سندرم پاپیلون ـ لەفور (Papillon-Lefévre Syndrome)
گزارش دومورد

مجله نظام پزشکی
سال چهارم . شماره ۵، صفحه ۴۴۱ . ۱۳۵۴

دکتر اسمعیل یزدی ـ دکتر بهرام نوعپرست *

سندرم پاپیلون ـ لەفور بیماری کمیـابی است که علائم اصلی آن عبارتند ازهیپر کراتوز کف‌دست وپا وتخریب‌بافتهای نگاهدارندهٔ دندانهای شیری و دائمی که بلافاصله پس از رویش دندانها شروع میشود ودراندك زمانی بەلق شدن وریختن دندانها منتهی‌میگردد. برای این سندرم علامت سوم غیرثابتی نیز ذکر شده است و آن عبارت ازآهکی شدن پوشش مغز بخصوص داس مخچه میباشد .

دراین مقاله همراه باتوضیح این سندرم ، چگونگی دو مورد آن در دوبرادر نیز گزارش شده است: یکی۱۷ ساله‌که تمام‌دندانهای شیری ودائمی خود را از دست داده است و دیگری ۲/۵ ساله‌که دندانهای‌شیری اولق ومبتلا به‌بیماری لثه میباشد . پدر ومادرآنها رویهمرفته دارای ۶ فرزند میباشندکه چهـار فرزند دیگر سالم وخود والدین نیز عاری از بیماری هستند . آنهـا نوهٔ عموی یکدیگراند و بنابراین خویشاوندی دارند.

تاریخچه ومعرفی:

سنـدرم پاپیلون ـ له فور بیمـاری نادریـست که علت آن بخوبی روشن‌نشده است . این سندرم از نظر درماتولوژی ودندانپزشکی اهمیت‌دارد وباکراتودرمای‌کف دست‌وپا وتخریب زودرس‌بافتهای نگاهدارنده دندانهـا و لق شدن و ریختن آنهـا در سنین پائین مشخص میگردد . تقریباً نیم قرن پیش پاپیلون ولەفور دو پزشك فرانسوی ومتخصص بیماریهای پوست ضایعه را بصورت یك سندرم توجیه‌کردند . قبلا بین‌ضایعات پوستی وفکی ارتباطی داده نمیشد و هنوز هم ممکن است ضایعات دهانی از نظر در مـاتولوژیست وضایعات پوستی از چشم دندانپزشك مخفی بماند .

نظر باینکه اغلب این بیماران بعلت خفیف بودن ضایعات پوستی وشدید بودن نسبی‌ضایعات فکی بەدندانپزشك مراجعه میکنند لذا تعداد قابل توجهی از موارد سندرم درمنابع دندانپزشکی گزارش شده است .

بیماری ، بدون توجه ضایعـات فك ، ممکن است جزء یکی از ضایعات هیپر کراتوتیك معمولی دست و پـا تصور شود و چنانچه ضایعات پوستی از نظر دور بمانند تغییرات دهـانی ممکن است بعنوان پریودونتیت یاپریودونتوز زودرس یاجوونیل یابیماریهای دیگر لثه در نظر گرفته شوند . ضایعـات پوستی به تنهائی شبیه بیماری ملدا (meleda) است وضایعات دهانی به‌پدیده‌های آماسی ودژنراتیو بافتهای نگاهدارنده دندان در افرادبالغ شباهت‌دارد. از طرف دیگر مشاهده هریك ازعلائم پوستی و یا دهانی درافراد جوان‌را به‌تنهائی نمیتوان باین سندرم نسبت داد بلکه وجودهردو ضایعه لازم است . ضایعات فکی عبارتست از تخریب بافتهـای اطراف ریشه دندان (استخوان ، لیگمان پریودونت وسمان) که بلافاصله پس از رویش دندانها شروع میشود ، ابتدا دندانهـای شیری پس ازلق شدن بطور زودرس ریخته میشوند وپس از افتادن هردندان ، تخریب ناحیه متوقف میگردد . سپس بدنبال رویش دندانهای دائمی ، همان مشی تخریبی تکرار میشود ودندانها لق شده میریزند تاجائیکه‌شخص مبتلا پس‌ازسن‌بلوغ اکثردندانهایش را از دست میدهد . بیماری بافتهای اطراف دندان جزء ضایعات دژنراتیو گزارش‌شده است ولی باپیشرفت تخریب استخوان وجدا شدن اپی‌تلیم چسبندهٔ لثه و ایجاد پـاکت، تحریکات آماسی بدان

