

SÍNDROME DE PAPILLON-LEFÈVRE

Cristina Viana

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária
Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal
18450@ufp.edu.pt

Inês Lopes Cardoso

Professora Associada
Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal
mic@ufp.edu.pt

RESUMO

A síndrome de Papillon-Lefèvre é uma desordem autossômica recessiva rara causada por mutações no gene que codifica catepsina C. Caracteriza-se por hiperqueratose difusa envolvendo a palma das mãos e planta dos pés. É normalmente diagnosticada pelos médicos dentistas, devido à periodontite que afecta as dentições decídua e permanente. Foram identificadas 52 mutações no gene da catepsina C que levam à expressão do fenótipo, no entanto, ainda não foi possível estabelecer relação entre as mutações e o grau de expressão.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Papillon-Lefèvre, hiperqueratose, catepsina C

ABSTRACT

Papillon-Lefèvre syndrome is a rare autosomal recessive disorder caused by mutations in cathepsin C gene. It is characterized by diffuse hyperkeratosis involving the palms and soles of the feet. It is commonly diagnosed by dentists because of the severe periodontitis affecting the deciduous and permanent dentition. About 52 different mutations have been identified in the cathepsin C gene leading to phenotype expression, however it was still not possible to establish a relationship between mutations and the degree of expression.

KEYWORDS

Papillon-Lefèvre syndrome, hyperkeratosis, cathepsin C

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Papillon-Lefèvre (PLS) ou queratodermia progressiva com doença periodontal foi descrita por dois médicos franceses, Papillon e Lefèvre, em 1924. É uma genodermatose rara com prevalência estimada de 1 a 4 casos por milhão de pessoas, sem predominância por sexo ou raça (Gorlin et al.). É transmitida como uma condição autossômica recessiva (Fischer et al.).

A PLS é causada por mutações no gene que codifica a catepsina C (CTSC). Esta é uma protease lisossomal conhecida como dipeptidil-peptidase 1, cujo gene se expressa nas regiões epiteliais, comumente afectadas na síndrome de Papillon-Lefèvre. Esta proteína tem uma provável função na diferenciação epitelial (Hart et al., "Mutations"). A catepsina está presente também nas células do sistema imune, incluindo leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e seus precursores, que se apresentam alterados na síndrome (Rao et al.; Hart et al., "Mutations"; Ulbro e Twetman).

Pretende-se com este trabalho fazer uma revisão dos aspectos genéticos e etiológicos da síndrome de Papillon-Lefèvre conhecidos até ao momento e avaliar as possibilidades de tratamento periodontal para a manutenção da saúde bucal preservando a função e estética no paciente PLS.

2. SINAIS CLÍNICOS

Clinicamente a PLS é caracterizada por hiperqueratose palmoplantar difusa geralmente envolvendo toda a superfície da palma das mãos e planta dos pés, podendo por vezes estender-se à região dorsal das mãos, pés, tendão de Aquiles, cotovelos e joelhos. A hiperqueratose palmoplantar típica desenvolve-se na primeira infância, geralmente nos três primeiros anos de vida. A vermelhidão psoriasiforme escamosa dos joelhos e cotovelos é observada na maioria dos casos (Pavankumar).

Outra característica importante da PLS é a periodontite severa levando a perda precoce da dentição decidua e permanente. A periodontite característica não responde às tradicionais modalidades de tratamento periodontal.

Como resultado da presença da catepsina C em células do sistema imune, há relatos de diminuição da fagocitose de neutrófilos, da quimiotaxia de leucócitos e diminuição periférica de linfócitos T2 com provável envolvimento no aumento da susceptibilidade a infecções (Rao et al.; Hart et al., "Mutations"; Ulbro e Twetma). Furunculose e abscesso piogénico do fígado são cada vez mais reconhecidos como complicações associadas ao comprometimento do sistema imune (Almuneef et al.; Dhadke et al.). Ainda mais estudos confirmam a associação entre o síndrome e a presença de abscesso do fígado (Sánchez-Fernández et al.; Tanaka et al.; Dhanawade et al.; Yazdanfar et al.).

Além disso, calcificações intracranianas (Hattab e Amin), atraso mental, hiperhidrose palmoplantar, cabelos esparsos e alterações nas unhas que se manifestam por ranhuras transversais e fissuras também foram relatados (Shahbaz et al.).

