazgos sugieren que las infecciones oportunistas también pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la periodontitis en pacientes con PLS.

Con todo lo anterior concluyen en la diversidad de la microbiota subgingival en el SPL. Además de los clásicos patógenos periodontales de la periodontitis crónica y agresiva, incluyendo *A. actinomycetemcomitans* y *T. forsythia*, otras especies bacterianas pueden estar involucradas en el desarrollo de la periodontitis en estos individuos. Además sugieren que infecciones oportunistas en un huésped inmunocomprometido (susceptible) también pueden conducir a la destrucción periodontal severa en estos pacientes.

Sadik et al. (2012) hipotetizaron sobre una mayor producción de citoquinas proinflamatorias por parte de los PMNs en pacientes con SPL, para compensar su reducida capacidad de neutralizar la leucotoxina y para eliminar *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. El objetivo del estudio fue evaluar el perfil de citoquinas en SPL a partir de cultivos sanguíneos de los pacientes, para evaluar la capacidad de los

leucocitos de producir citoquinas inflamatorias bajo condiciones de inmunoactivación.

Su teoría fue que las células sanguíneas de estos pacientes producen más citoquinas proinflamatorias para compensar su reducida capacidad para neutralizar la leucotoxina y para eliminar *A. actinomycetemcomitans*. Por ejemplo, la producción de más cantidad de IL-8 daría lugar a la atracción de más PMNs. Y como respuesta a la fagocitosis ineficaz, niveles aumentados de IL-1 β e IL-6 podrían acelerar la resorción ósea.

Sin embargo, no se pudo observar un aumento estadísticamente significativo para compensar esto. Ellos exponen las limitaciones del estudio que han podido llevar a estos resultados. Por un lado, una razón sería la pequeña muestra del estudio (8 pacientes), pero debido a la infrecuencia de la enfermedad, no se pudieron observar más casos. Otro problema es la alta heterogeneidad en la edad y el punto de vista étnico de los pacientes. Además el grupo de control no coincidía perfectamente con el grupo heterogéneo de SPL. Otro factor es que todos los pacientes SPL incluidos habían sido tratados con éxito antes o fueron desdentados en el momento de la recogida de sangre. Por tanto, el nivel de infección subgingival pudo haber sido demasiado bajo para causar mecanismos sistémicos compensatorios que puedan ser analizados en sangre venosa.

Por otro lado, el haber empleado LPS de *E. coli*, que puede no ser el estímulo bacteriano en el contexto clínico de la periodontitis en pacientes SPL, pudo influir. Sin embargo, los autores lo emplearon con el propósito de identificar graves anormalidades en la producción de citoquinas, ya que este LPS es un agente estándar bien caracterizado en relación con sus efectos sobre los leucocitos humanos.

VII. CLÍNICA

Como ya comentamos, los dos rasgos diagnósticos del SPL son la queratodermia palmoplantar y la periodontitis de inicio temprano, rápidamente progresiva. (Hart y Shapira, 1994)

Pero existe un aumento en el número de informes de casos atípicos del síndrome, donde se presenta queratosis aislada o periodontitis, por tanto es necesario el diagnóstico correcto de esta rara enfermedad. También se incluyen dentro de casos atípicos, queratosis con formas de aparición leve o tardía de periodontitis, así como periodontitis con leves hallazgos dermatológicos. (Noack et al., 2008)

Manifestaciones dermatológicas

Inicialmente, la primera lesión dérmica encontrada en el SPL es una hiperqueratosis en las palmas de las manos y plantas de los pies. El inicio de las lesiones cutáneas puede aparecer poco después del nacimiento, pero comúnmente aparece entre el primer y cuarto año de edad, (Hart y Shapira, 1994) coincidiendo con la erupción de los dientes decíduos. (Dhanrajani, 2009)

Las palmas y plantas al principio presentan un aspecto reseco, eritematoso y escamoso. (Hart y Shapira, 1994; Bindayel et al., 2008) La dermis afectada puede presentar textura apergaminada (con distribución difusa, similar al efecto de un guante) o presentarse como hiperqueratosis bien demarcada (involucrando las superficies palmares). La presentación más común es la forma bien demarcada.

Ocasionalmente, las placas hiperqueratósicas se extienden a los maléolos externos de los pies, las tuberosidades tibiales y al dorso o dedos de las manos y pies.

Las plantas de los pies usualmente se afectan más que las manos, (Hart y Shapira, 1994) y las lesiones se pueden extender al tendón de Aquiles. (Hart y Shapira, 1994; Dhanrajani, 2009) El adelgazamiento y agrietamiento de la piel plantar puede ser tan severo que dificulte la deambulaci3n. (Hart y Shapira, 1994)

Las placas hiperqueratósicas se han localizado a menudo en otras áreas, incluyendo mejillas, párpados, comisuras labiales, piernas, muslos, rodillas y codos. (Hart y Shapira, 1994; Bindayel et al., 2008) Incluso ha habido casos de eczema y eritema facial. (Hart y Shapira, 1994) En los codos, rodillas y más rara vez en el tronco (sobre todo en pacientes de más edad) pueden aparecer placas bien demarcadas de aspecto psoriasiforme. (Dalgic et al., 2011a)

La coloración de las lesiones cutáneas puede variar desde placas rojas, blancas, amarillas, hasta marrones. (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a) Además, puede haber una hiperhidrosis asociada en palmas y plantas, generando un olor fétido. (Dalgic et al., 2011a)

El grado de hiperqueratosis varía significativamente entre pacientes, (Hart y Shapira, 1994; Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a) incluso en la misma familia, y se ha informado de una variación estacional en la severidad de los síntomas. (Hart y Shapira, 1994) En invierno puede empeorar, con fisuras dolorosas y esta piel defectuosa puede sobreinfectarse, (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a) resultando en la formación de abscesos. (Dhanrajani, 2009) También se ha informado de mayor severidad de los brotes cutáneos durante episodios febriles.

En algunos niños la queratosis palmoplantar aparece simultáneamente con la implicación periodontal de la dentición primaria y mejora cuando los dientes periodontalmente implicados se han perdido. La recurrencia de lesiones hiperqueratósicas también se ha observado que coincide con la implicación periodontal de la dentición permanente. De hecho varios informes han sugerido que el grado de hiperqueratosis es mayor en el periodo de implicación periodontal más severa. (Hart y Shapira, 1994) Pero más recientemente, otros autores estudiaron 47 pacientes con SPL y no encontraron ninguna correlación significativa entre la gravedad de las lesiones de la piel y el nivel de infección periodontal. (Bindayel et al., 2008)

Existen informes de mejoras en las lesiones dérmicas con la edad, pero algún grado de hiperqueratosis palmoplantar parece volver a aparecer a lo largo de la vida. (Hart y Shapira, 1994)

En microscopía óptica, el examen histológico de las lesiones dérmicas en el SPL muestra leve hiperqueratosis, hiperparaqueratosis focal, hipergranulosis, leve acantosis e irregular elongación y amplias crestas epiteliales en la epidermis. En la dermis superior, un leve infiltrado inflamatorio crónico celular y compuesto mayoritariamente por células mononucleares puede ser evidente, similar al visto en la dermatitis crónica. El índice mitótico de células epiteliales epidérmicas cutáneas parece ser normal.