* دانشکدهٔ دندانپزشکی ـ دانشگاه تهران.

اضافه میشود . بطوریکه این بیماری را در موارد پیشرفته از نظر هیستوپاتولوژی باپریودونتیت و پریودونتو کلازی نمیتوان از هم مجزا نمود .

تغییراتی که بطور معمول در پوست مشاهده میگردد عبـارتند از ضایعات هیپر کراتوتیك ، اریتماتو و فلس‌فلس شدن کف دست وپا که دارای‌علائم سوبژکتیو چندان پراهمیتی نمیباشد . این‌تغییرات پوستی اغلب دراوایل طفولیت شروع میشود وممکن است نواحی آرنج ، زانووحتی تاندون آشیل نیز مبتلا گردند (۱۱). ضایعات اغلب دوطرفه هستند ودرزمستان شدت ودرتابستان تخفیف میبابند (۱۰،۱۰). ضایعات ناخن بندرت دیده میشود (۳).

علائم بافت شناسی شامل هیپر کراتوز ، گاهی‌پارا کراتوز کانونی، آکانتوز شدید وارتشاح سلولهای تك هسته آمـاسی غیر اختصاصی دراطراف عروق میباشد . بیماری ملدا نیز دارای همین‌یافته‌های هیستولوژیك میباشد بنابراین از نظر بالینی و بافت شناسی تمایز این سندرم از بیماری ملدا براساس یافته‌های پوستی امکان پذیر نیست مگر اینکه به‌تغییرات دهانی توجه شود .

برطبق‌مطالعات جامع گورلین (Gorlin) (۱) وهمکارانش شیوع این‌سندرم درحدود یك تاچهارنفر درهریك میلیون‌جمعیت تخمین زده شده است . هردوجنس بیك نسبت مبتلا میشوند وتصور میرود که بیماری تـوسط ژن اتوزومی مغلوب منتقل میگردد . بنـابر مطالعات گورلین درحدود دو تاچهار درهرهزارتن ازمردم جهان حامل ژن بخصوص این بیماری هستند. تعداد موارد گزارش شده بیماری چندان زیاد نیست وبااینکه ازکشورهای مختلفی گزارش شده است روبهمرفته از ۷۰ مورد تجاوز نمیکند .

گورلین علاوه برضایعات پوستی ودهانی باتوجه به‌پیدایش‌تجمعی ازموادآهکی درپوشش‌های مغز، امکان وجود علامت سوم‌را برای سندرم‌مطرح میسازد که‌عبارتست ازآهکی شدن‌پوشش مغز بخصوص درناحیه داس مخچه که‌بعنوان علامت‌سوم سندرم پیشنهاد شده‌است.

