

**JORGE FILIPE OLIVEIRA COSTA RIBEIRO**



SÍNDROME DE PAPILLON-LEFÈVRE

FCS-UFP

Porto, 2008



**JORGE FILIPE OLIVEIRA COSTA RIBEIRO**

SÍNDROME DE PAPILLON-LEFÈVRE

FCS-UFP

Porto, 2008

**JORGE FILIPE OLIVEIRA COSTA RIBEIRO**

SÍNDROME DE PAPILLON-LEFÈVRE



Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do  
grau de licenciado em Medicina Dentária

## SUMÁRIO

A Síndrome Papillon-Lefèvre, doença rara do tipo autossômico recessivo. Caracteriza-se pela hiperqueratose palmo-plantar com periodontite agressiva, a qual conduz à perda prematura dos dentes deciduos e permanentes, podendo ocorrer outras anomalias associadas a órgãos intrnos, como figado e rins.

Várias mutações do gene da Catepsina C, uma proteína relacionada com o mecanismo de defesa de polimorfonucleados contra *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, têm sido apresentadas como principal causa para o aparecimento desta patologia, dada a sua interferência na capacidade funcional da Catepsina C.

O diagnóstico praticamente é clínico, tendo, no entanto, a radiologia, um papel importante neste ponto, no qual, muitas vezes, é o médico dentista o primeiro a ter contacto com a patologia.

O tratamento desta patologia baseia-se nas duas grandes entidades clínicas da mesma, sendo que a antibioterapia de associação tem apresentado bons resultados a nível periodontal, embora existam outras correntes terapêuticas com eficácia semelhante. Do ponto de vista dermatológico as terapêuticas centram-se, principalmente, na utilização de retinoides orais.

A prostodontia removível e a implantologia são áreas nas quais a reabilitação oral do paciente se poderá apoiar.

## SUMMARY

Papillon-Lefèvre syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by hyperkeratosis of the palms and soles and severe destructive periodontal disease affecting both the primary and permanent teeth, and sometimes liver and kidneys are also affected.

Some mutations of the gene of Cathepsin C, a protein related with the mechanism of defense of polimorfonucleados against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, have been presented as main cause for the appearance of this pathology.

The diagnosis is practically clinical, having, however, radiology, an important paper in this point, in which, many times, the first one is the dentist to have contact with the pathology.

The treatment of this pathology is based on the two great clinical entities, where antibiotherapy of association has presented good results the periodontal level, even so exists other treatments with similar effectiveness. Dermatological treatment is centred, mainly, in the use of oral retinoids.

The removable prosthodontics and the implantology are areas in which the verbal whitewashing of the patient if will be able to support.

Dedico este trabalho a quem sempre me ajudou e motivou...

...aos meus pais...

...os meus avós...

...aos meus padrinhos.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais por todo o apoio e ajuda que me deram...

Ao meu orientador, Dr. Carlos Guimarães, pela sua enorme disponibilidade e paciência...

À Marisa e ao Bruno, pela fantástica companhia que me fizeram, ao longo destes anos, nas viagens de ida e volta para Santa Maria da Feira...

A todos aqueles que, directa ou indirectamente, contribuíram para a conclusão da minha Licenciatura...

Ao meu grande amigo Norberto C., o único que até hoje me deu aquela oportunidade fantástica de viver a enorme Alegria...

E a Ti que estás aí em cima e sempre me ajudaste...

# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| INTRODUÇÃO  | 1  |
| DESENVOLVIMENTO   |    |
| I. SÍNDROME DE PAPILLON-LEFÉVRE – ENQUADRAMENTO TEÓRICO         | 5  |
| II. BASES GENÉTICAS DO SÍNDROME DE PAPILLON-LEFEVRE             | 7  |
| II.1. A catepsina C – uma proteína de importância no PLS        | 11 |
| III. PATOGENESE DO PLS  | 14 |
| III.1. Processamento do hCAP 18 em LL37                         | 22 |
| IV. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO PLS                               | 27 |
| IV.1. Periodontite Agressiva                                    | 27 |
| IV.1.1. O Periodonto  | 27 |
| IV.1.1.1. Anatomia macroscópica do Periodonto                   | 27 |
| IV.1.1.1.1. Gengiva   | 28 |
| IV.1.1.1.2. Ligamento Periodontal                               | 28 |
| IV.1.1.1.3. Cimento radicular                                   | 29 |
| IV.1.1.1.4. Osso alveolar                                       | 29 |
| IV.1.1.2. A Periodontite Agressiva como entidade clínica do PLS | 30 |
| IV.2. Hiperqueratose Palmo-plantar                              | 33 |
| IV.2.1. A Pele  | 33 |
| IV.2.1.1. Constituição anatômica e histológica                  | 33 |
| IV.2.1.1.1. Hipoderme   | 33 |
| IV.2.1.1.2. Derme   | 34 |
| IV.2.1.1.3. Epiderme  | 34 |
| IV.2.1.1.3.1. Queratina   | 35 |
| IV.2.1.1.4. Etiologia e patogenese dos tumores da pele          | 36 |
| IV.2.1.1.4.1. Histologia da Hiperqueratose palmo-plantar        | 38 |
| IV.2.1.1.4.1.1. Acantose  | 38 |
| IV.2.1.1.4.1.2. Hiperqueratose                                  | 38 |
| IV.2.1.1.4.1.3. Paraqueratose                                   | 39 |
| IV.2.1.1.4.1.4. Hiperplasia do tipo Psoríase                    | 39 |
| IV.3. Infecções piogénicas recorrentes                          | 40 |

|   |    |
|---|----|
| IV.3.1. Abscesso piogénico do fígado  | 40 |
| IV.3.2. Hepatite  | 42 |
| IV.3.2.1. Hepatite xantogranulomatosa   | 42 |
| IV.3.3. Pielonefrite  | 43 |
| IV.3.3.1. Pielonefrite xantogranulomatosa   | 43 |
| IV.4. Outras alterações clínicas  | 45 |
| V. DIAGNÓSTICO DO PLS   | 46 |
| V.1. Diagnóstico clínico  | 46 |
| V.1.1. Alterações a nível oral – periodontite agressiva   | 46 |
| V.1.2. Alterações a nível da pele – hiperqueratose palmo-plantar                                      | 48 |
| V.2. Diagnóstico radiológico  | 50 |
| V.3. Diagnóstico diferencial  | 51 |
| V.4. Diagnóstico microbiológico   | 52 |
| VI. CASOS CLÍNICOS  | 53 |
| VI.1. Caso clínico 1  | 53 |
| VI.2. Caso clínico 2  | 54 |
| VI.3. Caso clínico 3  | 55 |
| VI.4. Caso clínico 4  | 55 |
| VI.5. Caso clínico 5  | 56 |
| VI.6. Caso clínico 6  | 57 |
| VI.7. Caso clínico 7  | 58 |
| VI.8. Caso clínico 8  | 58 |
| VI.9. Caso clínico 9  | 59 |
| VI.10. Caso clínico 10  | 60 |
| VI.11. Caso clínico 11  | 62 |
| VI.12. Caso clínico 12  | 63 |
| VII. PROPOSTAS DE TRATAMENTO DO PLS   | 64 |
| VII.1. Proposta de tratamento da Periodontite Agressiva em pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre | 64 |
| VII.1.1. Extracções dos dentes decíduos com período de edentulismo                                    | 65 |
| VII.1.2. Erradicação, abaixo dos níveis de detecção de <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>    | 66 |
| VII.1.3. Higiene oral, raspagem e alisamento radicular, coadjuvadas com                               |    |

|   |    |
|---|----|
| suporte antibiótico   | 67 |
| VII.2.    Propostas de Tratamento da Hiperqueratose Palmoplantar em Pacientes<br>com Síndrome de Papillon-Lefèvre | 70 |
| VIII.    REABILITAÇÃO ORAL EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PAPILLON-LEFÈVRE  | 72 |
| VIII.1.    REABILITAÇÃO COM PROSTODONTIA REMOVÍVEL  | 72 |
| VIII.2.    REABILITAÇÃO COM IMPLANTES   | 73 |
| CONCLUSÃO   | 76 |
| BIBLIOGRAFIA  |    |
| ANEXOS  |    |

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**cM** – centimogramas

**CTSC** – Catepsina C

**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico

*E. Coli* - *Escherichia coli*

**ESTA** – *Express Sequence Tags*

**Kb** – kilobases

**KDa** – kilodaltons

**mg** - miligramas

**mRNA** – ácido ribonucleico mensageiro

**NK** – Natural Killers

*S. aureus* - *Staphylococcus aureus*

**Vit. A** – Vitamina A

## ÍNDICE DE IMAGENS

- Imagem 1** - Paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre exibindo sinais de Periodontite Agressiva p. 30
- Imagem 2** - Constituição histológica da epiderme. Imagem microscópica da pele Espessa. p. 35
- Imagem 3** - Imagem Radiográfica de um abscesso hepático, numa paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre p. 41
- Imagem 4** - Paciente com 7 anos de idade, exibindo sinais clínicos de Periodontite Agressiva característica da Síndrome de Papillon-Lefèvre p. 47
- Imagem 5** - Inflamação gengival evidente num paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre p. 47
- Imagem 6** - Hiperqueratose palmo-plantar com extensão dorsal p. 48
- Imagem 7** - Hiperqueratose palmo-plantar com extensão até à zona dorsal das mãos e pés p. 49
- Imagem 8** - Ortopantomografia de um paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre, evidenciando destruição severa de osso alveolar p. 50
- Imagem 9** - Ortopantomografia de um paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre, exibindo sinais radiológicos da patologia p. 50
- Imagem 10** - Hiperqueratose palmar p. 53
- Imagem 11** - Ortopantomografia mostrando perda de osso alveolar p. 54
- Imagem 12** - Hiperqueratose palmar p. 54

|  |       |
|--|-------|
| <b>Imagem 13</b> - Status radiográfico de um paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre   | p. 55 |
| <b>Imagem 15</b> - Sinais clínicos de Periodontite Agressiva – entidade clínica do Síndrome de Papillon-Lefèvre                      | p. 56 |
| <b>Imagem 16</b> - Ortopantomografia evidenciando a destruição severa de osso alveolar   | p. 57 |
| <b>Imagem 17</b> - Hiperqueratose plantar  | p. 58 |
| <b>Imagem 18</b> - Lesões de Hiperqueratose com extensão para zona dorsal dos pés  | p. 59 |
| <b>Imagem 19</b> - Hiperqueratose palmar   | p. 60 |
| <b>Imagem 20</b> - Sinais clínicos de Periodontite Agressiva   | p. 61 |
| <b>Imagem 21</b> - Perda dentária precoce  | p. 62 |
| <b>Imagem 22</b> - Ortopantomografia mostrando a colocação de 5 implantes Mandibulares num paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre | p. 73 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1 -** ilustração da constituição do periodonto

p.27

## INTRODUÇÃO

A prática clínica de um Médico Dentista constitui, na sua essência, uma actividade onde entram múltiplos factos inopinados e sensações fortes. O aparecimento de casos clínicos complexos e únicos faz desta profissão, exigente e abarcante, uma verdadeira caixa de surpresas, prescrevendo, logo à partida, formação contínua actualizada, diversificada, inovadora e eficiente.