En microscopía electrónica, la unión dermoepidérmica, células basales y melanocitos son normales. Las células granulares de la epidermis interfolicular contienen numerosas vacuolas lipídicas y frecuentemente un número reducido de tonofilamentos, con anormales gránulos de queratohialina, rectangulares o globulares. (Hart y Shapira, 1994)

Manifestaciones orales

La segunda característica importante del síndrome es la periodontitis severa, que aparece generalmente casi simultánea al inicio de las lesiones palmoplantares, y afecta a ambas denticiones. (Dalgic et al., 2011a) A pesar de ello, existen algunos casos descritos en la literatura donde no se afecta la dentición temporal y si la definitiva. (Bullón et al., 1993)

Antes de la erupción, la encía y las mucosas orales son saludables. (Hart y Shapira, 1994; Dhanrajani, 2009) Por lo general, el desarrollo y la erupción de los dientes temporales acontece con normalidad, (Hart y Shapira, 1994; Dalgic et al., 2011a) a la edad y secuencia esperada. Aunque normalmente tienen forma y estructura normal, (Dhanrajani, 2009) se ha informado en un par de casos de microdoncia, reabsorción radicular y formación radicular incompleta. (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a)

Cuando la dentición temporal erupciona, aparece una inflamación gingival. (Dalgic et al., 2011a) La encía se inflama, aumenta de volumen y es sangrante.

Esto generalmente es seguido por una rápida destrucción del periodonto, con amplia reabsorción ósea. (Hart y Shapira, 1994; Dhanrajani, 2009) La destrucción del

periodonto suele ocurrir en el orden general de la erupción dental. (Hart y Shapira, 1994)

Aparecen bolsas periodontales profundas con un exudado purulento en respuesta incluso a una presión leve (Dhanrajani, 2009) y la masticación es muy dolorosa y dificultosa debido a la hipermovilidad dental, los múltiples abscesos y la impactación alimenticia. Por todo lo anterior, los depósitos de placa suelen estar presentes, acompañado de halitosis. (Hart y Shapira, 1994) Incluso se han observado casos de linfadenopatías regionales. (Dhanrajani, 2009)

Las bolsas periodontales patológicas preceden la exfoliación dental. Típicamente los niños afectados han perdido prematuramente sus dientes temporales a la edad de 4 años. (Hart y Shapira, 1994) Esta pérdida puede ser debida a la exfoliación natural o por extracción profesional, y los niños están completamente edéntulos. (Dhanrajani, 2009) En esta situación, la encía retorna a un estado saludable. (Hart y Shapira, 1994; Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a)

Generalmente la inflamación gingival severa es un hallazgo común, y solo en un bajo porcentaje de casos la pérdida dental no se acompaña de severa inflamación gingival. (Hart y Shapira, 1994)

Cuando ocurre la erupción permanente, de nuevo se repite el agresivo proceso inflamatorio, (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a) y por lo general, a la edad de 14-15 años, (Dalgic et al., 2011a) la dentición se ha perdido. (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a) Las raíces de los dientes permanentes afectados periodontalmente no muestran significativos signos de reabsorción durante el tiempo de exfoliación. (Hart y Shapira, 1994)

El paciente es edéntulo a edad temprana. (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a) Sin embargo, los terceros molares a menudo se conservan. La destrucción alveolar es tan severa que la reabsorción de hueso alveolar deja una gran atrofia alveolar. (Hart y Shapira, 1994) Un examen radiográfico de los casos avanzados revela la severa pérdida ósea alveolar, (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a) y los dientes aparecen en la radiografía con un aspecto “flotante en el aire”. (Dhanrajani, 2009)

Los rasgos patognomónicos dentales en el SPL corresponden a pérdida, hipermovilidad, aflojamiento, migración y exfoliación dental sin signos de reabsorción radicular. (Dhanrajani, 2009; Ahmadian et al., 2011)

Una displasia del cemento radicular en el SPL fue descrita por Page y Baab, sugiriendo la posibilidad de un depósito o mantenimiento anormal del cemento radicular, similar al observado en casos menos severos de hipofosfatasa. Sin embargo, en este estudio las raíces no mostraron ninguna alteración estructural que pudieran influir en la severidad de las lesiones periodontales. (Dhanrajani, 2009)

En microscopía óptica, la periodontitis del síndrome muestra una severa infiltración inflamatoria del tejido conectivo subepitelial, dejando solo no numerosas fibras de colágeno. La densa infiltración consiste principalmente en células plasmáticas dominando toda la encía en ciertas áreas. (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a)

En microscopía electrónica, también revela alteraciones degenerativas de las células plasmáticas. (Dhanrajani, 2009)

Un examen histológico de dientes extraídos a partir de 2 personas afectadas, mostró áreas de reabsorción radicular de distintas profundidades y extensiones, signos de reparación espontánea, y zonas con cemento de aspecto saludable. (Bindayel et al., 2008)

Si se consideran los hallazgos radiográficos dentales, se debe realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de Haim-Munk y el síndrome de Chediak-Higashi. En estos, en contraste con el SPL, los dientes no erupcionados tienden a desarrollarse con normalidad en sus criptas óseas, aunque en algunos casos adquieren una posición anormal y tienen incompleta formación radicular. (Dhanrajani, 2009)

Otras manifestaciones

Otros hallazgos encontrados en pacientes con SPL incluyen calcificaciones intracraneales, retardo del desarrollo somático (Hart y Shapira, 1994) o mental, (Noack et al., 2008) hiperqueratosis folicular, onicogrifosis (Hart y Shapira, 1994) e hiperhidrosis. (Noack et al., 2008)

Se ha observado una susceptibilidad aumentada a la infección piógena en aproximadamente un 20% de los pacientes. Esta mayor susceptibilidad también se ha visto en el síndrome de Haim-Munk. (Hart y Shapira, 1994)

En el SPL, la mayoría de los pacientes muestran una predisposición a las infecciones cutáneas leves tales como furunculosis o piodermas. (Noack et al., 2008; Sadik et al., 2012) Y también pueden tener incrementada susceptibilidad a infecciones hepáticas, pulmonares, renales, (Dhanrajani, 2009) o presentar bronquitis espástica, queratoconjuntivitis flictenular, amigdalitis, eczema exudativo,... (Hart y Shapira, 1994)

No es frecuente, pero se han visto casos de graves infecciones como abscesos hepáticos o neumonía. (Noack et al., 2008; Sadik et al., 2012) Este riesgo de absceso hepático piógeno debe tenerse en mente en pacientes con SPL que tengan fiebre de origen desconocida. El primer informe de absceso hepático en pacientes SPL fue publicado en 1988. (Dalgic et al., 2011a)

En 2003 se presentó otro caso de absceso hepático. Las bacterias patógenas suelen llegar al hígado por vía hematógena. El agente etiológico más común es *Staphylococcus aureus*, y se presenta como un absceso solitario. (Dalgic et al., 2011a; Dalgic et al., 2011b) Pero si las bacterias se propagan de un órgano infectado adyacente, el absceso suele ser múltiple y polimicrobiano, con gram-negativos entéricos y anaerobios. (Dalgic et al., 2011b)

Aunque *Staphylococcus aureus* es el agente más común, recientemente se ha informado del primer caso en la literatura de absceso hepático en SPL causado por *Rhizopus oryzae* (patógeno oportunista, en el grupo Zygomycetes Mucormicosis). Se presentó un caso de un niño con SPL con abscesos hepáticos y peritonitis causado por este organismo patógeno. La frecuencia de mortalidad global en los adultos con infecciones por mucormicosis es del 50%. El pronóstico depende en gran medida del

diagnóstico temprano y las condiciones subyacentes. Aunque una combinación de anfotericina B y desbridamiento quirúrgico son vitales en el manejo de esta patología, el paciente fue tratado con anfotericina B sin necesidad quirúrgica. (Dalgic et al., 2011b)

Por otro lado, en contraste con otros tipos de queratosis palmoplantares, el desarrollo de neoplasia cutánea maligna dentro de las lesiones hiperqueratósicas de SPL es bastante raro. (Dalgic et al., 2011a; Nakajima et al., 2008) Pero recientemente, una alta incidencia de melanoma maligno se ha observado en pacientes japoneses con SPL. (Dalgic et al., 2011a; Kosem et al., 2012)

En 1979, Haneke no observaba ninguna asociación entre SPL y las neoplasias malignas, en 120 casos de pacientes que estudió. Anterior a 2008, sólo un caso de SPL asociado con melanoma maligno (MM) se publicó en una revista internacional, en una familia de origen judío. (Nakajima et al., 2008)

Pero Nakajima et al. (2008) informaron de un nuevo caso de melanoma maligno en una mujer de 51 años, con SPL, originado a partir de lesiones cutáneas hiperqueratósicas. También encontraron 2 informes japoneses previos de casos con esta asociación de SPL y MM en revistas y actas japonesas. Por tanto, el caso de Nakajima et al podría ser el cuarto caso de SPL acompañado de melanoma (3 de los 4 se dan en japoneses). Postulan que las lesiones hiperqueratósicas de pacientes japoneses con SPL predisponen al desarrollo de melanoma.