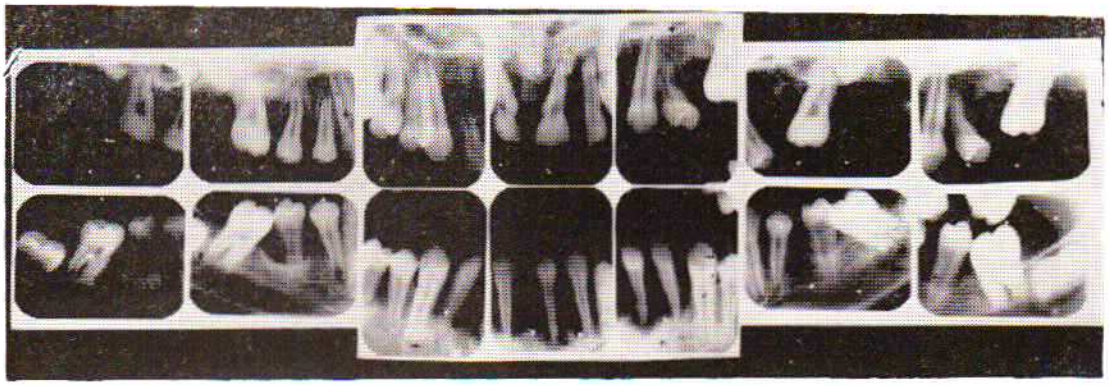
ولی نظر باینکه تغییرات اخیر درتمام موارد گزارش شده ملاحظه نگردیده علامت ثابتی بشمار نمیرود .

گزارش مورد اول ـ بیمار پسری است ۱۳ ساله که درپائیز سال ۱۳۴۹ باشکایت از خونریزی لثه ، درد ولقی دندانها به‌کلینیك دندانپزشکی مراجعه میکند . درنظر اول بیمارنسبتاً لاغرورنگ پریده بنظر میرسد . در معاینه داخل دهانی لثه‌ها متورم ، خون چکان ودندانها لق هستند که این‌لقی درقسمت قدامی شدیدتراست. لثه‌ها از دندان جدا وپـاکتهای عمیقی در اطراف دندانها وجود دارد ودهان بیمار دارای بوی نامطبوعی است. درمقایسه‌باپیشرفت تخریبی‌شدید دستگاه نگاهدارنده دندانها از نظر رشدی‌وتکاملی طبیعی است وپوسیدگی درآنها مشاهده نمیگردد .

برطبق گزارش والدین بیمار، گاه وبیگاه جوشهای متعدد چرکی دربدن و صورت پسر جوان بوجود میایدکه دیر خوب میشوند . آثارچند اسکارخوب‌شده درجای جوشهای چرکی درناحیه‌صورت وگردن بیمار مشاهده گردید . یافتهٔ اخیر بخصوص فکررابطرف بیماری دیابت متوجه میساخت .

یافته‌های آزمایشگاهی از خون (شمارش گلبولی، هموگلوبین ، قند، فسفر وکلسیم) وآزمون تحمل گلوکز همگی‌حدود طبیعی‌بود و در ادرار قند وآلبومین وجود نداشت .

در رادیوگرافی پری‌آپیکال از دندانها تخریب منتشر وپیشرفتهٔ استخوان اطراف دندانها درفك بالا و پائین بطور غیر یکنواخت مشاهده گردیدکه باجابجا شدن و چرخش دندانها بعلت از دست رفتن استخوان پشتیبان دندان همراه بود (شکل۱). دراین موقع بدون توجه به‌معاینه‌کف دست وپا وعدم شکایت بیمار از ناراحتی دیگر ، بیمار باتشخیص پریودونتیت جوونیل برای بیرون‌آوردن دندانهای لق و درمان ضایعـات پریودونتال و گذاردن پروتز فرستاده شد .



شکل ۱ــ رادیوگرافی پری‌آپیکال تخریب پیشرفته ومنتشر استخوان اطراف ریشه‌های دندانها را نشان میدهد .

چهارسال بعد، بیمار باشکایت از عدم توانائی در جویدن بعلت از دست دادن اکثر دندانها ولقی چند دندان معدود باقیمانده مراجعه کرد . رشد ظاهری بیمار طبیعی ونسبتاً سالم بنظرمیرسید. قسمت میانی صورت در نیمرخ بعلت فقدان بیشتر دندانها به افراد مسن بدون دندان شباهت داشت (شکل ۲).