Inclusas nessas surpresas, encontram-se patologias raras as quais, nem sempre, são correctamente diagnosticadas e que, muitas vezes, é o Médico Dentista, o primeiro profissional de Saúde, a ter contacto directo com elas.

Dentre aquelas, podem salientar-se as Patologias Sistémicas com repercussões nas arcadas dentárias e maxilares.

A Displasia Cleidocraneana é um exemplo. Segundo Petropoulos et al., (2004), os pacientes com Displasia Cleidocraneana tendem a ser de pequena estatura, com cabeças proporcionalmente grandes, apresentando bossas parietais e frontais pronunciadas.

Apresentam, frequentemente, hipertelorismo ocular, nariz com base ampla e ponte nasal deprimida.

Relativamente à dentição, dentes permanentes não erupcionados e supranumerários, são, por vezes, encontrados.

A Síndrome de Ellis-Van Creveld, de acordo com Baujat et al., (2007), apresenta como manifestações orais a maloclusão, aderências labiogengivais, gengiva hipertrofica, *frenulum* labiogengival hipertrófico, margens incisais serradas, diastemas, hipoplasia, hipodontia, erupção prematura dos dentes, ao nascimento ou exfoliação prematura. É também uma patologia sistémica que manifesta repercussões nas arcadas dentárias.

A Síndrome de Crouzon é outro exemplo de patologias que têm afectação a nível da cavidade oral. Explicita Zanini et al., (*cit in*. Yacubian-Fernandes 2007), que esta Síndrome, bem como outros, designadamente o de Apert e de Pfeiffer, são também chamados de craniossinostoses

(fecho precoce das suturas cranianas) sindrómicas. A exoftalmia, hipertelorismo, hipoplasia da face média com prognatismo relativo e a má oclusão dentária, apresentam-se como outras alterações presentes.

A Síndrome de Down exhibe, tal como os outros Síndromes características a nível oral. Segundo Caldwell et al., (*cit in. Oredugba 2007*) perfazem nove as características a nível dentário que foram dadas a conhecer para esta Síndrome. São elas, de acordo com Lokart (*cit in. Oredugba 2007*), macroglossia (língua aumentada), língua fissurada, maxila subdesenvolvida, língua protruída, ausência congénita de dentes, maloclusão dentária, palato profundo, salivação aumentada e microdontia (dentes mais pequenos que o normal). Uma das características faciais mais evidentes é o subdesenvolvimento do terço médio da face e a consequente tendência para Classe III esquelética.

A Síndrome de Papillon-Lefèvre, segundo Jiménez-Córdoba et al., (1999), é uma patologia rara, autossómica recessiva pertencente ao grupo de queratoma palmo-plantar.

Foi descrita, pela primeira, vez por Papillon e Lefèvre em 1924.

Trata-se de uma doença pouco frequente, não tendo predisposição por sexo e estando associada a consanguinidade. As manifestações clínicas desta Síndrome podem iniciar-se aos 3 meses de idade e, ambas as patologias (periodontite e queratose palmo-plantar), podem coexistir no tempo ou surgirem como entidades separadas.

Existem assim inúmeras patologias que levam a alterações na cavidade oral.

Foi esta variedade de Síndromes e a sua raridade, bem como o grau de afectação que apresentam na cavidade oral, que me levaram, numa primeira abordagem, a decidir investigar sobre uma Síndrome, o qual se relacionasse com a Medicina Dentária, fazendo dele objecto de estudo aprofundado desta monografia.

A escolha do tema teve como móbil inicial, a selecção de uma patologia sistémica com interferência nas arcadas dentárias. Após a pesquisa de vários Síndromes, seleccionei o de Papillon-Lefèvre por ser uma patologia rara, já falada em aulas de disciplinas de anos anteriores, não sendo, por isso mesmo, totalmente desconhecida por mim, e cuja acção do

Médico Dentista tem um papel fundamental no diagnóstico e tratamento, no que concerne à afectação da cavidade oral.

Neste trabalho de pesquisa e revisão bibliográfica, farei uma abordagem ao tema em questão – Síndrome de Papillon-Lefèvre, onde serão tidos em consideração aspectos importantes para o conhecimento científico e clínico da doença. Neste âmbito entrarão referências a questões, organizando as rubricas: manifestações clínicas da Síndrome, etiologia, patogénese, diagnóstico e possíveis planos de tratamento.

Com este trabalho de investigação, pesquisa bibliográfica, filtragem e revisão da mesma, pretendo, dar a conhecer a Síndrome de Papillon-Lefèvre; compreender a patologia em causa; compilar informação sobre o tema em questão; actualizar conhecimentos sobre a patologia descrita, elucidar para a existência de Síndromes raras com repercussões na cavidade oral, desenvolver estratégias de abordagem clínica em pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre; desenvolver competências do ponto de vista terapêutico.

Para a elaboração desta monografia utilizei a seguinte metodologia: pesquisa bibliográfica de informação contida em livros técnicos, artigos científicos, temporalmente limitados aos anos compreendidos entre 1999 e 2008 que abordam o tema escolhido, de modo a obter informação pormenorizada sobre os vários conteúdos que vão ser incluídos e expostos neste trabalho.

Para tal foi feita uma pesquisa recorrendo aos motores de busca biblioteca da FCS-UFP e FMDUP, Pub-Med, Scielo, B-on, Science Direct, Google, revistas e livros.

Foram utilizadas palavras-chave, nomeadamente: *aetiology, aggressive periodontitis, anatomy, cathepsin C mutation, Crouzon disease, dental implant, Down Syndrome, Ellis-Van Creveld Syndrome, granenzime, Haim-Munk Syndrome, hepatic disease, hepatitis, LL37, oral retinoid, Palmoplantar Hyperkeratosis, Papillon-Lefèvre Syndrome, patogenesis, periodontal disease, pielonephritis, prosthodontics, pyogenic liver abscess, rehabilitation, skin, tooth loss, treatment, tumour, xantogranulomatous.*

Esta selecção de *key-words* permitiu filtrar a informação, bem como reduzir o número de artigos que abordassem o tema. Havendo uma relação entre Síndrome de Papillon Lefèvre e periodontite agressiva, foi possível, através da função MeSHh Database escolher artigos, que

apenas relacionassem a Síndrome em questão e a patologia periodontal, filtrando deste modo a informação, conseguindo, fazer a sua condensação, tornando-a mais específica e organizada, sendo a mesma metodologia de cruzamento de informação utilizada para as outras *key-words*.

Um trabalho deste teor torna-se bastante aliciante e fornece abundante e profundo conhecimento científico para mim próprio e para partilhar, que poderá ser uma fonte de informação e ponto de partida para outras investigações.

Porém, as limitações surgem e prendem-se ou redundam em ausência de mais dados comprovados cientificamente, para que esta investigação se torne ainda mais completa como era o meu desejo.

Ressalta-me a esperança da ciência estar em constante mutação e desenvolvimento, aberta, permanentemente, a novas possibilidades para atingir metas mais distantes.

## I. SÍNDROME PAPILLON-LEFÈVRE – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

A Síndrome Papillon-Lefèvre, doença rara do tipo autossómico recessivo, que ocorre entre o primeiro e o quinto ano de vida, caracteriza-se pela hiperqueratose palmo-plantar com periodontite agressiva, a qual conduz à perda prematura dos dentes deciduos e permanentes. (Rathi, 2002)

Trata-se de uma displasia palmoplantar ectodérmica do tipo IV. (Shahbaz et al., 2004)

Foi descrito pela primeira vez por Papillon e Lefèvre, os quais diagnosticaram a patologia em 2 dois irmãos – 1 rapaz e uma rapariga – afectados por hiperqueratose palmoplantar associada a periodontite severa com perda de dentes deciduos e definitivos. (Ikeshima, 2006).

A ciência, desde 1924, data em que os 2 médicos Franceses reportaram a Síndrome foi pela primeira, tem vindo a desenvolver trabalho e estudos do sentido de encontrar uma causa ou causas específicas para o aparecimento desta doença.

Muita investigação já foi feita com este objectivo, porém os resultados ainda são escassos para dar uma resposta concreta e válida à questão. Qual a etiologia da Síndrome Papillon-Lefèvre?

De acordo com Jiménez-Córdoba et al. (1999), até ao momento, a mesma ainda é desconhecida. No entanto existe uma predisposição genética com a doença, que se associa ao gene que codifica a Catepsina C.

Esse codifica a protease cisteína-lisossomal também conhecida como dipeptidyl-peptidase I cuja função é remover dipeptidos da terminação do substrato da proteína, possuindo também uma actividade de endopeptidase. (Shahbaz et al., 2004)

Segundo Hart et al. (1999), a mensagem do gene da protease lisossomal Catepsina C (CTSC), funcionalmente importante no crescimento estrutural e desenvolvimento da pele, bem como na susceptibilidade para a doença periodontal, é expresso em níveis elevados numa variedade de células imunes, incluindo leucócitos polimorfonucleados, macrófagos e seus precursores.

É também expressa nas regiões epiteliais habitualmente afectadas pela Síndrome Papillon-Lefèvre como as palmas das mãos, plantas dos pés, joelhos e gengiva queratinizada. (Shahbaz et al., 2004)

Verifica-se portanto uma multiplicidade de factores aparentemente envolvidos no aparecimento desta patologia tão rara, destacando-se as mutações do gene da Catepsina C, como causas prováveis para a sua manifestação clínica. (Hart et al., 1999)

Do ponto de vista clínico, este gene é importante, na medida em que, as suas mutações podem também levar ao aparecimento de outras duas patologias semelhantes, nomeadamente a Síndrome de Haim-Munk e a peridontite pré-puberal. (Shahbaz et al., 2004)

A causa exacta para o aparecimento da doença periodontal ainda não foi encontrada, mas poderá estar associada ao decréscimo da fagocitose por neutrófilos, à infecção bacteriana e actividade errada das células T e B. (Hart et al., 1999)

## II. BASES GENÉTICAS DA SÍNDROME PAPILLON-LEFÈVRE

A Síndrome Papillon-Lefèvre é uma doença autossômica recessiva. (Ikeshima, 2006).