Hasta 2008, existían aproximadamente 40 casos de SPL entre los japoneses y al conocerse 4 casos de asociación SPL-MM, alrededor del 7,5% de los pacientes japoneses con SPL parecen desarrollar MM. Además estos mismos autores realizaron una revisión previa de la literatura y revelaron que en 18 casos de MM asociados a queratodermias palmoplantares hereditarias, 13 casos (el 76%) fueron de origen japonés, lo que sugiere una alta incidencia de MM en pacientes japoneses con hiperqueratosis palmoplantar hereditaria. Esta tendencia podría ser atribuible a la alta frecuencia de melanoma acral lentiginoso en japoneses, en contraste con una menor frecuencia de este subtipo de melanoma en los caucásicos.

El mecanismo patogénico de desarrollo de melanoma sobre las queratodermias palmoplantares queda por esclarecer. La presión mecánica junto a la interacción entre melanocitos y queratinocitos alterados en las lesiones hiperqueratósicas se cree que juega un papel importante. (Nakajima et al., 2008) Aunque también sugieren la hipótesis del defecto genético en estos pacientes, para contribuir al fenotipo maligno de progresión del tumor. El microambiente hiperqueratósico por sí mismo juega un papel importante en el desarrollo y / o progresión del melanoma. (Cook, 2009)

Por otra parte, Bindayel et al. (2008) han realizado un estudio sobre los hallazgos cefalométricos en pacientes con SPL. Su justificación para llevar a cabo este estudio se basa en los numerosos artículos en la literatura que describen las características cefalométricas de pacientes afectados con síndromes, como el síndrome de Down, el síndrome de Marfan, el síndrome de Pierre Robin,... En cambio no existe ningún informe publicado que describa los hallazgos cefalométricos o las características craneofaciales de los pacientes con SPL. De una muestra de 47 pacientes diagnosticados con SPL, incluyeron a los pacientes que al menos tuvieran un contacto oclusal entre un molar y su antagonista, y el contacto estuviera periodontalmente sano. La muestra quedó reducida a 8 pacientes, en edades comprendidas entre 12 y 19 años. Del estudio de estos pacientes concluyeron las siguientes características:

- Relación de clase III esquelética, principalmente debido a un maxilar superior hipoplásico y retrognático.
- Disminución de la altura facial inferior, debido principalmente a una inclinación posterior (en sentido horario) del maxilar superior.
- Retroclinación de los incisivos mandibulares como compensación por retrognatia maxilar.
- Retrusión del labio superior.

Los autores justifican que aunque el tamaño de la muestra era pequeño, los sujetos fueron recogidos de una muestra inicial de 47 pacientes con SPL, que mostraban clínicamente diferentes grados del patrón similar. Otras limitaciones de

la muestra fueron el amplio rango de edad y la presencia de hermanos entre ellos. Sin embargo, el patrón dentofacial de sus padres no reflejó la misma relación. Además, los resultados cefalométricos de estos hermanos resultaron homogéneos con el resto del grupo. Por lo que los autores animan a que su estudio pueda servir como una guía para estudios futuros. Será esencial una muestra mayor representativa y con familias autónomas, para poder confirmar los resultados, ya que estos hallazgos podrían tener un valor clínico para el diagnóstico.

VIII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales de SPL deben incluir todas las formas congénitas de hiperqueratosis palmoplantar. La asociación con periodontitis severa de inicio rápido es única del SPL y el síndrome de Haim-Munk. Históricamente, la distinción diagnóstica entre los síndromes de hiperqueratosis palmoplantar y el SPL ha sido la aparición de destrucción periodontal severa de inicio rápido. Pero esto actualmente ha cambiado por el mayor número de casos atípicos de SPL y síndrome de Haim-Munk. (Hart y Shapira, 1994)

Como formas congénitas de hiperqueratosis palmoplantar tenemos la hiperqueratosis palmoplantar (síndrome Unna-Thost), el síndrome Howel-Evans, la hiperqueratosis palmoplantar puntacta, el síndrome Vohwinkel, el mal de Meleda, el síndrome Gamborg-Nielsen y el síndrome de Haim-Munk.

La hiperqueratosis palmoplantar (síndrome Unna-Thost), es un síndrome hereditario de carácter dominante, que inicia en el primer año de vida. La hiperqueratosis presenta una apariencia difusa y uniforme. Raramente se asocia con ainhum (dactilosis espontánea).

El síndrome Howel-Evans, de carácter dominante, inicia entre los 5-15 años. La hiperqueratosis presenta una apariencia difusa. Se asocia con carcinoma esofágico en la mayoría de los casos.

La hiperqueratosis palmoplantar puntacta, es un síndrome hereditario de carácter dominante, que se inicia como segunda o tercera enfermedad. La hiperqueratosis presenta una apariencia puntacta a menudo en los pliegues, algunas veces muy dolorosa. También existen formas estriadas; la exposición de arsénico produce una fenocopia de esta enfermedad; puede tener hiperqueratosis gingival focal.

El síndrome Vohwinkel, de carácter dominante, inicia en la infancia. La hiperqueratosis presenta una apariencia difusa con patrón estrellado. Frecuente ainhum.

El mal de Meleda, síndrome hereditario de carácter recesivo, inicia en la infancia. La hiperqueratosis se presenta también en el dorso de los pies, codos, rodillas; muy fisuradas y fétidas.

El síndrome Gamborg-Nielsen, de carácter recesivo, inicia entre los 3 y 8 años. La hiperqueratosis se presenta como difusa, con un gran engrosamiento de la capa córnea; con distintiva demarcación entre la piel normal con una zona rojo-azulada.

Y el síndrome de Haim-Munk, de carácter recesivo, que también inicia en la infancia. La hiperqueratosis se presenta similar al síndrome de Papillon-Lefèvre. (Hart y Shapira, 1994) Como rasgos asociados presenta periodontitis de inicio rápido, aracnodactilia (una peculiar deformidad de las falanges terminales de las manos y pies), (Dalgic et al., 2011a) atrofia de uñas (Etoz et al., 2010) y formación de abscesos recurrentes. (Dalgic et al., 2011a)

El diagnóstico diferencial también incluye la hipofosfatasa. Si se consideran los hallazgos radiográficos dentales, se deberá realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de Haim-Munk y el síndrome de Chediak-Higashi. (Dhanrajani, 2009) Y destacar que el síndrome de Papillon-Lefèvre debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los niños que sufren de periodontitis agresiva severa. (Noack et al., 2008)

IX. TRATAMIENTO

Un enfoque multidisciplinar es importante para el cuidado de los pacientes con síndrome de Papillon-Lefèvre. (Dhanrajani, 2009; Dalgic et al., 2011a) Los esfuerzos tradicionales para tratar el SPL se han centrado en la reducción de las lesiones hiperqueratósicas o la interrupción de la destrucción periodontal. Típicamente, los dermatólogos han intentado reducir las lesiones dérmicas y los dentistas las periodontales. En general, antes de 1980, los tratamientos de las lesiones dérmicas y periodontales como manifestaciones asociadas al SPL eran inefectivos. (Hart y Shapira, 1994)

Battino et al. (2003) detectaron en su estudio, un deterioro en la capacidad antioxidante, además de una deficiencia de ácidos grasos esenciales en plasma. Plantean una terapia antioxidante específica, junto a un consumo apropiado de ácido graso esencial, como un enfoque prometedor para el tratamiento de aquellos pacientes con SPL con un desequilibrio en los productos de las concentraciones de oxidación/antioxidación y los ácidos grasos esenciales, teniendo también este enfoque un papel en la prevención parcial del estado patológico.