شکل ۲ــ عکس نیمرخ بیمار

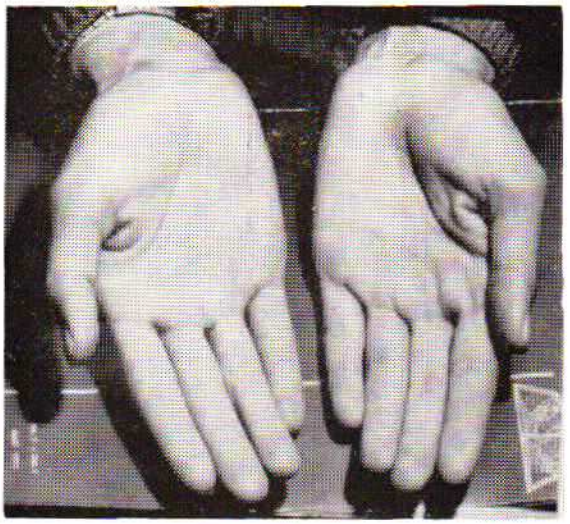
درمعاینه داخل دهان اکثر دندانها وجود نداشت وباقیمانده بشدت لق وجابجا شده بودند و پاکتهای عمیق در اطراف آنها مشاهده میگردید .

در رادیوگرافی پانورامیك تخریب شدید استخوان آلوئل فك در محل دندانهای بیرون آورده شد و باقیمانده ملاحظه گردید . دندانهای عقل هنوز کاملا رویش پیدا نکرده وعلائم مرضی واضح در استخوان اطراف این دندانها مشاهده نگردید (شکل۳).

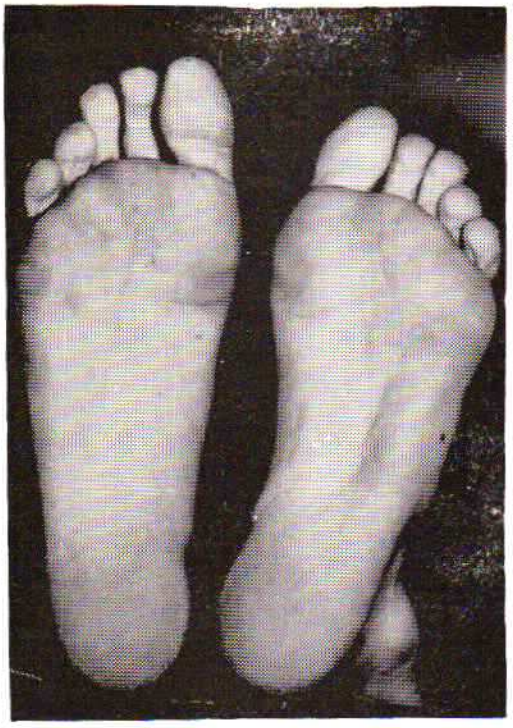


شکل ۳ــ رادیوگرافی پانورامیك ازفك بیمار. بامقایسه رادیوگرافی سه سال قبل(شکل ۱) ملاحظه میشودکه بیمار اکثر دندانهای خود را ازدست داده است وشدت تخریب استخوان دربقیه دندانها مشهود است. دندانهای عقل هنوز رویش پیدا نکرده واستخوان اطراف آنها سالم بنظرمیرسد.

باتوجه به کف دست وپای بیمارزبری وهیپرکراتوز نسبتاً شدیدی در پوست این نواحی مشاهده گردیدوبرطبق گفته بیمار، زبری وخشکی پوست دست وپای او گاه وبیگاه شدت پیدا میکنند (شکلهای ۴ و ۵) باتوجه به یافته‌های دهانی وکراتودرمای پوست، تشخیص سندرم پاپیلون ـ لەفور دراین مورد داده میشود. بیمار بعلت لقی شدید چند دندان باقیمانده و شکایت از بی‌دندانی برای بیرون آوردن دندانهای لق ودندانهای عقل وگذاردن پروتز به کلینیك فرستاده شد . چند روز پس از بهبود ناراحتی‌های دهانی ، علائم پوستی نیز تخفیف پیداکرد که باگزارشهای علمی سایرین تطابق دارد (۱،۳،۹،۱۱).