De acordo com Shahbaz et al. (2004), a causa para o aparecimento da Síndrome Papillon-Lefèvre não está bem descrita, estudada e compreendida. Contudo, recentemente, dois grupos de pesquisadores descobriram uma relação entre a perda de função do gene da Catepsina C e mutações que afectam ambos os alelos do gene localizados no cromossoma 11q14.1-q14.3.

A sua localização específica encontra-se entre D11S4082 e D11S931, onde é codificada a protease lisossomal Catepsina C, ou dipeptidil aminopeptidase I. (Frezzini et al., 2004)

As mutações ocorrem em qualquer região do genoma podendo ou não atingir uma região codificante. Em humanos, cerca de 95% do material genético, não codifica para qualquer gene. Se as mutações surgirem nessas regiões não têm expressão fenotípica. Mas se a mutação ocorrer na região codificante ou nas regiões reguladoras de um gene estrutural podem alterar o produto daquele ou abolir a sua expressão, originando uma alteração fenotípica mais ou menos grave, que se pode traduzir em doença. As mutações que ocorrem na região codificante e alteram um codão no mRNA são classificadas de acordo com os seus efeitos.

Assim, quando a mutação num codão não origina alteração do aminoácido codificado por esse codão, devido ao carácter degenerado do código genético, diz-se que é uma mutação silenciosa.

As mutações podem também resultar na substituição de um aminoácido por outro diferente, são chamadas mutações misense. Estas podem ser consideradas neutras se a substituição do aminoácido não tiver consequências na função da proteína.

A mutação pode ainda resultar na criação de um codão de terminação e, nesse caso, é designada por mutação nonsense. Estas mutações resultam na terminação precoce da tradução, dando origem a proteínas incompletas ou truncadas.

A gravidade destas mutações depende da proximidade da mutação ao N-terminal da proteína quanto mais próxima maior será a alteração da proteína.

Quando as mutações derivam da inserção ou deleção de uma base na região codificante alteram o quadro de leitura do mRNA e por isso são designadas por mutações frameshift. Estas resultam na produção de uma proteína completamente diferente a partir do codão onde ocorre a mutação e, por isso, acarretam, em geral, consequências drásticas na função da proteína.

As mutações podem também ocorrer em regiões promotoras, nos intrões ou nas regiões de excisão dos intrões (splicing sites) no codão de terminação ou no sinal de poliadenilação do mRNA. Mutações nos locais de splicing podem dar origem à perda de um exão (*exon skipping*). (Almeida, 2001)

O splicing do produto primário da transcrição consiste no seu processamento pró excisão de determinadas porções do RNA, sob acção das endonucleases específicas e seguida da reparação dos cortes pelas ligases. As sequências eliminadas por este processo designam-se intrões, enquanto que as restantes, que permanecem no mRNA, tal como é transportado do núcleo para o citoplasma, constituem os exões. (Azevedo, 2001)

Este tipo de mutações, que podem surgir no gene codificante da Catepsina C e a sua transmissão hereditária, faz com que a doença se manifeste, numa incidência de 1 para 4 por milhão de habitantes, considerando dados de Ikeshima em 2006.

Hart, et al (1999), realizaram um estudo em cinco famílias Turcas.

O estudo em questão, de grande importância para o conhecimento desta Síndrome, permitiu saber que uma grande parte do Locus do gene da Síndrome Papillon-Lefèvre foi mapeada com um intervalo de 2.8 cM (centimograms) no cromossoma 11q14. A correlação entre mapas físicos e genéticos deste intervalo indicou que o mesmo inclui pelo menos 40 ESTs (*Expressed Sequence Tags*) e seis genes conhecidos, incluindo o da catepsina C.

Através de RT-PCR (*reverse transcriptase – polymerase chain reaction*), descobriu que a Catepsina C também é expressa em regiões epiteliais habitualmente afectadas na Síndrome de

Papillon-Lefèvre, nomeadamente palmas das mãos, plantas dos pés, joelhos e gengiva queratinizada.

O gene da Catepsina C tem uma dimensão de 46 Kb e consiste em 7 exões e 6 intrões. (Selvaraju et al., 2003)

O estudo realizado em 1999 por Hart et al., resultou na identificação de seis mutações deste gene.

Uma mutação nonsense no exão 1 (856C->T) introduz um codão stop prematuramente no aminoácido 286.

Foram identificadas três mutações no exão 2: uma deleção de um único nucleótido (2692delA) do codão 349 introduzindo uma frameshift e um codão de terminação prematuro (TGA) 27 bases a jusante. Esta mutação resulta numa proteína de 358 aminoácidos, comparada com o normal 463 aminoácidos.

Uma deleção de 2 pares de bases no codão 343 (2673-2674delCT) conduz à introdução de um codão stop (TGA) no aminoácido respectivo, tendo como consequência uma proteína truncada com 342 aminoácidos.

E uma substituição no codão 429 (2931G<A) que altera o codão original TRP (TGG) para um codão de terminação (TAG) introduzindo um codão de terminação prematuro.

Outros estudos foram realizados, com o objectivo de identificação de mais defeitos genéticos, que implicassem a perda da função enzimática.

Em 2001, Lefèvre et al analisaram nove famílias oriundas da Argélia França, Martinica, Marrocos e Holanda, nas quais a Síndrome Papillon-Lefèvre se manifestava.

Dentre elas foram estudados 18 elementos afectados pela doença e 29 não afectados.

Identificaram-se oito novas mutações em famílias com Síndrome Papillon-Lefèvre: quatro deleções e quatro mutações pontuais, incluindo uma mutação missense na cadeia propéptica que poderá ajudar a elucidar as relações estrutura-função desta proteína.

Dois anos mais tarde, Selvaraju et al., identificaram três novas mutações nonsense em três famílias Indianas.

Numa família detectou-se a mutação c.145C>T que induz a produção de uma enzima anormalmente pequena – dipeptidil-peptidase I de 49 aminoácidos de comprimento em contraste com a normal que apresenta 463.

A alteração c.205C>T descoberta noutra família estudada produz uma enzima truncada com 304 aminoácidos..

A terceira mutação do gene – c.912C>A, encontrada na terceira família produz uma enzima truncada de 304 aminoácidos.

Até a data deste estudo, o número de mutações do gene em causa era de 38, ficando assim identificadas mais três mutações, perfazendo um total de 41.

A maioria das mutações encontra-se localizada no exão 7. Dessas, 11 são nonsense, 20 são missense, 2 são inserções, 7 são deleções e 1 é uma splice site.

Os factos sugerem que, embora a maioria esteja localizada no exão 7, outras mutações podem surgir em toda a região de codificação do gene da proteína em questão, o que implica a necessidade de avaliação do gene completo.

Em 2004 foram identificadas, por Noak et al., 3 novas mutações no gene da Cathepsina C.

Este grupo de investigação reportou duas novas mutações no gene da Cathepsina C (c.974T>G e c.1286G>C) num paciente com Síndrome Papillon-Lefèvre. E uma nova mutação no gene estudado (c.566-572del) presente num paciente com periodontite agressiva.

Efectuaram-se estudos de mutações em duas famílias, uma das quais apresentava um elemento que sofria de periodontite agressiva sem sinais dermatológicos e uma outra onde um dos elementos apresentava Síndrome Papillon-Lefèvre.

O paciente com periodontite exibia uma deleção de 7 nucleotidos no exão 4 (c.566-572del) originando um codão de stop prematuro 11 aminoácidos a jusante, o qual era homozigótico para esta mutação.

A análise ao gene da Catepsina C no paciente com Síndrome Papillon-Lefèvre demonstrou a existência de duas mutações missense no exão 7.

A primeira mutação (c.974T>G) resulta na substituição de uma leucina não polar/hidrofóbica no codão 316 por uma arginina polar/hidrofílica.

A segunda mutação é uma transversão C>G no codão 423 (c.1268G>C) alterando um triptofano por uma serina.

Os 110 controlos que fizeram parte deste estudo, não apresentavam as mutações identificadas.

## **II.1. A Catepsina C – uma proteína com importância na Síndrome de Papillon-Lefèvre**

A Catepsina C é uma proteína oligomérica (formada por mais de uma cadeia polipeptídica) com 200 kDa que consiste em 4 subunidades idênticas cada uma composta por 3 cadeias polipeptídicas diferentes. (Hart et al., 1999)

É uma protease cisteína lisossomal do tipo papaina, também conhecida como dipeptidil aminopeptidase. (Lefèvre et al., 2001)

Como protease cisteína lisossomal é importante na degradação intracelular de proteínas e surge como coordenadora central para a activação de inúmeras proteases serinas nas células imunes/inflamatórias. (Hart et al., 1999)

Portanto encontra-se implicada na clivagem intra e extracelular de proteínas, na activação de proteases serinas como a elastase leucocitária, Catepsina G e Granenzimas A e B nas células imunes inflamatórias. A Catepsina C também pode activar as neuroaminidases, factor XIII (uma transglutaminase) e cliva algumas proteínas endoproteolíticas da matriz extracelular incluindo colagéneo tipo I, III e IV e fibronectina. (Lefèvre et al., 2001)

A expressão do gene que a codifica é dependente do tipo de tecido.

Expressa em altos níveis no pulmão, rim e placenta, também presente em outros órgãos, incluindo regiões epiteliais afectadas pela Síndrome Papillon-Lefèvre gengiva queratinizada, células envolvidas em reacções imunes e inflamatórias, como neutrófilos, macrofagos alveolares, mastocitos e linfócitos citotóxicos.

Em indivíduos não afectados pela Síndrome Papillon-Lefèvre, a Catepsina C é expressa, normalmente, nos tecidos epiteliais dos locais clinicamente afectados.