Tratamiento lesiones dérmicas

El tratamiento de los trastornos de la queratinización palmoplantar fue insatisfactorio durante décadas. El uso de lubricantes, agentes queratolíticos, esteroides y ácido salicílico tópico en distintas concentraciones y el glicol propileno con o sin oclusión, fue el pilar del tratamiento hasta el descubrimiento de los retinoides orales. El efecto terapéutico de estos primeros fue mínimo.

Los retinoides sintéticos son análogos de la vitamina A, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de numerosos trastornos de queratinización y fueron probados empíricamente en pacientes con SPL. Un efecto beneficioso se ha visto siguiendo la administración de varios retinoides sintéticos, como son el etretinato, isotretinoína y acitretina.

Etretinato es el ester etílico de acitretina, un retinoide aromático relacionado con el ácido retinoico y el retinal, y se ha observado que es efectivo en el tratamiento de algunos tipos de queratodermia palmoplantar, como el síndrome de Haim-Munk, la enfermedad Unna-Thost, el mal de Meleda, la queratodermia palmoplantar mutilante y la queratodermia palmoplantar progresiva. (Dhanrajani, 2009) Protocolos experimentales con el uso de etretinato resolvieron exitosamente las lesiones dérmicas de los pacientes con SPL. (Hart y Shapira, 1994) Pero desafortunadamente esta terapia no está exenta de complicaciones. Los efectos adversos colaterales pueden incluir sequedad labial, pruritis leve, caída transitoria del pelo, triglicéridos séricos y enzimas hepáticas elevadas, hipervitaminosis A, teratogenicidad y toxicidad hepática. También hay informes de cambios óseos en pacientes tratados con etretinato, aunque otros no lo hayan encontrado. Se ha informado el caso de un paciente con SPL que desarrolló abscesos hepáticos causados por bacterias piógenas y un absceso subfrénico después del comienzo de la terapia con etretinato, y otro incluso murió por infección incontrolada. El riesgo vital de la terapia con etretinato hace que sea cuestionable este enfoque de tratamiento.

Por otro lado, etretinato es almacenado en los tejidos adiposos y su eliminación es muy baja, con una vida media de 80 días. Debido a su potencial teratogénico y a su larga retención en el organismo, las pacientes no deben quedar embarazadas por al menos un año tras la administración del fármaco.

Acitretina es el ácido libre de etretinato y su principal metabolito. Estudios clínicos de la acitretina indican que es una terapia efectiva en los trastornos de la queratinización. Los resultados con acitretina generalmente han sido mejores que con etretinato. Su superioridad con respecto a etretinato se encuentra principalmente en su corto tiempo de eliminación por parte del organismo y en su baja tendencia a almacenarse. Este fármaco no se almacena en el tejido adiposo. Estudios farmacológicos han indicado que su vida media de eliminación en los humanos es de 2 días en comparación con los 80 días de etretinato. Debido a la teratogenicidad de los retinoides, Nazzaro et al. señalaron las ventajas de acitretina en las mujeres para poder quedarse embarazadas casi después de no continuar el tratamiento del fármaco. Acitretina aumenta las proteínas fijadoras del ácido

retinoico en los humanos y puede ejercer su efecto farmacológico interaccionando con la proteína natural fijadora del ácido retinoico.

Los efectos secundarios relacionados con el largo tiempo de tratamiento de acitretina incluyen hiperostosis y cambios esqueléticos severos. Sin embargo, no hay estudios longitudinales, y los conocimientos del mismo se van acumulando lentamente a través de informes de casos.

En 1988 se informó de un tratamiento exitoso dérmico y dental usando acitretina administrada de forma oral. Se trató a 4 hermanos con SPL entre edades de 2 a 11 años. El tratamiento fue continuado durante 16 meses, con revisiones clínicas mensuales. Tras 16 meses de tratamiento, no hubo lesiones dérmicas, y los dientes que erupcionaron durante el curso del tratamiento estuvieron libres de periodontitis. El único efecto colateral informado fue una queilitis moderada. La imagen por microscopía óptica posterior a los dos meses de tratamiento mostró una marcada reducción de la hiperqueratosis. La paraqueratosis desapareció completamente, y se pudo observar una continua capa granular. Ultraestructuralmente, el cambio más notable fue la marcada reducción en un número de vacuolas lipídicas que se habían observado antes del tratamiento en las capas córnea y granular. También se vio un incremento del número de tonofilamentos, y se formaron normales gránulos de queratohialina. (Hart y Shapira, 1994)

En 1991 se informó de la completa remisión de las lesiones dérmicas, tras 4 meses de tratamiento de acitretina, en 3 pacientes con SPL que no eran familiares entre sí. (Hart y Shapira, 1994)

Y recientemente, en 2005, se ha informado de un tratamiento exitoso de las lesiones dérmicas en el SPL usando 10 mg de acitretina por vía oral diariamente combinado con Trimetoprim –sulfametoxazol. (Dhanrajani, 2009)

Tratamiento lesiones periodontales

La terapia periodontal convencional de la periodontitis asociada con el síndrome de Papillon-Lefèvre ha fracasado generalmente, y antes de 1980, la pérdida dental se pensaba como una inevitable secuela del SPL. Por lo tanto, el tratamiento generalmente consistía en la rápida extracción dental para prevenir la pérdida de hueso alveolar vertical, seguido de la confección de la prótesis. Pero con el desarrollo de técnicas para la identificación periodontal de patógenos y la habilidad de monitorización de los pacientes antes y después de la terapia, los clínicos comenzaron a evaluar protocolos específicos para tratar el componente periodontal del SPL. (Hart y Shapira, 1994) A pesar de los avances, tanto el cuidado profiláctico como el tratamiento de la periodontitis en el SPL son usualmente difíciles. (Dalgic et al., 2011a)

Debido a que el SPL es una enfermedad hereditaria rara, toda la experiencia del tratamiento es sobre la base de informes y pequeñas series de casos. Por tanto, muchos y distintos regímenes de tratamientos se han descrito en el pasado para tratar la periodontitis. (Nickles et al., 2011)

Comenzar las intervenciones tan rápido como sea posible parece ser un factor importante en el tratamiento de la periodontitis en el SPL, ya que los mejores resultados del tratamiento han sido de casos en los que comenzó la interacción profesional rápida, de manera óptima en las primarias denticiones. Una estricta terapia de mantenimiento periodontal parece desempeñar un papel más importante incluso. (Nickles et al., 2011)

Por otro lado, el diagnóstico de este síndrome juega un papel importante en el mantenimiento de la rehabilitación oral del paciente en la etapa inicial. Sin embargo, estos pacientes son diagnosticados cuando todos los dientes permanentes se pierden. Por tanto, la rehabilitación protésica se hace muy importante para estos pacientes para establecer la función y la estética. (Senel et al., 2012)

La literatura se centra en el éxito de la terapia periodontal en el SPL relacionado con la eliminación de *A. actinomycetemcomitans*. Muchos autores piensan que si este patógeno periodontal es al menos suprimido por debajo de los límites de detección, la

terapia será exitosa. Si persiste *A. actinomycetemcomitans*, la periodontitis progresará. (Sadik et al., 2012) Debido a que *Aa* parece jugar un papel importante en la etiología de la periodontitis del SPL, el fracaso para eliminar este patógeno durante el tratamiento puede explicar el fracaso del tratamiento en casos anteriores. Por tanto, una implicación lógica es llevar a cabo un examen microbiológico en pacientes con periodontitis en SPL para probar la presencia de *Aa*. Dado que los padres a menudo son portadores de patógenos periodontales, también se debe recoger la placa subgingival de ellos.