Num estudo recente vem relatado um caso de síndrome de Papillon Lefèvre associado a recorrente carcinoma celular escamoso (Al-Benna et al.).

Dois estudos descreveram pacientes com fenótipos clínicos mais leves, onde a queratose era apenas mínima (Cury; Kothiwale e Mathur).

De acordo com Vrahopoulos et al. (cit in Coeli et al.), o exame histopatológico das lesões é inespecífico, com hiperqueratose, paraqueratose irregular e moderado infiltrado inflamatório perivasculare, sendo o diagnóstico eminentemente clínico.

3. ASPECTOS GENÉTICOS

A PLS é causada por mutações no gene que codifica a catepsina C (CTSC). Estudos de Laass et al., em três famílias consanguíneas (duas de turcos e uma de origem germânica) e de outras três não consanguíneas (duas de origem germânica e uma da Etiópia) com onze membros das famílias afectados e seis não afectados, permitiram identificar o **locus** do referido gene no cromossoma 11 (q14-q21). Esta localização foi confirmada por Fischer et al. e Hart et al. ("Sublocalization").

Em 1997, Rao et al. fizeram a primeira caracterização do gene codificante da dipeptidil-peptidase, verificando que este gene é expresso em níveis elevados no pulmão, rim e placenta, em níveis moderados a baixos em muitos órgãos e em níveis apenas detectáveis no cérebro, sugerindo regulação tecido-específica. O gene também se expressa em altos níveis em várias células do sistema imune, como leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e seus precursores (Rao et al., Hart et al., "Mutations"). Hart et al. ("Mutations") verificaram ainda que o gene CTSC também se expressa nas regiões epiteliais normalmente afectadas por PLS.

Posteriormente, Toomes et al. mostraram que o gene codificante da catepsina C é composto por sete exões, tendo Hart et al. ("Identification") determinado que este gene se estende por 46 kb.

Estudos de Hart et al. ("Mutations") em cinco famílias turcas consanguíneas, permitiram identificar quatro mutações diferentes. No exão 6 foi identificada uma mutação nonsense (856C^{*}T), havendo paragem da síntese da proteína no aminoácido 286 (p.Q286X). Três mutações no exão 7 foram identificadas, incluindo uma deleção de nucleótido (1047delA) no codão 349, que leva ao aparecimento de um codão de terminação prematuro, uma deleção de 2 bp (1028-1029delCT) que resulta na introdução de um codão de terminação no aminoácido 343, e uma substituição G^{*}A no codão 429 (1286G^{*}A; p.W429X). Todos os pacientes PLS eram homocigóticos para mutações no gene catepsina C. Os pais e irmãos heterocigóticos não demonstravam a hiperqueratose palmoplantar ou periodontite severa de início precoce, característica da PLS. Também em 1999, Toomes et al. utilizaram um ensaio funcional para demonstrar uma perda quase total da actividade da catepsina C em pacientes PLS e actividade reduzida em portadores.

Em 2000, Hart et al. ("Haim-Munk") relataram a identificação de uma mutação no exão 6 do gene codificante da catepsina C (857A^{*}G) que leva à alteração de um aminoácido altamente conservado (p.Q286R). Os autores encontraram ainda uma outra mutação no mesmo exão (856C^{*}T; p.Q286X) numa família turca com PLS clássica.

Ainda em 2000, num estudo de Hart et al. em diversas famílias de etnias diferentes, foram identificadas 11 novas mutações: 445-446insATGT (leva a alteração do quadro de leitura com aparecimento de codão stop na posição 157); 622-623insC (leva também ao aparecimen-

to de códon de terminação na posição 223); 704G[°]A (p.W235X); 748C[°]T (p.R250X); 902G[°]C (p.G301V); 910T[°]A (p.Y304N); 956A[°]G (p.E319G); 199-222del (resulta na deleção dos amino-ácidos 67 a 74); 458C[°]T (p.T153I); 898G[°]A (p.G300S); e 1360A[°]G (p.E447G).