Todos os pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre são homizigóticos para as mutações da Catepsina C, sendo estas são herdadas por um ascendente comum. (Hart et al., 1999)

Uma deficiência nesta proteína em ratos mutantes não teve efeitos fenotípicos relevantes, mas os seus linfócitos citotóxicos não induziam a apoptose nas células alvo mediada pelas granenzimas A e B, devido a um defeito no processamento dessas granenzimas. (Allende et al., 2000 e Lefèvre et al., 2001)

Catepsina C é também importante no desenvolvimento e manutenção da integridade da pele. (Frezzini et al., 2004)

Degradação e activação proenzimática, destacam-se como processos nos quais a Catepsina C também se encontra envolvida. Contudo, ainda não está bem descrito como uma alteração – mutação - deste gene poderá levar a periodontite e hiperqueratose palmo-plantar. Na realidade, a expressão deste gene, pode variar uma vez que nem todos os pacientes apresentam igualdade nas características periodontais e dermatológicas desta Síndrome. (Drucker et al., 2001 e Nakano, et al., 2001)

Esta enzima apresenta igualmente actividade dipeptidil transferase quando se encontra num meio onde o pH apresenta valores elevados. (Hart et al., 1999)

Há, por isso, um conjunto de dados que permitem obter informação científica relevante, embora ainda seja escassa e pouco conclusiva, deixando ainda em aberto a verdade absoluta sobre a etiologia desta Síndrome.

Porém, a componente genética, como se verifica, desempenha um papel preponderante no aparecimento da patologia, estando o gene da Catepsina C intimamente ligado à manifestação clínica da doença, quando neste ocorrem mutações genéticas.

### III. PATOGÉNESE DA SÍNDROME DE PAPILLÓN-LEFÈVRE NO CONTEXTO TEMPORAL

Uma das entidades clínicas características da Síndrome de Papillon-Lefèvre é a Periodontite Agressiva. Manifestação patológica que se inicia por volta dos 3 ou 4 anos. (Shah et al., 2007)

Traduz-se numa infecção destrutiva crónica dos tecidos de suporte dentários, causada pelas bactérias *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* que residem na região subgingival. (de Haar et al., 2006)

Tal como a etiologia desta Síndrome, o mecanismo de patogénese apresenta também uma lacuna muito grande a nível do conhecimento científico concreto. Contudo, neste parâmetro, a informação é mais ampla, abrangente e, simultaneamente, mais concordante, apesar de existirem certas divergências nos estudos ultimamente publicados.

Segundo de Haar et al. (2006), nos últimos 25 anos, vários estudos têm sido realizados, no entanto ainda existe muita contrariedade na informação obtida.

Múltiplos trabalhos científicos têm reportado diminuição da quimiotaxia in vitro dos polimorfonucleados, enquanto outros apresentam valores normais.

Na fagocitose, na capacidade de actuar e destruir o *S. aureus* e produção de peróxido de hidrogénio também se encontram divergências na informação apresentada e publicada.

Esta discordância de conhecimento apoia a ideia de que a periodontite, nos pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre, não é causada por um defeito geral dos polimorfonucleados.

Tal como noutras formas de periodontite, os pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre apresentam um aumento na susceptibilidade a infecções por bactérias associadas à doença periodontal, nomeadamente, o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

A investigação tem vindo a evoluir e muita pesquisa foi feita no sentido de se encontrar o ponto concreto da patogénese desta doença rara.

Já em 1999, Jimenez-Córdoba et al., afirmaram que a patogénese da Síndrome Papillon-Lefèvre se devia a vários factores imunológicos, nomeadamente, a diminuição da quimiotaxia de neutrófilos periféricos e alta expressão de HLA-DR e CD 11b em leucócitos periféricos. Por outro lado, os neutrófilos apresentam redução de mieloperoxidase. Aliado ao facto da fagocitose, opsonização e produção de radicais superóxidos contra *S. aureus* se mostrarem afectadas.

Três anos mais tarde, Kabashima et al. (2002), num artigo publicado na revista CYTOKINE diz que a diminuição da resposta quimiotática de polimorfonucleados leva a um decréscimo no recrutamento destas células de defesa, bem como a uma diminuição na libertação de lisozimas, por estas produzidas, no tecido gengival afectado, resultando num aumento da susceptibilidade à infecção por pacientes, que sofrem da Síndrome Papillon-Lefèvre.

Segundo Pham et al. (2004), as proteinases serinas neutrais são importantes para actividade funcional de certas células imunes.

Dessas podem destacar-se proteinase serina derivada dos neutrófilos – Catepsina G e a elastase. Enzimas que se encontram implicadas no processo de defesa contra patógenos fúngicos e microbianos.

Os linfócitos citotóxicos e as granzimas A e B, associadas às células NK, desempenham um importante papel na eliminação de células infectadas por vírus.

Como já foi mencionado no capítulo – Etiologia - a activação dessas proteinases serinas depende da actividade de processamento N-terminal da protease serina lisossomal – Catepsina C ou dipeptidil peptidase I.

O estudo, realizado em ratos, permitiu concluir que, apesar de ratos deficientes em Catepsina C apresentarem defeitos na activação de muitos mecanismos celulares, o papel de activação, que a Dipeptidil peptidase I cumpre, ainda se encontra bastante indefinido.

Porém, foi possível encontrar uma associação entre a diminuição da actividade da Catepsina C e a actividade das proteases serinas derivadas dos neutrófilos, assim como na manutenção da sua estabilidade funcional e estrutural.

Tendo em linha de conta os dados já conhecidos acerca das mutações existentes no gene que codifica a Catepsina C, e de acordo com Pham et al. (2004) em 1999 dois grupos reportaram, simultaneamente, que, a perda da função da dipetidil peptidase I, resultante de uma mutação do gene que a codifica, estava fortemente associada aa Síndrome Papillon-Lefèvre.

Deste modo, virtualmente, todos os pacientes afectados por esta patologia deveriam apresentar uma redução severa na actividade da dipetidil peptidase, protease cisteina lisossomal, necessária para a activação de inúmeras proteinases serinas, como a Catepsina G derivada dos neutrófilos, a elastase, a proteinase 3, proteases associadas aos linfócitos citotóxicos, granzimas A e B e quimase dos mastócitos, acrescentando mais dados à informação anteriormente descrita.

Baseados nesses estudos efectuados em ratos, cujo fenótipo era deficiente em dipeptidil peptidase I, todos os pacientes afectados pela Síndrome Papillon-Lefèvre deveriam manifestar uma imunodeficiência generalizada como consequência da perda de activação dessas proteinases serinas.

Por exemplo a Catepsina G pode activar o receptor das proteinases activadas, presente na superfície das plaquetas. Estas plaquetas activadas podem, ciclicamente, regular a expressão de integrinas da superfície dos polimorfonucleados, através de interacções polimorfonucleados-plaquetas.

De outra forma, a Catepsina G e a elastase desempenham um papel fundamental na transmigração dos polimorfonucleados, uma vez que clivam moléculas associadas a adesão endotelial, nomeadamente ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1* ou CD54) e VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1* ou CD106).

Para além desta função primordial, executam também uma acção directa na resposta dos neutrófilos a patogeneos invasores.

Ratos com deficiência nestas enzimas, tornam-se mais susceptíveis a infecções por bactérias comuns, nomeadamente, *S. aureus* e *E. coli*. Do mesmo modo, ratos que apresentem uma falha em ambas as proteinases manifestam igualmente uma maior susceptibilidade a infecções fúngicas.

Por outro lado ratos com deficiência nas granzimas A e B derivadas de linfócitos citotóxicos, exibem um defeito severo na sua acção indutora da morte em células alvo.

A realização deste estudo permitiu identificar uma associação entre a deficiência na Dipeptidil peptidase I e uma severa perda de função das proteases serinas, nomeadamente, Catepsina G, elastase e Proteinase 3.

A investigação, levada a efeito por Pham, et al., (2004), permitiu desvendar muita informação relacionada com a patogénese desta patologia e, concomitantemente, chegar a conclusões curiosas e importantes e sobre a mesma.

No entanto, a procura de respostas mais conclusivas fez com que, um ano mais tarde, Lundegren et al. (2005) obtivessem mais resultados.

Este grupo de investigadores desenvolveu e executou um estudo, no qual se pretendia avaliar os níveis de linfócitos e células NK em pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre.

Foram escolhidos e examinados 20 pacientes, distribuídos por ambos os sexos numa percentagem de 50%, sendo 10 homens e 10 mulheres. Todos os pacientes eram provenientes de famílias Sauditas. Para além dos vinte pacientes entraram também neste estudo vinte indivíduos saudáveis – controlos.

Com os resultados desta investigação, conheceram-se novos dados que vieram ampliar o conhecimento, até então, existente sobre esta patologia, e, principalmente, sobre a sua patogénese.

Verificou-se que todos os pacientes apresentavam níveis de citotoxicidade mais baixos que os valores registados nos controlos.

No estudo foram utilizadas, para a avaliação da citotoxicidade das células NK contra células-alvo, células K562. O resultado da investigação permitiu concluir que as células NK apresentavam baixos níveis de citotoxicidade contra células-alvo, relativamente aos níveis observados nos controlos.

Por outro lado, não se verificaram grandes desigualdades entre pacientes e controlos, no que concerne a quantidades e n.º de linfócitos B, T, T-helper e T-supressor presentes nas amostras.

Esta investigação indicou também que a distorção severa da citotoxicidade das células NK é uma realidade nos pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre.

Apesar de 4 das 7 famílias examinadas apresentarem a mesma mutação genética do gene da Catepsina C, a resposta citotóxica apresenta variações entre elas, o que leva a concluir a existência de outros factores que contribuem para determinar o nível de distorção da citotoxicidade das células NK.

Um dado interessante, e que facultava mais informação, é o facto do nível de distorção da citotoxicidade das células NK encontrado em pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre, ser semelhante ao que se encontra nos recém-nascidos, estando este associado ao aumento da susceptibilidade à infecção, em ambos os casos.

Um ano mais tarde, de Haar et al. (2006), levaram a efeito uma grande investigação, a qual enriqueceu abundantemente o portefólio informativo da patogénese da Síndrome Papillon-Lefèvre.

Com este trabalho de pesquisa e investigação científicas confirmou-se a perda da actividade dos leucócitos polimorfonucleados, proteinases serinas derivadas da elastase, catepsina G e proteinase 3, nos pacientes portadores da Síndrome Papillon-Lefèvre.

Identificaram-se possíveis caminhos nos quais as proteinases serinas possam estar envolvidas na defesa contra *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Concluiu-se que as proteinases serinas têm capacidade de converter hCAP-18 derivado dos polimorfonucleados em LL-37, um péptido antimicrobiano com actividade contra *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Provou-se que os níveis de LL-37 libertados por polimorfonucleados, em pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre, eram mais baixos que em indivíduos sem patologia.