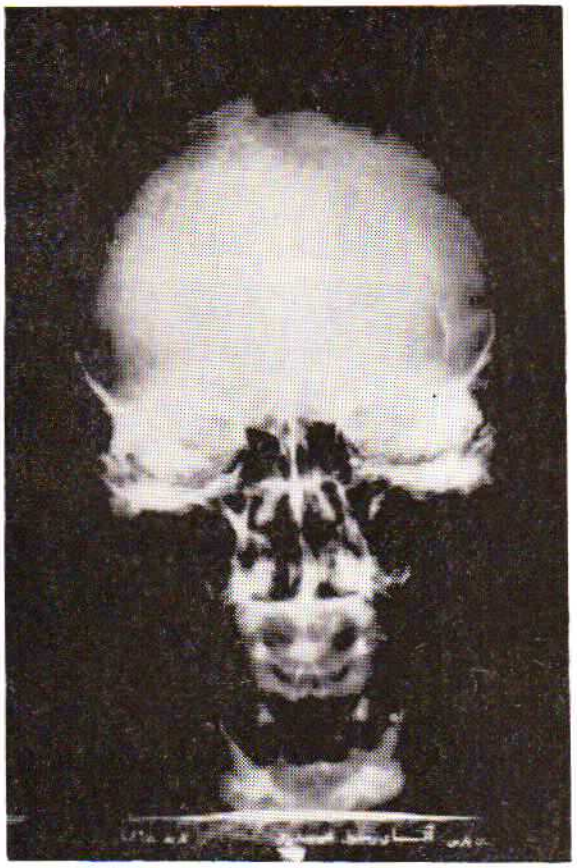


شکل ۴ــ هیپرکراتوز درکف دست‌ها



شکل ۵ ــ هیپرکراتوز درکف پاها

برای وجود احتمالی علامت پیشنهاد شدهٔ سوم سندرم ، یعنی آهکی شدن داس مخچه و پرده‌های مغز از جمجمهٔ بیمار رادیوگرافی بعمل آمد که نتیجه آن منفی بود .

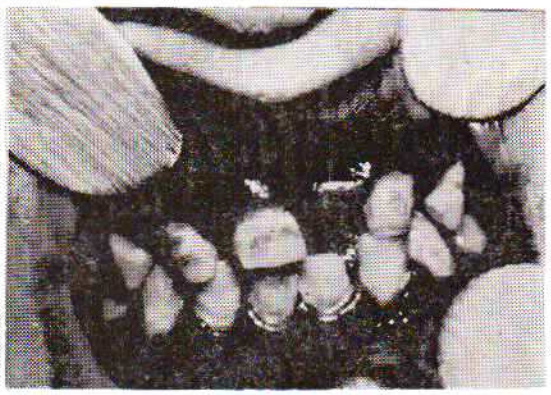


شکل ۶ــ رادیوگرافی AP از بیمار پس از بیرون آوردن تمام دندانها و دندانهای عقل . هیچگونه علائم آهکی شدن در نواحی پرده‌های مغز مشاهده نمیشود

در بافت برداری قسمتی از پاکت اطراف دندان لق ، آماس غیر اختصاصی پرولیفراسیون اپی‌تلیم پاکت و از بین رفتن رشته‌های لیگمان پریودونت مشاهده گردید . در قطع میکروسکوپی از دندانهای خارج شده بجز خوردگی مختصر سیمان ریشه حالت غیر عادی ملاحظه نشد .

گزارش مورد دوم ـ پس از تشخیص بیماری اصلی ، ضمن بررسی از والدین بیمار ، آنها اظهارداشتند که در بین شش فرزند خانواده پسر ۲/۵ ساله آنها نیز زودتر از حد معمول دندانهایش لق شده است ولی بقیه فرزندان از این نظر ناراحتی ندارند . خودوالدین دارای دندانهای طبیعی بودند . همچنین معلوم شد که پدر و مادر اطفال مبتلا خویشی باهم دارند و نوه‌های عموی یکدیگر میباشند و بعبارت دیگر هم‌خون هستند .