Zhang et al. mostraram por análise de haplótipo de irmãos com PLS, evidência de um efeito fundador de quatro mutações da catepsina C. Um total de 25 diferentes mutações da catepsina C foram relatados em 32 famílias com PLS. Uma característica destes resultados é a diversidade de mutações que têm sido identificadas. Para avaliar a generalidade das mutações na catepsina C, irmãos de cinco famílias com PLS supostamente independentes da Arábia Saudita, foram avaliados por análise de mutações e haplótipos. Os resultados permitiram identificar duas mutações do gene da catepsina C: uma nova mutação no exão 7 (p.G300D) num irmão de uma família; a mutação p.R272P no exão 6 em irmãos de quatro famílias. Esta última mutação tinha sido relatada previamente em duas outras famílias da Arábia Saudita. A presença da mutação p.R272P em quatro irmãos destas famílias árabes torna-a a mais frequente mutação da catepsina C relatada. Kurban et al. ("Evidence") identificaram esta mesma mutação (p.R272P) em membros de três famílias consanguíneas com PLS. A presença da mesma mutação em famílias de diferentes áreas geográficas fornece evidências para um efeito fundador para mutações do gene CTSC (Kurban et al., "Evidence").

Ainda em 2002, Cury et al. através da sequenciação dos exões do gene da catepsina C, identificaram uma nova mutação no exão 4, caracterizada por uma substituição 587T[°]C (p.L196P). Três indivíduos que apresentavam a expressão completa da síndrome mostraram-se homozigóticos para essa mutação. Um paciente que apresentou somente hiperqueratose plantar mostrou-se heterozigótico. Dois irmãos analisados também mostraram heterozigotia, mas sem nenhum dos sinais clínicos da doença, nem havendo aumento da susceptibilidade à doença periodontal.

Zhang et al. ("Biochemical") por análise mutacional do gene CTSC em três famílias norte-americanas com PLS identificaram quatro mutações, incluindo uma mutação nova (p.G139R). Todas as mutações CTSC estavam associadas a redução drástica da actividade da enzima protease.

Selvaraju V et al. identificaram três novas mutações nonsense (p.Q49X, p.Q69X e p.Y304X) que se encontravam em homozigotia nos indivíduos afectados das famílias indianas estudadas.

Hewitt C et al. demonstraram a existência de três outras mutações (c.386T[°]A/p.V129E, c.935A[°]G/p.Q312R e c.1235A[°]G/p.Y412C) em 21 famílias PLS. Os resultados deste estudo também sugerem que uma completa perda de função parece ser necessária para a manifestação do fenótipo. Neste estudo, apenas numa de duas famílias com periodontite pré-púbere foram detectadas mutações no gene CTSC. Estes não formavam uma classe funcional separada em relação aos observados com PLS clássica. Os indivíduos afectados por periodontite pré-púbere da outra família, não só não tinham mutações no gene CTSC, como também não partilhavam os haplótipos do locus CTSC. Estes dados sugerem que a periodontite pré-púbere seja uma doença geneticamente heterogénea que, em algumas famílias, apenas representa uma PLS parcialmente penetrante (Hewitt et al.).

Noack et al., com o objectivo de identificar as mutações CTSC em diferentes fenótipos PLS, incluindo formas atípicas isoladas e pré-púberes de periodontite agressiva (PAP), analisaram treze famílias com fenótipos diferentes. Em 11 das 13 famílias, 12 mutações diferentes foram

encontradas em 10 pacientes típicos, três casos atípicos e um paciente PAP. Três destas mutações resultam em proteína truncada sendo assim consideradas patogénicas. A troca de nucleótido c.854C[®]T (p.P285L) foi associada com uma perda quase total da actividade enzimática. A heterogeneidade fenotípica observada não pôde ser associada com genótipos específicos. Os autores concluíram que a variabilidade fenotípica da PLS associada com um fundo genético idêntico deve reflectir a influência de outros factores genéticos ou ambientais sobre a expressão da doença.

Ainda em 2008, quatro novas mutações no gene da catepsina C foram identificadas por Li et al.: uma mutação frameshift (116delG) no exão 1, uma mutação p.C255S no exão 6, e as mutações p.F314S e p.E335E no exão 7. Nenhuma destas mutações tinha sido descrita até então.

Ochiai et al. identificaram em 2009 duas novas mutações num homem japonês de 42 anos, uma no exão 1 (c.2T[®]C/p.M1T) e outra no exão 7 (c.901G[®]A/p.G301S), sendo o paciente heterozigótico para as duas mutações.