Devido à sua deficiência nas proteases serinas, os polimorfonucleados dos pacientes mostraram-se incapazes de neutralizar a leucotoxina produzida pelo *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, resultando assim num aumento do dano celular.

A capacidade dos Polimorfonucleados, de pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre, destruírem o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, num ambiente anaeróbio, semelhante ao encontrado na bolsa periodontal encontra-se igualmente reduzida.

O estudo demonstrou ainda a existência de um mecanismo, que sugere uma ligação directa entre um defeito herdado na função dos polimorfonucleados e a dificuldade em actuar contra um patogeneo associado à doença periodontal.

Os patogeneos anaeróbios facultativos gram-negativos, têm a capacidade de produzir factores de virulência como meio para promoverem a sua colonização e sobrevivência.

A leucotoxina é um factor de virulência primordial produzido pelo *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, é uma toxina *pore-forming* que pertence a RTX (*repeat-in-toxin*).

*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, que produzem elevados níveis de leucotóxina, estavam associados a crianças com perda precoce de peças dentárias em Marrocos.

Esta produção, de elevados níveis de leucotoxina, também se encontra associada a pacientes com periodontite, o que indica que a associação não é apenas válida para pacientes marroquinos.

Estudos neste factor de virulência indicaram que o mesmo afecta células mieloides, nomeadamente polimorfonucleados e monócitos, e, simultaneamente, causa desgranulação.

A catepsina G e a elastase, proteinases serinas, produzidas pelos polimorfonucleados, evidenciam capacidade para degradar a leucotoxina no meio extra-celular.

A função das proteinases serinas e o modo como são utilizadas pelos polimorfonucleados ainda não está devidamente clarificado.

Como ficou anteriormente explicitado, a catepsina C é um ativador das proteinases serinas, nomeadamente a elastase, a catepsina G e a proteinase 3.

A inexistência da actividade desta enzima lisossomal leva, não só à diminuição da actividade das proteinases serinas nos Polimorfonucleados de pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre, como também à redução na quantidade de proteínas dos mesmos.

Dado o seu papel na defesa do hospedeiro contra bactérias periodontais, a elastase, a catepsina G e a proteinase 3, têm sido moléculas onde a investigação se tem centralizado.

Estudos em ratos *knockout* revelaram que estas enzimas proteolíticas desempenham um papel crucial na defesa contra bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* ou *Klebsiella pneumoniae*.

Estudos em vitro mostraram que a Catepsina G e a elastase apresentam capacidade para destruírem *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Capnocytophaga spp.*

Por outro lado, possuem aptidão para a neutralização da leucotoxina do *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

In-vitro estas três proteases serinas são capazes de converter hCAP-18, normalmente armazenado em grânulos específicos, em LL-37, um péptido antimicrobiano.

Contudo, só a proteinase 3 aparenta ser capaz de processar hCAP-18 após exocitose.

O LL-37 apresenta actividade antimicrobiana contra um grande número de bactérias, nomeadamente *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *K. pneumoniae* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Um dado interessante, sobre esta molécula, é o facto da sua ausência se encontrar associada, em humanos, aa Síndrome de Morbus Kotsumann. Os pacientes, que manifestam esta Síndrome, sofrem de uma netropenia congénita e apresentam, concomitantemente, uma doença periodontal severa durante a idade adulta.

As proteinases serinas, como por exemplo a elastase, a Catepsina G ou a proteínase 3, juntamente com péptidos antimicrobianos, como por exemplo o LL-37, formam a base do mecanismo oxigénio-independente dos polimorfonucleados usado para a defesa do hospedeiro contra bactérias. (Meade et al., 2006)

Uma vez que a bolsa periodontal é caracterizada por uma tensão baixa de oxigénio, a defesa contra patogéneos neste ambiente está dependente predominantemente do mecanismo oxigénio-independente.

Em virtude de os pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre exibirem níveis baixos de actividade da elastase, catepsina G e proteinase 3, formulou-se a hipótese que a etiologia da periodontite nesses pacientes se deve a um defeito dos polimorfonucleados, resultando assim no comprometimento da resposta imune ao *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Neste estudo, as amostras dos polimorfonucleados foram obtidas de duas famílias e incubadas com 150mg de leucotoxina. Nas duas famílias, as amostras dos polimorfonucleados foram capazes de clivar a leucotoxina em comparação com o controlo.

Todavia, ao fim de 3h de incubação a leucotóxina intacta não foi detectada e apenas fragmentos desta foram encontrados nas amostras dos controlos. Nos pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre as amostras dos polimorfonucleados apresentavam fragmentos de leucotoxina, mas uma grande parte da leucotoxina intacta estava presente.

Paralelamente foi investigada a importância das proteinases serinas na protecção dos polimorfonucleados durante a exposição à leucotoxina.

Nas amostras dos pais dos pacientes e no dador saudável leucotoxina intacta era praticamente inexistente, enquanto que nos pacientes a presença desta era evidente.

Usando a microscopia electrónica estudou-se em detalhe a condição dos polimorfonucleados após exposição à leucotoxina.

O exame microscópico revelou que os polimorfonucleados do pai do paciente AC1 não foram fortemente afectadas comparando com as células, que não foram sujeitas a exposição da leucotoxina.

A maior parte dos polimorfonucleados estavam viáveis ou apresentavam-se viáveis, o que significa a observação de uma intensa coloração do citoplasma e núcleo, tendo este último uma aparência normal multilobulada. Os grânulos e outros componentes intracelulares encontravam-se visíveis. Resultados semelhantes a este foram observados nos pais do outro paciente, bem como no dador saudável.

Em contrapartida, os polimorfonucleados do paciente AP1 encontravam-se severamente afectados.

A maioria destas células de núcleo multilobulado, proveniente das amostras dos pacientes, apresentavam em ambos citoplasma e núcleo, uma coloração pouco nítida. Não foram observados organelos ou grânulos no citoplasma.

Os granulócitos dos outros pacientes mostraram um fenómeno semelhante.

Quantificaram-se as percentagens de células inviáveis dos pacientes e controlos, através de microscopia óptica, e verificou-se que uma percentagem mais alta era encontrada nos pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre.

### **III.1. Processamento do hCAP-18 em LL-37**

Usando enzimas e péptidos antimicrobianos, os polimorfonucleados ficam muito bem equipados para executarem as suas funções na defesa contra as bactérias num meio anaeróbico, como aquele que se verifica na bolsa periodontal.

O LL-37 é um péptido antimicrobiano bastante importante nos polimorfonucleados e o seu precursor hCAP-18 encontra-se epacialmente separado e armazenado das proteinases serinas dos polimorfonucleados.

No que concerne a desgranulação e exocitose dos conteúdos dos grânulos secretores no meio extracelular, a proteinase 3 demonstrou ser responsável por processar o hCAP-18 em LL-37.

Embora os pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre apresentem níveis normais de hCAP-18, a inexistência de actividade da proteinase 3 afecta o processamento desta molécula no péptido antimicrobiano, LL-37.

Foi estudado o processamento extracelular do hCAP-18 endógeno em polimorfonucleados de pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre.

Estimulou-se a desgranulação dos polimorfonucleados, e após 15min de incubação os sobrenadantes foram colhidos e analisados com particular atenção para a presença de fragmentos intermédios de hCP-18 e LL-37.

A análise, através de western blotting, mostrou claramente que o hCAP-18 estava presente no material exocitado dos polimorfonucleados dos pacientes e dos seus pais.

Observou-se também que uma presença mais pronunciada de fragmentos intermédios de hCAP-18, e não de hCAP-18 totalmente processado.

A análise densitométrica das bandas confirmou que os polimorfonucleados dos pacientes produziram menos LL-37 que os dos seus pais, bem como os seus fragmentos intermédios eram mais pronunciados.

Para avaliar e validar a ideia que pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre não apresentam actividade da proteinase 3 foi estimada a sua actividade no material exocitado dos polimorfonucleados estimulados com ionomicina. Os resultados mostraram que os pais apresentavam actividade desta proteinase, enquanto que nos pacientes a mesma não se encontrava activa.

Reitera-se que as proteinases serinas desempenham um papel fundamental na defesa contra *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Pacientes portadores desta patologia autossómica recessiva são mais vezes afectados por patogeneos associados à periodontite, em particular o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, e apresentam ausência de actividade de proteinases serinas, diminuição da sua quantidade,

reduzidos níveis de LL-37 e os seus polimorfonucleados são incapazes de neutralizar a leucotoxina produzida pelo *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Uma alta actividade da leucotoxina, por este patogeneo periodontal, resulta numa deficiência dos mecanismos de defesa dos polimorfonucleados contra esta bactéria.

Uma actividade elevada da leucotoxina do *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, associada a níveis reduzidos da actividade das proteinases serinas e baixos níveis de LL-37, em polimorfonucleados de pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre, pode influenciar a protecção contra esta bactéria, nomeadamente, causar dificuldades no exercício das funções de defesa, em particular num ambiente anaeróbio.

Verifica-se, igualmente, um atraso na eliminação das colónias de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, em pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre, pois ao fim de 2h de incubação, os polimorfonucleados dos pais tinham uma taxa de destruição de colónias na ordem dos 82%, enquanto que os polimorfonucleados dos pacientes, no mesmo tempo de incubação, apenas tinham destruído 61%.

Com este estudo, a patogénese da Síndrome Papillon-Lefèvre ficou muito mais clarificada, uma vez que os resultados deste estudo forneceram informações sobre o mecanismo biológico de patogénese da forma severa de periodontite presente nesta ptologia.

Permitiu concluir que os polimorfonucleados dos pacientes manifestam dificuldade em actuar contra o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* num ambiente anaeróbio, como aquele que se encontra na bolsa periodontal.

Por outro lado, status microbiológico dos pacientes que manifestavam Síndrome Papillon-Lefèvre, mostrou que, a maioria deles apresentava infecção por *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

O ambiente anaeróbio força os granulócitos a usar outras vias que não as dependentes do oxigénio, daí que estejam bem adaptadas ao exercício das suas funções em ambientes com baixa tensão de oxigénio.

Estas células de defesa, caracterizam-se também por libertarem altos níveis de proteinases serinas.

O estudo demonstrou, igualmente, que os polimorfonucleados dos pacientes são incapazes de degradar a leucotoxina, factor de virulência produzido pelo *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

A leucotoxina destrói, selectivamente, os leucócitos humanos e aumenta a libertação de factores pró-inflamatórios como a IL-1 $\beta$  pelos macrófagos.