La búsqueda de *Aa* durante la terapia de mantenimiento también parece ser importante en el tratamiento de los pacientes. Si *Aa* puede ser detectado, tanto la terapia mecánica sola como el tratamiento mecánico más un antibiótico no mejora previsiblemente las condiciones periodontales en el SPL.

Se sabe que *Aa* no puede ser predeciblemente eliminado de las bolsas periodontales por un único antibiótico (por ejemplo, minociclina o tetraciclina), pero la combinación de la terapia mecánica y la administración sistémica de amoxicilina y metronidazol ha sido exitosa.

Hay ciertas evidencias de que la tetraciclina y doxiciclina no es eficaz en la erradicación completa de *Aa*. Además, una global frecuencia aumentada de resistencia a la tetraciclina se ha reflejado en la literatura médica y dental, especialmente en países sin restricciones del uso de antimicrobianos, y se sugiere que fármacos bacteriostáticos pueden no ser adecuados para el tratamiento de infecciones por biofilm. Otro antibiótico sistémico utilizado en el tratamiento de la periodontitis en el SPL es la penicilina V. Sin embargo, no tiene un espectro de actividad eficaz contra *Aa*.

Pero a pesar del principal papel patogénico que le ha solido dar la literatura a este microorganismo, el perfil microbiológico oral en estos pacientes es diverso y no siempre es el patógeno principal, existen casos donde ni siquiera está presente. En el caso publicado por Bullon et al. realizaron un estudio microbiológico empleando un medio específico de cultivo para detectar tanto *Aa* como *Capnocytophaga* y no fueron detectados en las dos hermanas afectadas. Y a pesar de que no existía *Aa* en ninguna de ellas, la clínica general y la periodontitis empeoró. (Bullon et al., 1993).

- **Extracción de los dientes decíduos con un período de edentulismo.**

Un modo de tratamiento periodontal propuesto en el SPL consiste en la extracción de todos los dientes primarios para disminuir el riesgo de transferir patógenos periodontales de las zonas infectados, desde la dentición de temporal a la dentición permanente.

Algunos autores han obtenido buenos resultados tras la extracción de todos los dientes decíduos, con el objetivo de eliminar el reservorio de los organismos causantes. Los sucesores permanentes erupcionarán en un ambiente microbiológico inalterado. (Dhanrajani; Sadik et al., 2012)

En 2003, ha sido descrito un protocolo de tratamiento dentario distinto tanto para la dentición temporal como para la permanente.

Para la dentición temporal defienden instrucciones de higiene oral y profilaxis trimestral. Los dientes con enfermedad periodontal severa deben extraerse y todos los dientes deben ser extraídos, por lo menos 6 meses antes de la erupción del primer diente permanente. Durante las dos semanas después de las extracciones, deben administrarse antibióticos, siendo recomendada la siguiente posología: amoxicilina + ácido clavulánico 20 a 40 mg/Kg/día cada 8 horas.

Para la dentición permanente defienden instrucciones de higiene oral y profilaxis trimestral. Enjuagues orales 2 veces al día con gluconato de clorhexidina 0,2%. A los dientes con enfermedad periodontal moderada (pérdida ósea < 30% de la longitud radicular, y profundidad de bolsa < 5 mm) se les debe efectuar raspado y alisado radicular (RAR). Profilaxis una vez al mes y tratamiento antibiótico durante 4 semanas, siendo recomendada la siguiente posología: amoxicilina (20-50 mg/kg/día) + metronidazol (15-35 mg/kg/día) cada 8 horas.

En dientes con enfermedad periodontal avanzada (pérdida ósea > 30% de longitud radicular, profundidad de bolsa > 6 mm) se recomienda su extracción. (Dhanrajani, 2009)

- **Higiene oral, RAR, combinado con tratamiento antibiótico, extracción de dientes afectados periodontalmente y mantenimiento.**

La extracción de todos los dientes implicados periodontalmente provocando una fase desdentada, parece ser una estrategia fiable para eliminar los patógenos periodontales, particularmente Aa. Sin embargo, esto representa una medida sumamente drástica particularmente en los niños, resultando en consecuencias ortodóncicas potenciales (es decir, maloclusión, disgnatia y dientes desalineados), fisionómicas (disminución vertical de la oclusión), y psicológicas. Por otro lado, los dientes temporales pueden actuar como retención para las dentaduras parciales. (Nickles et al., 2011)

Se han informado tratamientos que no incluían extracciones a gran escala, con resultados exitosos, donde *A. actinomycetemcomitans* no había sido detectado antes del tratamiento o había sido eliminado por él. (Sadik et al., 2012)

Algunos informes más recientes de casos describen una respuesta positiva al tratamiento periodontal en pacientes con PLS. El tratamiento periodontal no quirúrgico en estos pacientes fue a menudo una combinación de la extracción de los dientes gravemente afectados, el uso de antibióticos sistémicos y los cuidados de mantenimiento. (Nickles et al., 2011)

En la literatura existen algunos informes de descripciones de casos, con un período de observación ≥ 3 años, donde el proceso de destrucción periodontal pudo ser detenido por el uso de un enfoque combinado de terapia. Algunos se basaron en la identificación microbiológica de Aa, otros no. Pero en cualquier caso, en todos los informes, los dientes temporales no pudieron, incluso parcialmente, ser retenidos, a excepción de un solo caso en 2011.

Nickles et al. (2011) informaron de los resultados clínicos y microbiológicos de dos hermanos con SPL y tinea capitis, tras 5 años de seguimiento. En 2005, estos dos hermanos comenzaron el tratamiento periodontal, a la edad de 3 y 5 años. Mostraron movilidad temprana de la dentición primaria, un aumento marcado en la profundidad de sondaje y niveles subgingivales de Aa. El tratamiento inicial consistió en RAR basado en el concepto de una desinfección total de la boca, extracción de los dientes temporales periodontales de mal pronóstico, y antibióticos sistémicos. La

reevaluación de los parámetros clínicos reveló una mejoría dramática. Tras eso, los pacientes fueron incluidos en un programa de mantenimiento riguroso. Monitorización microbiológica fue realizada 1 y 5 años después del tratamiento. Cinco años después del tratamiento inicial, la situación periodontal se mantuvo estable en ambos pacientes. Los dientes deciduos residuales, con la excepción de un diente, pudieron ser retenidos y no se perdieron más. Fue controlada la progresión de la enfermedad en los dientes previamente implicados, y el desarrollo de la periodontitis en los dientes en erupción fue impedido. Por lo que concluyen, basándose en sus resultados del tratamiento, que incluso dientes temporales afectados periodontalmente pueden ser tratados con éxito en los pacientes con PLS. La supresión de Aa y un programa de mantenimiento riguroso son de gran importancia.