در معاینه بالینی از پسر ۲/۵ ساله رشد عمومی در حدود طبیعی بود . درمعاینه دهان لثه‌ها متورم و کبود و پاکت دراطراف دندانها وجود دارد و بخصوص دندانهای قدامی دارای لقی واضح بودند شکل (۷).

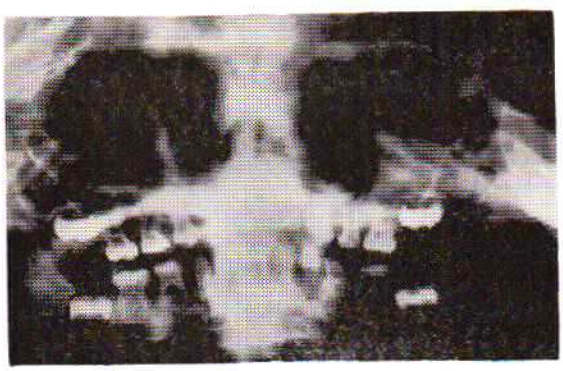


شکل ۷ــ نمای بالینی از دهان طفل ۲/۵ ساله

شکایت بیمار از ناراحتی درهنگام جویدن غذا است ومثل برادر بزرگش اغلب جوشهای چرکی درپوست او بوجود میآید که دیر خوب میشود . دریافته‌های آزمایشگاهی مقدار کلسیم وفسفر وقند خون در حدود عادی بودند. هموگلوبین ۱۲/۶ درصد، هماتوکریت ۳۸ درصد ، گلبولهای قرمز ۴ میلیون وتعداد لکوسیتها ۱۳۶۰۰ که بالابودن نسبی آن بعلت زیاد بودن تعداد لنفوسیت میباشد. در آزمایش از مدفوع اکریور ورمیکولاریس مشاهده گردید . بنابراین در آزمایشهای پاراکلینیکی بجز لنفوسیتوز مختصر وانگل یافته غیر عادی وجود نداشت .

در رادیوگرافی پانورامیك تخریب زودرس و منتشر استخوان آلوئول دراطراف دندانهای شیری مشاهده گردید که باعث جابجا شدن آنها گردیده است .(شکل۸)

درمعاینه کف‌دست وپای طفل، زبری محسوس درپوست این‌نواحی مشهود بود .



شکل ۸ــ رادیوگرافی پانورامیك ازفك بیمار فوق

بحث و نتیجه :

بدنبال انتشار مقاله‌جامع ازاین سندرم توسط گورلین‌وهمکارانش درسال ۱۹۶۴، موارد گزارش شدهٔ آن درتمام دنیا بخصوص اروپا

وآمریکا روبافزایش گذارد یعنی در عرض مدت کوتاهی به تعداد نسبتاً زیادی از موارد آن پی‌برده شد .

لذا این تصور پیش‌آمد که شاید تعداد مبتلایان به‌این سندرم در جهان بیش‌از آن است که دراصل درنظر گرفته شده‌است وبعلت‌عدم توجه‌بموقع به‌هردونوع ضایعات پوستی‌ودهانی یاناشناسائی‌وجود چنین آنتیته موارد آن از نظرها مخفی مانـده است . بی شك چنانچه در تمام افراد مبتلا به‌کراتودرمای کف دست وپا معاینه دهانی بعمل میآمد و همچنین درکلیه افراد جوان مبتلا به ریختن زودرس‌دندانهای شیری ودائمی آزمایشهای‌پوستی‌معمول میگردید، تعداد موارد این سندرم افزایش می‌یافت .