A investigação revelou ainda que os polimorfonucleados dos pacientes são mais susceptíveis a lise pela leucotoxina.

A importância desta leucotoxina na patogénese da periodontite é ilustrada pela elevada prevalência de periodontite precoce num grupo de crianças marroquinas, que apresentavam um elevado nível deste factor de virulência produzido pelo *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Isto sugere que interacção com a leucotoxina parece ser crucial, particularmente, na população infantil, de modo a combater, adequadamente, uma infecção deste patogeneo intimamente associado à doença periodontal.

As proteinases serinas, em particular a proteinase 3, mostrou desempenhar um papel fundamental no processamento do LL-37, um peptido antimicrobiano, a partir do seu precursor, o hCAP-18.

Indivíduos com Síndrome Papillon-Lefèvre apresentam níveis baixos do péptido microbiano, LL-37, que possui actividade contra o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

A inibição do processamento e libertação deste poderá levar a uma eliminação bacteriana reduzida.

Esta ideia é apoiada pela observação da ausência de LL-37 na doença de Morbus Kostmann, a qual se encontra associada a altos níveis de prevalência de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e de doença periodontal severa.

Uma depleção da proteinase 3 do material exocitado resulta num decréscimo marcado de processamento de hCAP-18 em LL-37.

Proteinases serinas possuem uma actividade antimicrobiana através da acção enzimática directa e/ou através de péptidos derivados de enzimas.

A pesquisa em ratos indicou que as proteinases serinas são necessárias para uma defesa eficiente contra patógenos como por exemplo o *S. aureus* e *K. pneumoniae*.

A alta prevalência de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* demonstrou que os pacientes têm grandes dificuldades em lidar com infecções provocadas por este agente.

Este microorganismo é destruído/eliminado principalmente pelos polimorfonucleados através de uma via oxigénio-independente, na qual péptidos antimicrobianos e proteinases serinas, componentes, que apresentam falhas de actividade, em pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre, desempenham um papel fundamental.

A experiência mostrou uma redução na eliminação de colónias de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, num ambiente anaeróbio, em pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre.

## IV. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍNDROME PAPILLON-LEFÈVRE

### IV.1. Periodontite Agressiva

#### IV.1.1. O Periodonto

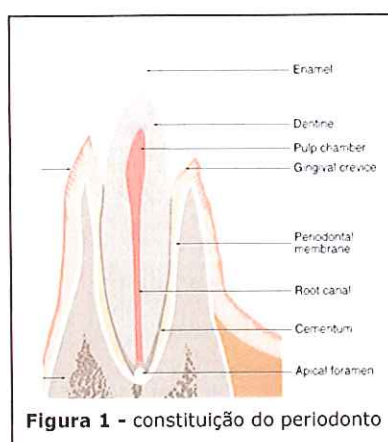


Figura 1 - constituição do periodonto

O periodonto é o conjunto de todos os tecidos envolvidos no processo de fixação do dente ao osso.

Este compreende os seguintes tecidos: gengiva, ligamento periodontal, cimento radicular e o osso alveolar.

A sua principal função é inserir o dente no tecido ósseo dos maxilares e manter a integridade da superfície da mucosa

mastigatória da cavidade oral. É também chamado de aparelho de inserção ou de tecido de suporte das peças dentárias e, simultaneamente, forma uma unidade de desenvolvimento, biológica e funcional, que sofre determinadas transformações com a idade e, além disso, está sujeito a modificações morfológicas e funcionais, assim como a alterações relacionadas com mudanças no meio oral.

##### IV.1.1.1. Anatomia Macroscópica do Periodonto

A Mucosa Oral é constituída por mucosa mastigatória, que inclui a gengiva e revestimento do palato; mucosa especializada, que recobre o dorso da língua e mucosa de revestimento, a parte restante da gengiva que recobre o processo alveolar e que se encontra em torno da porção cervical dos dentes.

#### **IV.1.1.1.1. A Gengiva**

A gengiva é a parte da mucosa mastigatória, que recobre o processo alveolar e circunda a porção cervical dos dentes. Assume a sua textura e forma definitivas na erupção dentária, sendo possível identificar duas divisões: a gengiva livre e a gengiva aderida.

A gengiva livre compreende o tecido gengival das zonas vestibular e palatina dos dentes, gengiva interdentária e papilas interdentárias; apresenta uma cor rosa ténue e é de consistência firme sendo a sua superfície opaca.

A gengiva aderida apresenta uma cor rosa e textura firme, estende-se em direcção apical até à junção mucogengival, onde se torna contínua com a mucosa alveolar, a qual, por sua vez, apresenta uma espessura menor e uma cor vermelha de tonalidade mais forte, sendo possível observar pequenos capilares.

#### **IV.1.1.1.2. O Ligamento Periodontal**

O Ligamento Periodontal é o tecido conjuntivo propriamente dito, amplamente vascularizado que se encontra na área circundante do dente e faz a união entre o cemento radicular e a lâmina dura do osso alveolar. É contínuo com a lâmina própria da gengiva em direcção coronal e está separado da gengiva pelos feixes de fibras colageneas, que ligam a crista do osso alveolar com a raiz.

A sua espessura de 0,25 mm permite que desempenhe a sua principal função: distribuição e reabsorção de forças produzidas durante a mastigação e outros contactos oclusais, dentro do processo alveolar, através do osso alveolar.

É também essencial para a mobilidade dentária, em grande parte, determinada pela largura altura e qualidade do ligamento periodontal.

O ligamento periodontal une o dente ao osso alveolar através de feixes de fibras colageneas, que se podem dividir em quatro grupos principais: fibras da crista alveolar, fibras horizontais, fibras oblíquas e fibras apicais.

#### **IV.1.1.1.3. Cimento radicular**

O cimento radicular é tecido calcificado especializado que recobre as superfícies radiculares dos dentes e, ocasionalmente, pequenas porções das coroas destes.

Apresenta inúmeras características comuns com o tecido ósseo, porém não contém vasos sanguíneos, linfáticos ou nervos. Não possui capacidade de remodelação nem reabsorção fisiológica, no entanto, caracteriza-se pela contínua deposição ao longo da vida.

Ao ser um tecido mineralizado é constituído por fibras colageneas envolvidas numa matriz orgânica.

A sua fracção mineral é formada fundamentalmente por cristais de hidroxiapatite sendo responsável por, aproximadamente, 65% do seu peso.

O cimento desempenha diferentes funções, destacando-se a capacidade de contribuir no processo de reparação da raiz, após danos da sua superfície, e é nele onde se inserem as fibras do ligamento periodontal nesta zona do dente.

São reconhecidos dois tipos de cimentos radiculares: cimento primário ou acelular e cimento secundário ou celular.

O cimento primário é formado em associação com a formação da raiz e erupção do dente; o secundário forma-se somente após a erupção do dente e em resposta a alterações funcionais.

#### **IV.1.1.1.4. Osso Alveolar**

O processo alveolar é definido como as áreas da mandíbula e maxila que formam e dão suporte aos alvéolos dentários.

O processo alveolar desenvolve-se em associação com a erupção e desenvolvimento dos dentes e é, gradualmente, reabsorvido quando estes são perdidos; consiste em osso que é

formado tanto pelas células do folículo dentário como por células não envolvidas no desenvolvimento do dente.

O osso mais compacto que, radiograficamente, aparece como uma linha de lâmina dura reveste o alveolo e é perfurado por numerosos canais de Volkman, através dos quais vasos sanguíneos, linfáticos e fibras nervosas passam do osso alveolar para o ligamento periodontal.

Em conjunto com o cemento radicular e ligamento periodontal constitui o aparelho de inserção dos dentes, cuja função primordial é distribuir e absorver as forças geradas durante os movimentos mastigatórios ou outros contactos dentários. (Lindhe et al., 1997)

#### **IV.1.1.2. A Periodontite Agressiva como Entidade Clínica da Síndrome de Papillon-Lefèvre**



**Imagem 1** - Paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre exibindo sinais de Periodontite Agressiva

A Periodontite Agressiva é uma das duas principais entidades clínicas da Síndrome Papillon-Lefèvre. O seu início ocorre nos primeiros anos de vida, habitualmente entre os 3 e 4 anos de idade.

O processo de erupção dos dentes decíduos decorre normalmente, no entanto, a sua erupção está associada a inflamação gengival e consequente destruição rápida do periodonto, levando à exfoliação prematura da dentição decídua, ocorrendo esta em pacientes portadores desta Síndrome por volta dos 4 anos de idade.

Após o processo de exfoliação, a gengiva apresenta-se aparentemente normal, verificando-se uma diminuição considerável da inflamação gengival.

Porém, o início do processo de erupção dos dentes permanentes origina um novo ciclo de alterações na saúde periodontal do paciente. A inflamação gengival – gengivite – e a

destruição dos tecidos de suporte – periodontite – repetem-se levando à rápida perda da dentição permanente. (Shahbaz et al., 2004)

Segundo Dhadke et al. 2006, o edentulismo, conseqüente da destruição periodontal, usualmente verificado nos pacientes portadores desta patologia, ocorre por volta dos 14 anos de idade.

Em 1989 esta patologia do periodonto teve uma alteração na sua nomenclatura.

A denominação de periodontite de início precoce foi substituída, dando lugar ao termo, actualmente, aceite pela comunidade científica: Periodontite Agressiva. (Wiebe et al., 2000)

A periodontite agressiva compreende um grupo de doenças periodontais raras, frequentemente graves, que progridem rapidamente, caracterizando-se também por manifestações clínicas em idade precoce, havendo uma tendência distinta de casos agregados em famílias.

O padrão desta patologia rara do periodonto é a apresentação, prematuramente, dos sinais clínicos de periodontite; isto implica que os agentes etiológicos têm sido capazes de causar níveis de doença, clinicamente detectáveis, num período de tempo relativamente pequeno. Este facto está centrado no conhecimento corrente destas doenças, desde que impliquem infecções com uma microflora altamente virulenta e/ou um alto nível de susceptibilidade do indivíduo para a doença periodontal, podendo afectar ambas as dentições, decídua e permanente

Apesar da sua rara ocorrência, a periodontite agressiva tem sido foco de inúmeras investigações, que objectivam o entendimento da sua etiologia e patogenia, como já foi descrito nos capítulos anteriores. (Lindhe et al., 1997).

Segundo Rocha et al. 2007, estas patologias do periodonto constituem um conjunto de doenças que abrange múltiplas subformas revelando um fenótipo clínico comum. O facto da sua prevalência ser de apenas 1% da população, torna-as num tipo de patologia considerada rara. Podem subdividir-se em periodontite agressiva localizada e em periodontite agressiva generalizada.