Este caso presenta el éxito a largo plazo después del tratamiento periodontal en la dentición primaria y mixta de dos hermanos con SPL. Lo que hace este caso especial fue conseguir la retención parcial tras el tratamiento periodontal de los dientes temporales en los dos pacientes. Este es el primer caso que muestra instrumentación subgingival y una retención parcial exitosa de los dientes temporales en un período de 5 años. Además de la filosofía de RAR con una total desinfección bucal, se prescribieron antibióticos sistémicos (amoxicilina, 250 mg y metronidazol, 250 mg, tres veces al día durante 7 días). La terapia mejoró la clínica de los pacientes y suprimieron Aa por debajo del límite de detección de 10^2 patógenos. Después de la terapia inicial, se inició un mantenimiento periodontal, revisándose mensualmente. La higiene oral varió con períodos de pobre higiene hasta períodos con buena higiene oral, que es similar a otros informes de casos.

De todo lo anterior se concluye que en algunos pacientes con SPL con periodontitis, la enfermedad puede ser detenida por medio de 1) tratamiento combinado periodontal mecánico y antibióticos, 2) extracción de dientes gravemente afectados, 3) instrucciones de higiene oral, 4) tratamiento de mantenimiento intensivo, y 5) Monitoreo microbiológico de Aa. (Nickles et al., 2011)

- **Tratamiento combinado periodontal y ortodóncico en el SPL.**

Un informe de un caso aislado ha presentado un manejo combinado periodontal y ortodóncico de un paciente de 7 años y 9 meses. Se logró una situación periodontal estable después de 26 meses de la terapia combinada mecánica y antibioterapia. Esta terapia inicial fue seguida por un tratamiento de ortodoncia con aparatología fija sin provocar más deterioro periodontal. Se crearon espacios para la erupción de caninos y premolares, además de la alineación de los dientes.

En otro informe de un caso, se le colocó al paciente un mantenedor de arco lingual en los primeros molares, una vez que erupcionaron. (Bindayel et al., 2008)

- **Rehabilitación con implantes.**

Otros autores afirman que la progresión de la periodontitis no es detenida por las opciones terapéuticas, (Ahmadian et al., 2011) conduciendo a patógenos resistentes a los antibióticos, (Tasli et al., 2013) por tanto, una destrucción generalizada, grave y rápida del hueso alveolar alrededor de los dientes primarios y permanentes deja los maxilares atróficos.

Los pacientes a menudo resultan desdentados a una edad temprana y requieren un tratamiento protésico. Habitualmente la rehabilitación oral de estos pacientes consistían en prótesis parciales removibles o completas. (Ahmadian et al., 2011)

Pero a causa de la excesiva pérdida temprana de soporte óseo alveolar, el tratamiento odontológico de los pacientes resulta generalmente desafiante. (Etoz et al., 2010) Durante muchos años, los clínicos han sido conscientes de los problemas protésicos por la gran atrofia de las delgadas crestas alveolares, y esto ha motivado constantemente al desarrollo de nuevos métodos de tratamiento. (Dhanrajani, 2009)

Se han introducido técnicas quirúrgicas preprotésicas para retener y estabilizar las dentaduras. (Etoz et al., 2010) Pero la satisfacción del paciente no es suficiente con las dentaduras completas, especialmente las mandibulares. (Senel et al., 2012)

Durante las últimas tres décadas, la implantología dental ha permitido tratar a pacientes edéntulos y parcialmente edéntulos previsiblemente con restauraciones fijas. Estos ofrecen no sólo considerablemente mejor estabilidad y retención de las

prótesis, sino también mejoran el confort, la eficiencia masticatoria y la estética. Se cree que son la única alternativa predecible de tratamiento para muchas situaciones clínicas, y las altas tasas de supervivencia clínica han conducido al uso clínico generalizado. Se ha reflejado el uso en pacientes con periodontitis severa, y se ha indicado que pacientes con compromiso periodontal pueden ser tratados con éxito con implantes osteointegrados. (Etoz et al., 2010)

El uso de implantes en pacientes con SPL se ha informado en casos limitados, pero los resultados en ellos indican que pueden ser tratados con éxito con implantes. El tratamiento de elección en los casos publicados ha sido una sobredentadura implantosoportada. (Senel et al., 2012) Las prótesis implantosoportadas mejoran el apoyo, la estabilidad y la retención de las prótesis.

Pero hay que tener en cuenta que el hueso disponible en un sitio edéntulo es un factor determinante en la planificación del tratamiento, el diseño del implante, el abordaje quirúrgico, el tiempo de curación, y la carga inicial ósea progresiva durante la reconstrucción de la prótesis. Y debido a la grave pérdida ósea alveolar en los pacientes con SPL, este factor es más crítico.

Una de las razones del fracaso de los implantes a corto plazo es la falta de estabilidad primaria. El deterioro de la altura del hueso, especialmente en los segmentos posteriores del maxilar y la mandíbula, contribuyen de manera significativa a disminuir la longevidad del implante. Para disminuir el estrés, el clínico puede elegir aumentar el número de implantes o usar diferentes cirugías preprotésicas para la corrección anatómica de las variaciones. (Dhanrajani, 2009) Estas pueden ser el aumento óseo, la lateralización del nervio, o la distracción alveolar (Etoz et al., 2010)

Respecto a esto, sugieren que la extracción temprana de los dientes en lugar del tratamiento periodontal en estos pacientes, a largo plazo preservaría la altura del hueso alveolar y facilitaría más la rehabilitación protésica. (Dhanrajani, 2009; Etoz et al., 2010)

Los implantes dentales están contraindicados en individuos en crecimiento, porque actúan como dientes anquilosados, resultando en la infraposición de los mismos. Sin embargo, la aposición de hueso alveolar y el aumento de altura alveolar,

ocurren en gran medida durante la adolescencia. Por lo que la infraposición de implantes en los adolescentes con SPL muy probablemente sea de poca importancia, en comparación con el beneficio de la conservación de hueso en la colocación temprana del mismo, aunque posteriormente exista la necesidad de cambiar los pilares o eliminar los implantes.

El seguimiento es muy importante, además de una motivación e higiene adecuada, ya que los pacientes con SPL tienen periodontitis agresiva severa y un alto riesgo de infección periimplante. (Senel et al., 2012)

Etoz et al. (2010) informaron el caso de un paciente de 34 años con SPL con atrofia severa mandibular. Sus últimos dientes restantes habían sido extraídos 10 años atrás. Las dentaduras completas habían sido fabricadas, pero tenía una prótesis inferior inestable debido a la insuficiente altura del hueso alveolar.

Realizaron una rehabilitación dental por medio de 2 implantes dentales cortos (6 mm) colocados entre los dos agujeros mentonianos, soportando una dentadura completa implantorretenida. Tras 1 año de seguimiento, no hubo señal de resorción ósea. En pacientes con SPL, los implantes dentales osteointegrados (incluso con longitudes más cortas) pueden ser usados de manera segura para maxilares atróficos en lugar de la aplicación de técnicas invasivas preprotésicas, para evitar posibles complicaciones. Aunque la supervivencia a largo plazo de los implantes dentales cortos para el manejo protético sigue siendo un tema controvertido, los estudios actuales revelan que no hay diferencia entre la tasa de éxito de implantes largos y cortos. Se apoya la hipótesis de que los implantes cortos en una rehabilitación protésica de maxilares atrofiados podría dar similares tasas de supervivencia a largo plazo que implantes más largos usados en volúmenes mayores de hueso.

Ahmadian et al. (2011) informó de una rehabilitación oral de una paciente edéntula de 21 años con SPL. El tratamiento incluyó prótesis fijas maxilares y mandibulares soportadas por implantes osteointegrados dentales, junto a varios procedimientos quirúrgicos complejos. A los 4 años de seguimiento, la paciente

presentó mejoras significativas en la función oral, mejoras psicosociales y no tuvo complicaciones protésicas.