ضمناً تعدادی از بیماریهای دیگر وجود دارند که در تشخیص افتراقی سندرم پاپیلون ـ له فور بـاید در نظر گرفته شوند . Ohkawara (۱۱) این‌بیماریها را بدین ترتیب مطرح میسازد: ۱ـ بیماری ملدا ، ۲ـ سندرم اونا توست (Unna-Thost) ، ۳ـ Paronychia congenita ، ۴ـ اریترو درمی‌ایکتیوزیفورم مادرزادی (Congenital ichthiosiform erythroderma) همراه با حالت غیرعادی دندانها ، ۵ ـ سندرم شوگرن لارسون (Sjögren Larsson) همراه با دیسپلازی مینا ، ۶ ـ سندرم Franceschetti Jadassohn ، ۷ ـ دیسپلازی هیدوروتیك اکتودرم ، ۸ـ آکرودینی ، ۹ـ هیپوفسفاتازی ، ۱۰ـ سندرم تاکاهارا(Takahara)و۱۱ـ نوتروپنی‌دوره‌ای.

سندرم پاپیلون ـ له‌فور را بآسانی میتوان از بیماری ملدا وسندرم اوناتوست تمیزداد چون در دوحالت آخر تخریب بافتهای‌اطراف دندان وجود ندارد . در پرونیکیای مادرزادی علاوه بریافته‌های دیگر از بدو تولد ناخنهای ضخیم ونووس سفید اسفنجی درمخاط دهان دیده میشود . در اریترو درمـای ایکتوزیفورم مـادرزادی تغییرات پوستی معمولا انتشار بیشتری دارند . درسندرم شوگرن‌ـ لارسون‌علاوه برعلائم‌دیگر باعقب ماندگی‌قدرت عقلانی‌ودیسپلازی یاکوآدریپلازی اسپاستیك نیز برخورد میشود .

سندرم فرانس‌شتی ـ یاداسون‌توسط ژن اتوزومی‌غالب منتقل‌میشود که در آن همچنین پیگمانتاسیون رتیکولر و اختلالات غدد عرق وجود دارد ولی‌معمولا در دندانها حالت غیر عادی دیده نمیشود. دردیسپلازی هیدروتیك اکتودرم علاوه برعلائم دیگر باطاسی سر (بدرجات مختلف)وضخیم‌شدن ناخنها برخورد میشود. هرچنددر آکرودینی، هیپوفسفاتازی‌وسندرم تاکاهارا باتغییرات دهانی‌مشابه در سندرم پاپیلون ـ له‌فور مواجه میشویم ولی هیپرکراتوز کف دست وپا وجود ندارد . برخلاف اکتودرمال دیسپلازی‌که در آن مشتقات اکتودرم دچارضایعه میشوند ، در سندرم پاپیلون ـ له‌فور فقط هیپرکراتوزکف دست و پا وجود دارد وکمتر پوست سایر نواحی بدن ، غدد عرق ، مو وناخنها دچار میشوند . تابحال در یکی دومورد بهضایعهٔ ناخن اشاره شده (۳) که ممکن است ضایعهٔ اتفاقی‌باشد. در سندرم پاپیلون ـ له‌فوردر دندانها ازنظرساختمانی ورویش و تعداد هیچ حالت غیر عادی دیده نمیشود و فقط بافتهای اطراف این عضو سخت بدن‌که‌کاملا از مزودرم هستند (استخوان فك ، لیگمان پریودنت و سمان ریشه) بمحض رویش دندان بدون هیچگونه علت واضح شروع به خراب شدن می‌کنند تاجائیکه دندانها کاملا لق شده میریزند . جالب اینجاست مادامیکه دندان هنوز رویش‌پیدا نکرده هیچگونه تغییر پاتولوژیك دراطراف‌آن مشاهده نمیگردد وهمه تغییرات بدنبال رویش دندان وارتباط آن باءحیط دهان شروع میگردد ودرضمن باشدیدمشی تخریبی بافت اطراف دندان، ضایعات پوستی نیز واضح‌ترمیشود. قابل توجه‌تر اینکه بدنبال ریختن دندانهای شیری و دائمی و برطرف شدن پروسسوس تخریبی وآماسی بافت دهان ضایعات پوستی نیز روبه بهبود میگذارد ومعلوم نیست‌بین ضایعات‌دهانی وپوستی‌چه‌ارتباطی برقرار است. امکان دارد نوعی‌حساسیت وجود داشته‌باشد یااینکه علت اصلی، ضعف سـشتی در بافتهای نگاهدارنده اطراف دندان در برابر نیروهای وارده بدندانهای رویش یافته میباشد و یافلور میکربی حفره دهان برای‌آن حالت غیرعادی بوجود میآورد ویا بالاخره هردوی این‌عوامل درپیدایش بیماری دخالت دارند.