Já em 2010 foram identificadas mais duas mutações: num estudo de Pallos et al. uma deleção de dois nucleótidos (c.267-268del) no gene codificante da catepsina C, que se apresentava em homozigotia no paciente analisado de uma família brasileira; numa família paquistanesa, uma deleção de um nucleótido no exão 1 (c.21delG) que leva à ausência de catepsina C (Kurban et al., "A novel").

Mais ainda, existem cinco casos relatados na literatura com a variante de PLS de manifestação tardia (Pilger et al.). O fundo genético deste tipo de PLS é ainda desconhecido. Os autores descrevem o caso de uma mulher de 46 anos de idade com início tardio da queratodermia progressiva e uma história de dez anos de doença periodontal grave. Esta paciente não apresentou mutação no gene da catepsina C o que levou os autores a suspeitarem da existência de uma outra causa genética para as formas de início tardio da PLS. Por exame microbiológico foi identificada a presença de *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivales*, *Prevotella intermédia*, *Bacteroides forsythus* e *Treponema denticola*.

4. ASPECTOS DO TRATAMENTO PERIODONTAL

É consenso que em alguns pacientes que sofrem da síndrome de Papillon-Lefèvre se consegue deter o avanço da doença periodontal com instruções de higiene oral, extracção de dentes severamente doentes, antibioticoterapia sistémica e irrigação local com antimicrobianos (Rudiger et al.; Wiebe et al.; Eickholz et al.; Pacheco et al.; Hewitt et al.; Lux et al.; Schacher et al.; Toygar et al.; Noack et al.; Ulbro e Twetman). Mesmo dentes decíduos periodontalmente afectados de pacientes PLS podem ser tratados com sucesso (Schacher et al.) e a erradicação (supressão abaixo de níveis de detecção) de *A. actinomycetemcomitans* parece desempenhar um papel importante no sucesso do tratamento (Eickholz et al.; Schacher et al.). Contudo, foi sugerido que a extracção de todos os dentes decíduos, seguida por um período de edentulismo, explicaria em parte o facto de não haver perda de inserção recorrente nos dentes permanentes até aos 17 anos de idade num caso relatado (Wiebe et al.). Diversos autores (Ashri; Almuneef et al.) preconizam a extracção de todos os dentes decíduos como protocolo na gestão periodontal dos pacientes com PLS.

O diagnóstico precoce da síndrome permite adoptar um protocolo de tratamento para reduzir a flora patogénica da cavidade oral e incentivar uma terapia com antibiótico potente numa fase inicial, contribuindo para que os pacientes com PLS não estejam predestinados a serem desdentados na dentição permanente (Ulbro e Twetman). A terapia com uma abordagem multidisciplinar, cirurgia periodontal avançada, tratamento ortodôntico, protético e implantes pode ser uma modalidade de tratamento adequada à reabilitação dentária em pacientes portadores de PLS, desde que estes sejam monitorizados e estimulados a manter uma higiene oral adequada (Toygar et al.).

O tratamento das manifestações cutâneas é usualmente feito com queratolíticos e emolientes (ácido salicílico e ureia) e retinóides sistémicos, incluindo acitretina e isotretinoína (Almuneef et al.). O mecanismo de acção dos retinóides na síndrome de Papillon-Lefèvre é desconhecido, mas há excelente resposta das lesões cutâneas e da cavidade oral, com diminuição do edema e eritema gengivais (Coeli et al.). Alguns autores defendem que o tratamento deve ser iniciado antes da erupção dos dentes permanentes (por volta dos cinco anos), para que se consiga a sua preservação na idade adulta (Coeli et al.). A dose inicial preconizada para acitretina é 0,5mg/Kg/dia e 1,5mg/Kg/dia para isotretinoína, com posterior redução progressiva concomitante à melhora clínica do paciente. Segundo Balci et al., o uso de baixas doses de acitretina no tratamento da PLS associada a queratoderma palmoplantar é seguro e eficaz, embora não curativo. Tash et al. relatam o sucesso do tratamento da hiperqueratose palmoplantar com uma combinação de acitretina e PUVA tópica (8-metoxipsoralin-ultravioleta A fotoquimioterapia acitretina). Quatro meses após o início do tratamento com acitretina, a paciente mostrou o aparecimento de novos dentes decíduos.

5. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A síndrome de Papillon-Lefèvre (PLS) expressa-se por um fenótipo caracterizado por uma destruição periodontal precoce grave, além de uma hiperqueratose palmoplantar. Pesquisas mostram que esta síndrome é causada por mutações no gene que codifica a catepsina C, uma protease lisossomal, igualmente conhecida como dipeptidil-peptidase 1, localizada no cromossoma 11(q14 -q21) (Fischer et al.; Hart et al., "Sublocalization"; Toomes et al.). Suas principais funções são degradação de proteínas e activação de pró-enzimas, além de função imunológica. É altamente expressa em vários tecidos, tais como as células do sistema imunitário (leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e seus precursores) assim como nas regiões epiteliais normalmente afectadas pela PLS (Rao et al.). Assim a inactivação da dipeptidil-peptidase1, devido a mutações que resultam no bloqueio dessas respostas pode levar a infecção da gengiva e tecidos adjacentes por patogénios, levando a perda dentária (Toomes et al.). Sendo o epitélio juncional sucular a primeira linha de defesa mecânica do periodonto contra agentes patogénios, outra possibilidade de interferência do gene CTSC mutante na progressão da doença periodontal seria através do seu papel na diferenciação epitelial ou descamação. Esta proteína é lisossomal e não pode ser transportada para este organelo se estiver truncada, levando ao fenótipo da doença. Um entendimento mais completo da fisiologia funcional da catepsina C traz implicações significativas para a compreensão do desenvolvimento normal e anormal da pele e susceptibilidade à doença periodontal (Hart et al., "Mutations").

Uma característica interessante do gene da catepsina C é que mutações nesse gene levam também a outras duas condições estritamente relacionadas e que devemos considerar no

diagnóstico diferencial: a síndrome Haim-Munk (HMS) e periodontite pré-púbere. Das muitas hiperqueratoses palmoplantares (PPK), apenas a síndrome de Papillon-Lefèvre (PLS) e síndrome Haim-Munk (HMS) estão associadas com destruição periodontal precoce (Hart et al., "Haim-Munk").

Entretanto, todos os estudos de ligação genética e mutação para PLS têm demonstrado que a PLS é geneticamente homogênea. Uma completa perda de função também parece ser necessária para a manifestação do fenótipo. Contudo a expressão fenotípica da síndrome de Papillon-Lefèvre é heterogênea quanto à gravidade das lesões dermatológicas, bem como dos sintomas periodontais (Ulbro e Twetman). Segundo Noack et al., a heterogeneidade fenotípica observada não pode ser associada com genótipos específicos, refletindo a influência de outros factores genéticos ou ambientais.

Cerca de 52 diferentes mutações foram detectadas no gene da catepsina C provocando perda de função e consequente expressão do fenótipo da PLS. Até ao momento, os estudos realizados não conseguiram estabelecer nenhum tipo de relação entre os tipos de mutações e o grau de expressão fenotípica.

Quanto ao sucesso do tratamento periodontal do paciente PLS é relevante o diagnóstico precoce e uma abordagem terapêutica multidisciplinar, além da manutenção de uma higiene oral adequada.

6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Al-Benna, S., et al. "Papillon-Lefèvre Syndrome and Squamous Cell Carcinoma: A Case Report." *Cases J* 2 (2009): 7067-69.

Almuneef, M., et al. "Pyogenic Liver Abscess and Papillon-Lefèvre Syndrome: Not a Rare Association." *Pediatrics* 111.1 (2003): 85-88.

Ashri, N. Y. "Early Diagnosis and Treatment Options for the Periodontal Problems in Papillon-Lefèvre Syndrome: a Literature Review." *J Int Acad Periodontol* 10.3 (2008): 81-86.

Balci, D. D., et al. "Acitretin for Papillon-Lefèvre Syndrome in a Five-Year-Old Girl." *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 74 (2008): 71-73.

Coeli, F. R., et al. «Você conhece esta síndrome?" *An Bras Dermatol* 83.4 (2008): 375-77.

Cury, V. F., et al. «A Novel Mutation of the Cathepsin C Gene in Papillon-Lefèvre Syndrome." *J Periodontol* 73.3 (2002): 307-12.