Los autores concluyen en la importancia de una adecuada y lógica planificación del tratamiento. Por otro lado, destacan que la complejidad de un caso puede simplificarse si se separan en partes menores y abordan con sensatez.

Senel et al. (2012) presentó la rehabilitación protésica de un paciente con SPL con implantes dentales. Se le colocaron 12 implantes de titanio en mandíbula y maxilar a un paciente de 18 años con SPL. Tras un seguimiento de 3 años, todos los implantes fueron clínicamente estables y no hubo ni dolor ni infección. Por lo que el paciente continúa siendo visto con visitas regulares de seguimiento.

X. NUEVA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Tasli et al. (2013) han publicado un artículo sobre un estudio de células madre derivadas de la pulpa dental en pacientes con SPL.

La médula ósea se ha demostrado ser la principal fuente de células madre mesenquimales (MSCs) con propiedades terapéuticas. Pero además de ella, MSCs se pueden obtener a partir de varios tejidos, como los nervios, el hígado, la membrana sinovial, el músculo, la piel y el cartílago.

Los estudios recientes demostraron que los tejidos dentales como la pulpa dental y el folículo dental podrían ser una fuente alternativa de MSCs. Por lo que las células madre de la pulpa dental (DPSCs) ya han sido anteriormente aisladas de los dientes temporales y permanentes. DPSCs se ha observado que posee una extensa proliferación y capacidad de diferenciación, lo que las hace una importante fuente de células madre para la medicina regenerativa.

DPSCs pueden implantarse directamente en la cámara pulpar de un diente gravemente lesionado para regenerar el tejido de la pulpa en presencia de factores propios del crecimiento. También se ha demostrado que DPSCs podría ser usado en la terapia celular de algunas enfermedades neurológicas a través de su secreción de moléculas neuroprotectoras, tales como el factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento endotelial vascular. Además DPSCs se ha visto que es capaz de diferenciarse en células adipogénicas, osteogénicas, condrogénicas, odontogénicas, neurogénicas, y células endógenas. Por lo que podría ser usada como una fuente autóloga de células madre para la terapia celular y aplicaciones de ingeniería de tejidos.

Los estudios recientes también mostraron que las células madre mesenquimales (MSC) derivadas de la pulpa dental pueden ser criopreservadas a largo plazo sin perder su proliferación y su capacidad de diferenciación. Por otro lado, las funciones inmunes reguladoras de DPSCs incluyen la dirección del tráfico de las células inmunes y la regulación de las respuestas inflamatorias. Por tanto, en la caracterización de DPSCs en el SPL queda por dilucidar el papel de estas células en la inmunopatología del síndrome.

Por todo ello, estos autores han realizado un estudio para mostrar el potencial de las células madre de la pulpa dental (DPSCs) en los pacientes con SPL y aportar nueva evidencia sobre la fisiopatología de la enfermedad. Aislaron y caracterizaron DPSCs de pacientes con SPL y los resultados revelaron que las DPSCs tenían una alta tasa de proliferación en cultivo in vitro. También tienen capacidad para diferenciarse en células odontogénicas, adipogénicas, osteogénicas y condrogénicas. Pero curiosamente, se encontró que, a diferencia de las DPSCs en sanos, DPSCs en SPL no son capaces de formar microtúbulos con morfología correcta, parecía haber un alineamiento distinto en la proteína α -actina en estos pacientes.

Discuten que estos datos podrían sugerir que DPSCs en SPL no son capaces de diferenciarse completamente en células musculares lisas. Y esto, a su vez podría resultar en 2 consecuencias importantes que se pueden asociar a la pérdida de la dentición en estos pacientes. Una consecuencia, la formación inadecuada de los vasos capilares debido a la organización inadecuada de los músculos lisos, que puede resultar en la privación de oxígeno y de alimentación de la pulpa dental o del tejido del folículo dental, resultando en la pérdida de dientes. La segunda consecuencia, es la anormal localización de los filamentos de α -actina, que puede estar ligado a la formación de fibras del ligamento periodontal anormales, que dan lugar a la pérdida dental. Por lo que concluyen que el mecanismo exacto de la pérdida dental en el síndrome todavía está por esclarecer, pero estos datos muestran que las células progenitoras en la pulpa dental podría jugar un papel en la patogénesis de este síndrome.

Además el hecho de que DPSCs tenga funciones de regulación inmune podría traer una nueva perspectiva a la patología del SPL. Podría ser utilizado como una herramienta para estudiar los acontecimientos que conducen a la pérdida inmunopatológica de los dientes en SPL. Por otro lado, los resultados revelaron que DPSCs en SPL pueden ser una fuente de células madre para los pacientes SPL en cuanto a terapia celular de los defectos óseos alveolares y otras anormalidades del tejido dental. Como estos datos están apareciendo por primera vez, podrían proporcionar nuevas perspectivas a la patología de la enfermedad. (Tasli et al., 2013)

XI. CONCLUSIONES

Al realizar una revisión de la literatura sobre el síndrome de Papillon-Lefèvre, mediante una recopilación, análisis y organización de la información existente, además de adquirir un conocimiento actualizado sobre el tema, nos permite concluir que:

-El correcto diagnóstico de esta condición y su oportuno tratamiento pueden reducir el progreso de la enfermedad y la severidad de las manifestaciones clínicas.

-Es importante un enfoque multidisciplinar en su diagnóstico y tratamiento, que involucre a dentistas, dermatólogos y otros profesionales de la salud, debido a sus diversas manifestaciones clínicas.

-Si los pacientes no son tratados resultan desdentados a edad muy temprana, por lo que es importante el diagnóstico precoz.

-El síndrome presenta una grave repercusión para la salud bucal de los pacientes (en su mayoría niños) a nivel sistémico, funcional, estético, además de a nivel psicológico y social. Por lo que un adecuado manejo mejoraría en conjunto su calidad de vida.

-La compleja y desconocida etiopatogenia del síndrome sugiere que el tratamiento periodontal siga siendo un reto.

-En casos de maxilares desdentados atróficos, ha resultado exitoso el uso de implantes, aportando una alternativa terapéutica prometedora en estos pacientes.

-Aunque su etiopatogenia es compleja, y el mecanismo no se conoce del todo, se han asociado factores genéticos, inmunológicos y microbiológicos.

-La mayoría de informes que existen son estudios de casos limitados, influyendo en menos avances en la investigación. A pesar de ello, en la última década ha habido importantes progresos.

-Independientemente, nuevas líneas de investigación están emergiendo, que realmente pueden crear nuevas perspectivas a la patología.

XII. BIBLIOGRAFÍA

Ahmadian L, Monzavi A, Arbabi R, Hashemi HM. Full-mouth rehabilitation of an edentulous patient with Papillon-Lefevre syndrome using dental implants: a clinical report. *J Prosthodont* 2011; 20: 643-648.

Albandar JM, Khattab R, Monem F, Barbuto SM, Paster BJ. The subgingival microbiota of Papillon-Lefevre syndrome. *J Periodontol* 2012; 83: 902-908.

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-Lefèvre syndrome. *Free Radic Res* 2003; 37, 603–609.

Bindayel NA, Ullbro C, Suri L, Al-Farra E. Cephalometric findings in patients with Papillon-Lefevre syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008; 134: 138-144.

Bullón FP. Diagnóstico por el laboratorio de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Diagnóstico de la periodontitis. *Av Periodon Implantol* 2004; 16: 35-45.

Bullon P, Pascual A, Fernandez-Novoa MC, Borobio MV, Muniain MA, Camacho F. Late onset Papillon-Lefèvre syndrome? A chromosomic, neutrophil function and microbiological study. *J Clin Periodontol* 1993; 20:662-667.