علت هرچه باشد یك پیری زودرس حاصل میگرددکه همراه با آن عوامل بیولوژیك محیط دهان دست بدست هم داده ودندانهائی‌که بایستی بطور متوسط چندین ده سال در دهان شخص بعمل خود ادامه دهند درمدت‌کوتاهی‌ازبین‌میروند . درافراد معمولی‌هرچند باپیشرفت سن استخوان‌آلوئول بکندی دچار تغییرات‌پاتولوژیك میشود وممکن است لقی ناشی از پریودونتیت در سنین بالا ظاهر شود ولی در افراد مبتلا بهسندرم پاپیلون ـ له فور در سنین بلوغ ضایعه پریودنتال بقدری شدید است‌که قسمت اعظم دندانهاریخته میشوند وباقیمانده بشدت‌لق‌وغیر قابل استفاده میشوند . متأسفانه طریقه خاصی جهت درمان ضایعات دهانی وپوستی در دست نیست وباوجود تمام‌اعمال‌درمانی‌دندانپزشکی‌عمل‌تخریب تاهنگام‌ریختن دندانها ادامه پیدا میکند. درضمن‌بطوریکه قبلا اشاره شد دراغلب موارد بیمار ازضایعات پوستی خود چندان شکایتی ندارد ودر این سندرم ضایعه مهم نصیب دندانها میشود که پس از مدتی از هنگام رویش دندانها تاریختن تمام آنها بیمار از درد ، خونریزی، بوی بددهان ، لقی دندان ، ناتوانی درجویدن رنج میبرد .

REFERENCES:

1- Gorlin R.J., Sedano H , Anderson V.E : The syndrome of palmo-plantar hyperkeratosis and premature periodental destruction of the teeth. A clinical and genetic analysis of the Papillon-Lefevre Syndrome. J. Pediat. 65 895-908, 1964.

2- Matinez L.R.R et al. A case of Papillon_Lefevre syndrome Periodontics 3 292-295, 1965.

3- Haim S. Munk J.: Keratosis palmo_plantaris congenita with periodontosis, arachnodactyly and a peculiar deformity of the terminal phalanges. Br. J. Dermatology 77:42-54, 1965.

4- Coccia C.T., Mc Donald R.E , Mitchell D F.: Papillon-Lefevre syndrome, precocious periodontosis with palmo-plantar hyperkeratosis, J. Periodontol. 37: 408-414, 1966.

5- Schaffer A.W., Pearlstein H.H.: Hyperkeratosis palmo_plantaris with periodontosis (Papillon-Lefevre syndrome), Oral Surg. 24, 180_185, 1967

6- Smith P. et al : Seven cases of Papillon-Lefevre syndrome Periodontics 5:42-46, 1967.

7- Periman AOM: Papillon-Lefevre syndrome Br. Dental J. 123.: 484-488, 1966.

8- Wilson F. M.: Papillon-Lefevre Syndrome. Oral Surg 28: 488-492,

9- Carvel R. I.: Palmo-plantar Hyperkeratosis and premature periodontal destruction (Papillon-Lefevre syndrome, a 30 years study of two affected sisters) J. Oral Med. 24:73-82, 1969.

10- Brownstein M.H. Skolnik P., Papillon—Lefevre Syndrome. Arch Dermatol. 106: 533-534, 1972.

11_ Ohkawara A., Miura Y : Papillon-Lefevre Syndrome Arch. Dermatol. 109:726-728, 1974.