A periodontite agressiva localizada está associada à presença de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e a alterações fagocitárias presentes no Sistema Imunitário do hospedeiro.

No caso da periodontite agressiva generalizada verifica-se uma associação à presença de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, bem como a alterações funcionais dos neutrófilos do hospedeiro.

A periodontite agressiva localizada é caracterizada pela rápida e severa perda óssea alveolar. Os indivíduos, que exibem esta entidade clínica periodontal, podem apresentar pouca quantidade de placa bacteriana e cálculo aderidos às superfícies dentárias. (Cortelli et al., 2002)

Neste subgrupo de periodontite agressiva, a perda de inserção clínica verificada nos indivíduos afectados é maior ou igual a 4 milímetros e os dentes habitualmente atingidos são os primeiros molares e os incisivos permanentes, havendo, necessariamente, o comprometimento de no mínimo um primeiro molar. (Cortelli, et al., 2002)

Por outro lado, a doença afecta, frequentemente, os primeiros molares decíduos e os tecidos gengivais apresentam uma ligeira inflamação, apesar da presença de placa bacteriana. (Rocha et al., 2007)

A periodontite agressiva generalizada, que mostra pronunciados episódios de destruição periodontal, exhibe sinais mais evidentes de inflamação dos tecidos periodontais e uma maior quantidade de placa bacteriana e cálculo relativamente à periodontite agressiva localizada.

Neste caso específico de periodontite agressiva, a perda de inserção observada nos pacientes é maior ou igual a 4 milímetros, no mínimo em oito dentes permanentes, dos quais, pelo menos três dentes, não estão incluídos nos grupos de primeiros molares e incisivos. (Cortelli et al., 2002)

Observa-se também nos indivíduos afectados uma inflamação gengival aguda e recessão gengival, podendo os mesmos exhibir, simultaneamente, destruição radicular e perda dos dentes decíduos.

Os pacientes apresentam, frequentemente, uma elevada taxa de disfunções leucocitárias e síndromes genéticos que se podem associar a esta entidade clínica. (Rocha et al., 2007).

Esta subforma de periodontite encontra-se igualmente associada a defeitos congénitos ou de origem hematológica, e por outro lado, verifica-se a coexistência de alterações na função de quimiotaxia dos neutrófilos.

Alterações sistémicas, como por exemplo, acrodinia, cimentopatia, neutropnia crónica, histocitose X, infecção por HIV, hipofosfatasia, leucemia, displasia fibrosa, síndrome de Ch'diak-Higashi e Síndrome Papillon-Lefèvre encontram-se, inúmeras vezes, associadas a periodontite agressiva generalizada. (Vandanna et al., 2006)

## **IV.2. Hiperqueratose palmo-plantar**

### **IV.2.1. A Pele**

A Pele, órgão de revestimento externo do corpo, é o maior do corpo humano e também o mais pesado. Desempenha um importante papel na protecção do organismo.

A pele num adulto apresenta, em média, uma área de 10.000 a 18.000 cm<sup>2</sup>, representando aproximadamente 15% do peso total do corpo. A sua espessura varia consoante a idade, sexo, raça, estado de nutrição e a sua localização no organismo. (Eberlein, 1977)

#### **IV.2.1.1 Constituição anatómica e histológica**

Este importante órgão encontra-se dividido em três camadas; a hipoderme, a camada mais profunda; a derme, camada intermédia e a epiderme, a camada mais superficial.

##### **IV.2.1.1 .1 Hipoderme**

A hipoderme é formada por tecido conjuntivo propriamente dito, que une, de um modo pouco firme, a derme aos órgãos subjacentes. É a camada que está responsável pelo deslizamento da pele sobre as estruturas, nas quais se apoia.

Dependendo da região em estudo, do grau de nutrição, entre outros factores, a hipoderme poderá ser uma camada variável de tecido adiposo que, quando desenvolvida, constitui o pânículo adiposo.

Como a gordura é um bom isolante térmico, o pânículo adiposo proporciona uma protecção eficaz contra o frio.

#### **IV.2.1.1 .2 Derme**

A derme é o tecido conjuntivo sobre o qual se apoia a epiderme. Esta apresenta uma espessura variável de acordo com a região estudada, atingindo um máximo de três milímetros na planta do pé.

A sua superfície é irregular devido à presença das papilas dérmicas, saliências que acompanham as reentrâncias correspondentes à epiderme.

Na derme podem diferenciar-se duas camadas, embora de limites pouco distintos: a camada reticular, mais profunda e a camada papilar mais superficial.

#### **IV.2.1.1 .3 A epiderme**

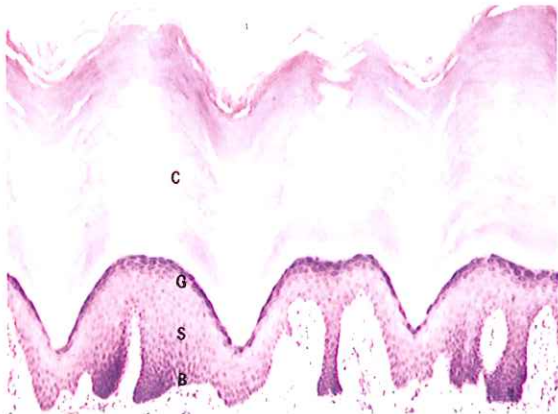
A epiderme é constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado de origem ectodérmica. Esta apresenta três tipos de células: as células de Merckel, células de Langerhans e os melanócitos.

As células de Merckel desempenham a função de mecano-receptores, presentes em maior quantidade na pele espessa das mãos e plantas dos pés.

As células de Langerhans fazem parte do sistema imunitário, por apresentarem antígenos cutâneos aos linfócitos, e localizam-se por toda a epiderme, entre as células epiteliais, embora com mais frequência na camada espinhosa.

E os melanócitos são células produtoras de melanina, um pigmento de cor castanho-escuro responsável pela tonalidade da pele consoante a quantidade produzida.

Esta camada mais superficial da pele apresenta variações de espessura consoante o local estudado, sendo as zonas das palmas das mãos e plantas dos pés as mais espessas, nas quais a sua espessura pode atingir 1,5 milímetros.



**Imagem 2** - Constituição histológica da epiderme.  
Imagem microscópica da pele

Nestas áreas mais espessas podem diferenciar-se as seguintes camadas: a camada basal (B), camada espinhosa (S), a camada granulosa (G), a camada lúcida e a camada córnea (C).

A camada basal é a mais profunda e responsável pela renovação da epiderme, também chamada camada germinativa.

A camada espinhosa é responsável pela coesão das células da epiderme e pela resistência ao atrito, por acção das tomofibrilas e desmossomas presentes nas células que a constituem.

A camada granulosa é constituída por células, que libertam os grânulos de querato-hialina, responsáveis pela constituição do material citoplasmático intrafilamentar da camada córnea.

A camada lúcida apresenta-se como uma delgada camada de células achatadas, muitas vezes, pouco visível em microscopia óptica.

E por fim a camada córnea, de espessura variável constituída por células achatadas, mortas e sem núcleo, com o citoplasma repleto de queratina. (Junqueira e Carneiro, 1999)

#### **IV.2.1.1.3.1 A Queratina**

A queratina é uma proteína secundária de forma tridimensional de  $\alpha$ -hélice ( $\alpha$ -queratina) ou de folhas- $\beta$ -pregueadas ( $\beta$ -queratina) produzida pelos queratinócitos. É constituída por um complexo de 15 aminoácidos, principalmente na sua maioria cisteína. (Stryer et al., 2001)

Trata-se de uma proteína fibrosa, uma vez que a sua estrutura tridimensional lhe confere múltiplas características particulares, nomeadamente, microfilamentos com resistência, elasticidade e impermeabilidade à água.

Assim como os outros órgãos, a pele é igualmente vulnerável a uma imensa variedade de patologias e condições clínicas, salientando-se as alterações degenerativas, resultantes de uma excessiva exposição solar, contacto com elementos radioactivos; alterações do foro genético e imunológico, bem como reacções a substâncias químicas e drogas. (Eberlein, 1977)

Dentre essas patologias podem distinguir-se os tumores da pele.

#### **IV.2.1.1.4 Etiologia e Patogénese dos tumores da Pele**

Os dois factores mais importantes no desenvolvimento de tumores da pele são a exposição à radiação Ultra Violeta e o tipo de pele. (Patterson et al., 1993 e Hall, 1993)

Carcinógenos químicos foram amplamente estudados, laboratorialmente em animais, como factores etiológicos para tumores malignos da pele. A radiação e a irritação crónica desta também desempenham um papel importante nos cancros da pele. (Yuspa et al., 1993)

A investigação tem focado, recentemente, as suas atenções para vírus, que causam neoplasias da pele, especialmente, o papilomavirus humano, o qual provoca carcinomas da pele e membrana mucosa. (Howley et al., 1993).

Factores genéticos e alterações imunitárias também possuem um papel importante no aparecimento deste tipo de lesões. (Qumsiyeh et al., 1993).

A Síndrome Papillon-Lefèvre tem, na Hiperqueratose, tumor benigno da pele, caracterizado por uma hipertrofia da camada córnea da epiderme, a sua segunda entidade clínica mais importante.

Esta alteração afecta, particularmente, duas áreas preferenciais – palmas das mãos e plantas dos pés – razão pela qual se identifica como Hiperqueratose palmo-plantar, também denominada por queratoderma palmo-plantar. (Lefèvre e tal., 2001)

Os Queratodermas palmo-plantares herdados formam um grupo heterogéneo de doenças da pele, caracterizado pela hiperqueratose das palmas das mãos e plantas dos pés, com alterações ectodérmicas ou não ectodérmicas, como anomalias de cabelo e unhas, entre outras.

Inúmeros defeitos estruturais em proteínas como a queratina, conexina e proteínas desmossomais foram identificados como principal causa para a existência de vários queratodermas palmo-plantares, cuja transmissão hereditária se revela como sendo autossómica recessiva. (Lefèvre et al., 2001)

Até ao momento, mais de 40 tipos diferentes de queratodermas palmo-plantares foram identificados e descritos pela comunidade científica, razão pela qual se criou um novo sistema de nomenclatura.

Hoje em dia encontram-se todos agrupados em 4 conjuntos.