Dhadke, S. V., et al. "Papillon-Lefèvre Syndrome.» *J Assoc Phys Índia* 54 (2006): 167-69.

Dhanawade, S. S., S. D. Shah, e G. M. Kakade. "Papillon-Lefevre Syndrome with Liver Abscess." *Indian Pediatr* 46.8 (2009): 723-25.

Eickholz, P., et al. "Combined Mechanical and Antibiotic Periodontal Therapy in a Case of Papillon-Lefèvre Syndrome." *J Periodontol* 72.4 (2001): 542-49.

Fischer, J., et al. "Mapping of Papillon-Lefèvre Syndrome to the Chromosome 11q14 Region." *Eur J Hum Genet* 5.3 (1997): 156-60.

Gorlin R. J., H. Sedano, e V. E. Anderson. "The Syndrome of Palmar Plantar Hyperkeratosis and Premature Periodontal Destruction of the Teeth: a Clinical and Genetic Analysis of the Papillon-Lefèvre Syndrome." *J Pediatrics* 65 (1964): 895-908.

Hart, P. S., et al. «Identification of Cathepsin C Mutations in Ethnically Diverse Papillon-Lefèvre Syndrome Patients." *J Med Genet* 37 (2000): 927-32.

Hart, T. C., et al. «Sublocalization of the Papillon-Lefèvre Syndrome Locus on 11q14-q21." *Am J Med Genet* 79.2 (1998): 134-39.

Hart, T. C., et al. «Haim-Munk syndrome and Papillon-Lefèvre syndrome are allelic mutations in cathepsin C." *J Med Genet* 37 (2000): 88-94.

Hart, T. C., et al. «Mutations of the Cathepsin C Gene Are Responsible for Papillon-Lefèvre Syndrome." *J Med Genet* 36.12 (1999): 881-87.

Hattab, F. N., e W. N. Amin. "Papillon-Lefèvre Syndrome With Albinism: A Review of the Literature and Report of 2 Brothers." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100.6 (2005): 709-16.

Hewitt, C., et al. "The Role of Cathepsin C in Papillon-Lefèvre Syndrome, Prepubertal Periodontitis, and Aggressive Periodontitis." *Hum Mutat* 23.3 (2004): 222-28.

Janjua, Shahbaz A., e Amor Khachemoune. "Papillon-Lefèvre Syndrome: Case Report and Review of the Literature." *Dermatol on line J* 10.1 (2004): 13-20.

Kothiwale, S. V., e S. Mathur. "Partial Expression of Papillon Lefèvre Syndrome." *Indian Journal of Dental Research* 19.3 (2008): 264-66.

Kurban, M., et al. "A Novel Mutation in the Cathepsin C Gene in a Pakistani Family with Papillon-Lefevre Syndrome." *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24.8 (2010): 967-69.

Kurban, M., et al. "Evidence for a Founder Mutation in the Cathepsin C Gene in Three Families with Papillon-Lefèvre Syndrome." *Dermatol* 219.4 (2009): 289-94.

Laass, M. W., et al. «Localisation of a Gene for Papillon-Lefèvre Syndrome to Chromosome 11q14-Q21 by Homozygosity Mapping." *Hum Genet* 101 (1997): 376-82.

Li, X., et al. "Mutational Analysis of the Cathepsin C Gene in a Family of Han Nationality with Papillon-Lefèvre Syndrome." *U.S. National Library of Medicine. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 25.5 (2008): 502-05.

Lux, C. J., et al. "Orthodontic Treatment in a Patient with Papillon-Lefèvre Syndrome." *J. Periodontol* 76.4 (2005): 642-50.

Noack, B., et al. Functional Cathepsin C Mutations Cause Different Papillon-Lefèvre Syndrome Phenotypes." *J Clin Periodontol* 35.4 (2008): 311-16.

Ochiai, T., et al. "Novel pM1T and Recurrent pG301S Mutations in Cathepsin C in a Japanese Patient with Papillon-Lefèvre Syndrome: Implications for Understanding the Genotype/Phenotype Relationship." *J Dermatol Sci* 53.1 (2009): 73-75.