Cook GP. Papillon-Lefevre syndrome and malignant melanoma. *Dermatology* 2009; 219: 187-188.

Dalgic B, Bukulmez A, Sari S. Eponym: Papillon-Lefevre syndrome. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 689-691.

Dalgic B, Bukulmez A, Sari S. Pyogenic liver abscess and peritonitis due to *Rhizopus oryzae* in a child with Papillon-Lefevre syndrome. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 803-805.

Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontol* 2000 2013; 61: 16-53.

Dhanrajani PJ. Papillon-Lefevre syndrome: clinical presentation and a brief review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: 1-7.

Etoz OA, Ulu M, Kesim B. Treatment of patient with Papillon-Lefevre syndrome with short dental implants: a case report. *Implant Dent* 2010; 19: 394-399.

Farkas K, Paschali E, Papp F, Valyi P, Szell M, Kemeny L, Nagy N, Csoma Z. A novel seven-base deletion of the CTSC gene identified in a Hungarian family with Papillon-Lefevre syndrome. *Arch Dermatol Res* 2013; 10.

Hart TC, Atkinson JC. Mendelian forms of periodontitis. *Periodontol* 2000 2007; 45: 95-112.

Hart TC, Shapira L. Papillon-Lefevre syndrome. *Periodontol* 2000 1994; 6:88-100.

Jouary T, Goizet C, Couptry I, Redonnet-Vernhet I, Levade T, Burgelin I, Toutain A, Delaporte E, Douillard C, Lacombe D, Taieb A, Arveiler B. Detection of an intragenic deletion expands the spectrum of CTSC mutations in Papillon-Lefevre syndrome. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 322-325.

Kinane DF. Causas y patogenia de la enfermedad periodontal. *Periodontology* 2000 (Ed Esp) 2002; 1: 8-20.

Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 726-759.

Kosem R, Debeljak M, Repic Lampret B, Kansky A, Battelino T, Trebusak Podkrajsek K. Cathepsin C gene 5'-untranslated region mutation in papillon-lefevre syndrome. *Dermatology* 2012; 225: 193-203.

Kurban M, Wajid M, Shimomura Y, Bahhady R, Kibbi AG, Christiano AM. Evidence for a founder mutation in the cathepsin C gene in three families with Papillon-Lefevre syndrome. *Dermatology* 2009; 219: 289-294.

Lindhe J, Karting T. et al. Periodontología clínica e implantología odontológica 5^a ed. Madrid. Editorial Panamericana. 2009

Marla J. F. O'Neill; 2006. Personal Communication in OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man. MIM Number: 24830 Johns Hopkins University, Baltimore, MD. World Wide Web URL: <http://omim.org/>

Nakajima K, Nakano H, Takiyoshi N, Rokunohe A, Ikenaga S, Aizu T, Kaneko T, Mitsuhashi Y, Sawamura D. Papillon-Lefevre syndrome and malignant melanoma. A high incidence of melanoma development in Japanese palmoplantar keratoderma patients. *Dermatology* 2008; 217: 58-62.

Nickles K, Schacher B, Schuster G, Valesky E, Eickholz P. Evaluation of two siblings with Papillon-Lefevre syndrome 5 years after treatment of periodontitis in primary and mixed dentition. *J Periodontol* 2011; 82:1536-1547.

Noack B, Gorgens H, Hempel U, Fanghanel J, Hoffmann T, Ziegler A, Schackert HK. Cathepsin C gene variants in aggressive periodontitis. *J Dent Res* 2008; 87: 958-963.

Noack B, Gorgens H, Schacher B, Puklo M, Eickholz P, Hoffmann T, Schackert HK. Functional Cathepsin C mutations cause different Papillon-Lefevre syndrome phenotypes. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 311-316.

Sadik CD, Noack B, Schacher B, Pfeilschifter J, Muhl H, Eickholz P. Cytokine production by leukocytes of Papillon-Lefevre syndrome patients in whole blood cultures. *Clin Oral Investig* 2012; 16: 591-597.

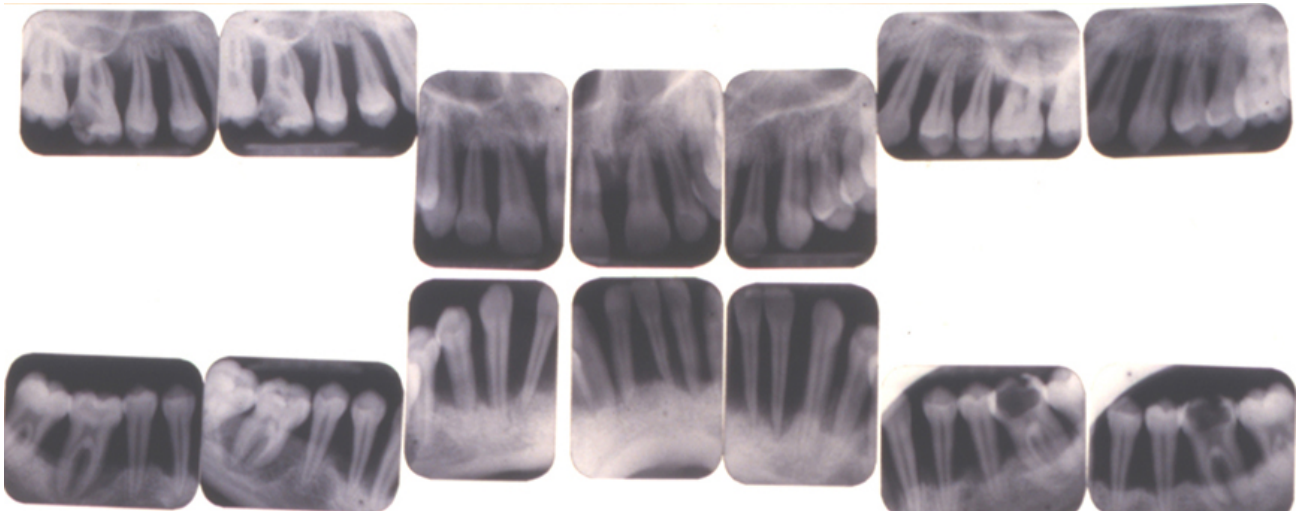
Senel FC, Altintas NY, Bagis B, Cankaya M, Pampu AA, Satiroglu I, Senel AC. A 3-year follow-up of the rehabilitation of Papillon-Lefevre syndrome by dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70: 163-167.

Tasli PN, Tapsin S, Demirel S, Yalvac ME, Akyuz S, Yarat A, Sabin F. Isolation and characterization of dental pulp stem cells from a patient with Papillon-Lefevre syndrome. *J Endod* 2013; 39: 31-38.

Ullbro, C.; Twetman, S. 2007 Review paper: dental treatment for patients with Papillon-Lefevre syndrome (PLS) The Free Library (January, 1), [http://www.thefreelibrary.com/Review paper: dental treatment for patients with Papillon-Lefevre...-a0159507928](http://www.thefreelibrary.com/Review+paper:+dental+treatment+for+patients+with+Papillon-Lefevre...-a0159507928) (accessed February 28 2013)

Wen X, Wang X, Duan X. High immunoglobulin E in a Chinese Papillon-Lefevre syndrome patient with novel compound mutations of cathepsin C. *J Dermatol* 2012; 39: 664-665.

XIII. ANEXOS



Imágenes clínicas y radiológicas de las principales manifestaciones observadas en el síndrome de Papillon-Lefèvre, hiperqueratosis palmoplantar y severa destrucción periodontal. (Cortesía Dr. D. Pedro Bullón).