Pacheco, J. J., et al. "Treatment of Papillon-Lefèvre Syndrome Periodontitis." *J Clin Periodontol* 29.4 (2002): 370-74.

Pallos, D., et al. "Novel Cathepsin C Mutation in a Brazilian Family with Papillon-Lefèvre Syndrome: Case Report and Mutation Update." *J Dent Child (Chic.)* 77.1 (2010): 36-41.

Papillon, M. N., e B. Lefevre. "Deux cas de keratodermie palmaire et plantaire symmetrique familiale (maladie de Meleda) chez le frère et la soeur: Coexistence dans les deux cas d'alterations dentaires graves." *Bull Soc Fr Dermatol* 31 (1924): 82-87.

Pavankumar, K. «Papillon-Lefevre Syndrome : A Case Report.» *The Saudi Dental J.* 22 (2010): 95-98.

Pilger, U., et al. "Late-Onset Papillon-Lefèvre Syndrome without Alteration of the Cathepsin C Gene." *J Am Acad Dermatol* 49.5 (2003): 240-43.

Rao, N. V., G. V. Rao, e J. R. Hoidal. "Human Dipeptidyl-Peptidase I. Gene Characterization, Localization and Expression." *J Biol Chem* 272.15 (1997): 10260-65.

Rudiger, S., G. Petersilka, e T. F. Flemmig. "Combined Systemic and Local Antimicrobial Therapy of Periodontal Disease in Papillon-Lefèvre Syndrome. A Report of 4 Cases." *J Clin Periodontol* 26.12 (1999): 847-54.

Sánchez-Fernández, P., K. Sánchez-Reyes, e R. Blanco-Benavides. "Clinical Images in Gastroenterology. Pyogenic Liver Abscess with Pleural Complication and Papillon-Lefevre Syndrome." *Rev Gastroenterol Mex* 72.3 (2007): 249.

Schacher, B., et al. "Periodontal Therapy in Siblings with Papillon-Lefèvre Syndrome and Tinea Capitis: a Report of Two Cases." *J Clin Periodontol* 33.11 (2006): 829-36.

Selvaraju, V., et al. "Mutation Analysis of the Cathepsin C Gene in Indian Families with Papillon-Lefèvre Syndrome." *BMC Med Genet* 4.5 (2003): 5-12.

Tanaka, I., et al. "Papillon-Lefèvre Syndrome with Pyogenic Liver Abscess: Case Report Focusing on Radiological Findings and Review of The Literature." *Acta Gastroenterol Belg* 71.4 (2008): 429-30.

Tash, L., et al. "Successful Treatment of Papillon Lefèvre Syndrome with a Combination of Acitretin and Topical-PUVA; a Four Year Follow Up." *J Turk Acad Dermatol* 3.3 (2009): 93301-04.

Toomes, C., et al. "Loss-Of-Function Mutations in the Cathepsin C Gene Result in Periodontal Disease and Palmoplantar Keratosis." *Nat Genet* 23.4 (1999): 421-24.

Toygar, H. U., et al. «Combined Therapy in a Patient with Papillon-Lefèvre Syndrome: a 13-Year Follow-Up." *J Periodontol* 78.9 (2007): 1819-24.

Ullbro, C., e S. Twetman. "Review Paper: Dental Treatment for Patients with Papillon-Lefèvre Syndrome (PLS)." *Eur Arch Paediatr Dent* 8.1 (2007): 4-11.

Wiebe, C. B., et al. "Successful Periodontal Maintenance of a Case with Papillon-Lefèvre Syndrome: 12-Year Follow-Up and Review of the Literature." *J Periodontol* 72.6 (2001): 824-30.

Yazdanfar, A., e S. Farahnaki. "Late-Onset Papillon-Lefevre Syndrome with Pyogenic Liver Abscesses: Report of One Case." *Int J Dermatol* 48.1 (2009): 76-78.

Zhang, Y., et al. "Biochemical and Mutational Analyses of the Cathepsin C Gene (CTSC) in Three North American Families with Papillon-Lefèvre Syndrome." *Hum Mutat J* 20.1 (2002): 75-80.

Zhang, Y., et al. "Evidence of a Founder Effect for Four Cathepsin C Gene Mutations in Papillon-Lefèvre Syndrome Patients." *J Med Genet* 38.2 (2001): 96-101.