Segundo Hart, et al. (1999), a Síndrome Papillon-Lefèvre encontra-se agrupada com as displasias ectodérmicas palmo-plantares, onde o único sinal clínico, que diferencia esta patologia dos outros queratodermas palmo-plantares, é a periodontite agressiva, entidade clínica já descrita anteriormente.

Um dado reitrado por Janju et al. (2004), o qual afirma que, no caso particular da Síndrome Papillon-Lefèvre, é uma displasia ectodérmica palmo-plantar do tipo IV, tal como a Síndrome de Haim-Munk, as únicas patologias deste grupo que se encontram associadas a destruição periodontal.

A hiperqueratose palmo-plantar pode ocorrer com doença periodontal moderada. O seu diagnóstico inicial é tomado por pouco relevante, sendo esta reconhecida, inicialmente, como um simples problema dermatológico. (Drucker et al., 2001)

As lesões dermatológicas surgem nos primeiros 4 anos de vida e apresentam-se como placas queratóticas severas e demarcadas, envolvendo toda a superfície das palmas das mãos e plantas dos pés. Verificando-se, contudo, a ausência de um aspecto clínico específico ou particular.

#### **IV.2.1.1.4.1 Histologia da hiperqueratose palmo-plantar**

A análise histológica deste tipo de lesões não é totalmente conclusiva, uma vez que se verifica a presença não específica de acantose, hiperqueratose, paraqueratose, hiperplasia do tipo psoríase. (Shah, 2006)

##### **IV.2.1.1.4.1.1 Acantose**

A acantose é uma patologia rara, caracterizada por grandes áreas de hiperpigmentação e hipertrofia papilar; apresenta-se em três tipos definidos: benigno, maligno e *pseudoacantosis*, este último característico de indivíduos com excesso de peso.

Os aspectos histológicos e clínicos dos três tipos são semelhantes. As lesões podem surgir nas axilas, pescoço e regiões submamária e inguinal. O estudo histológico compreende a existência de hiperqueratose e papilomatose intensas com hiperpigmentação da camada basal de células. (Mescon, 1975)

##### **IV.2.1.1.4.1.2 Hiperqueratose**

A hiperqueratose, tumor benigno da pele, resulta de uma hipertrofia da camada córnea da epiderme com conseqüente espessamento da pele, como conseqüência de uma produção excessiva de queratinas. (Mescon, 1975)

#### **IV.2.1.1.4.1.3 Paraqueratose**

A paraqueratose é uma perturbação da queratinização da pele, caracterizada pelo desaparecimento da sua camada granulosa e pela persistência de células com núcleo na camada córnea. (Mescon, 1975)

#### **IV.2.1.1.4.1.4 Hiperplasia do tipo Psoríase**

A hiperplasia do tipo psoríase apresenta-se como uma erupção eritematosa, habitualmente, em pápulas ou placas, podendo, simultaneamente, acompanhar-se de escamas brancas. (Mescon, 1975)

As áreas mais afectadas são couro cabeludo, cotovelos, joelhos e zona inferior das costas, contudo, é passível de surgir em qualquer zona do corpo. (Mescon, 1975)

### **IV.3 Infecções piogénicas recorrentes**

Além das duas entidades clínicas mais características desta Síndrome – periodontite agressiva e hiperqueratose palmo-plantar, ocorrem nos pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre, outras manifestações, que, embora menos preponderantes, têm o seu significado e a sua importância do ponto de vista prático.

Encontram-se aumentadas a nível da pele e outros órgãos: pulmões, rins e fígado, órgãos onde a Catepsina C é expressa em elevada quantidade. (Shah, 2006)

Segundo Jiménez-Córdoba et al. (1999), este tipo de infecção apresenta uma maior severidade e intensidade na infância e pode levar à morte por drenagem espontânea de abscessos hepáticos, pulmonares, renais e presentes na cavidade abdominal.

O avanço da idade e conseqüente fortalecimento do organismo implicam uma diminuição da intensidade das infecções, apresentando-se mais moderadas e, encontrando-se as mesmas na adolescência, geralmente, limitadas à pele.

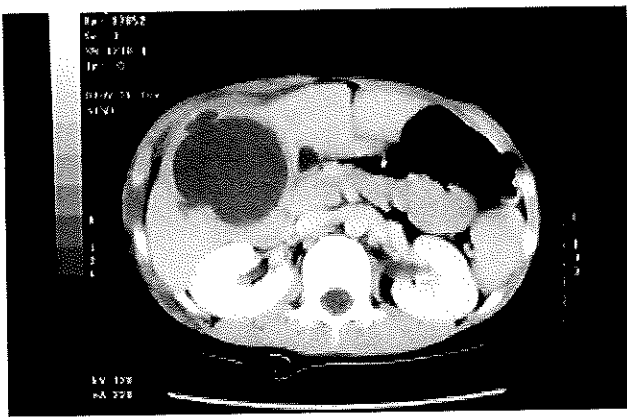
Dentre as infecções piogénicas recorrentes, presentes em pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre, podem destacar-se a nível hepático o abscesso piogénico do fígado e a hepatite xantogranulomatosa; a nível do rim, a pielonefrite xantogranulomatosa.

#### **IV.3.1 Abscesso piogénico do fígado**

O abscesso piogénico do fígado é uma complicação sistémica presente na Síndrome Papillon-Lefèvre, constituindo um problema cirúrgico pouco habitual entre as crianças; os pacientes, onde esta anomalia se verifica, apresentam, habitualmente, uma doença oculta ou não, associada a alterações de quantidade e funcionamento dos neutrófilos e, aproximadamente, metade dos doentes, onde o abscesso piogénico se manifesta, são imunocomprometidos. (Almuneef, 2003).

Apesar dos pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre se encontrarem particularmente predispostos a esta alteração do fígado, o primeiro caso reportado foi em 1988. (Almuneef et al., 2003).

Almuneef et al. (2003), apresentam o caso de uma criança Saudita de 10 anos, a qual evidenciava sinais claros da Síndrome Papillon-Lefèvre – inflamação gengival com sangramento e perda prematura de vários dentes, associada a placas hiperqueratóticas eritematosas presentes nas mãos, plantas dos pés, joelhos e ombros.



**Imagem 3** - Imagem Radiográfica de um abscesso hepático, numa paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre

A mesma manifestava os sinais e sintomas claros de um abscesso do fígado – massa abdominal associada a dor lenta, contínua e localizada no quadrante superior direito, não ligada a náuseas ou vômitos, diarreia ou icterícia.

Esta anomalia abdominal resulta, habitualmente, na colonização do fígado por bactérias patogénicas, por via hematogénea. Salienta-se o facto do *S. aureus* ser o agente bacteriano mais frequente neste tipo de infecções, bem como no caso de abscessos isolados do órgão em questão.

Por outro lado, o abscesso do fígado pode resultar do contínuo desenvolvimento de uma infecção interna do mesmo ou de um órgão adjacente. Neste caso particular, a infecção é, usualmente, polimicrobiana com Gram-negativos entéricos e anaérobios, os quais formam múltiplos abscessos no fígado.

A bacteriémia, durante períodos de extensa inflamação periodontal, associada a anomalias da quimiotaxia dos polimorfonucleados e consumo de oxigénio, são características frequentes em pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre; estes dois factores contribuem para o desenvolvimento de abscessos do fígado.

A extensa inflamação gengival é a porta de entrada do *S. aureus* para a corrente sanguínea, conduzindo a uma bacteriémia e conseqüente abscesso do fígado.

O abscesso piogénico do fígado é uma complicação sistémica, cada vez mais reconhecida, em pacientes, que manifestem Síndrome Papillon-Lefèvre, uma vez que existe uma forte relação entre este transtorno hepático e as anomalias dos Sistema Imune, presentes nestes pacientes.

### IV.3.2 Hepatite

Hepatite é uma patologia do fígado que designa todas as doenças inflamatórias do mesmo, com lesão parenquimatosa e infiltração intersticial. Apresenta uma forma aguda ou crónica. A hepatite aguda pode ser provocada por agentes tóxicos ou infecciosos. A hepatite crónica compreende dois tipos fundamentais: a persistente, benigna com evolução para a cura; e a hepatite crónica activa ou agressiva, forma essencialmente evolutiva com lesões contínuas das células hepáticas e evolução para a cirrose. (Almasio, 2005)

#### IV.3.2.1 Hepatite Xantogranulomatosa

Mansur et al. (2006), abordam esta alteração clínica, verificada em pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre. No caso clínico apresentado, de um paciente com diagnóstico de Síndrome Papillon-Lefèvre, constataram que, para além das características específicas e particulares desta patologia autossómica recessiva, se verificava a presença de massas duras nas zonas de ambos os lobos do fígado – direito e esquerdo.

Áreas líticas, nódulos de cor amarelada e *foci* linear fibrótico foram resultados obtidos, após realização de biópsia. A nível histopatológico, o exame revelou a presença de infiltrado inflamatório, composto por neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e células mononucleares, em substituição do tecido hepático, e em continuação com áreas de parênquima com estrutura e constituição normais. Foram também detectadas zonas de necrose e presença de histiócitos epitelióides envolvendo neutrófilos.

Estas características diagnosticadas e o quadro clínico histopatológico apresentado é compatível com uma inflamação xantogranulomatosa do fígado, isto é, Hepatite Xantogranulomatosa.

### **IV.3.3 Pielonefrite**

A pielonefrite é uma doença do rim provocada por um processo infeccioso, com multiplicação de bactérias patogénicas não específicas, que atinge o bacinete, os cálices e que também invade o parênquima renal. Determina uma reacção inflamatória do bacinete, dos cálices e, sobretudo, do tecido conjuntivo intersticial do rim, acompanhada, sempre, esta última, de lesões muito evidentes do sistema tubular, que se instalam rapidamente, e de lesões glomerulares, em geral, de aparição bastante mais tardia.

Estes processos podem desenvolver-se de maneira aguda ou crónica. No primeiro caso, os sintomas são característicos. O diagnóstico, em geral, é fácil e a terapêutica é simples e, frequentemente, eficiente. Contudo, quando a doença evoluciona insidiosamente de maneira crónica, a sintomatologia é proteiforme simuladora ou encontra-se mesmo ausente. Nesta situação, o diagnóstico oferece problemas delicados e, em certos casos, só é estabelecido em estados avançados das lesões, já com insuficiência renal avançada ou sinais de hipertensão maligna ou, até mesmo, só se descobre na autópsia.

A terapêutica é variada e de resultados, com certa frequência, desfavoráveis. As pielonefrites parecem constituir, actualmente, a infecção renal mais frequente, sendo a sua forma crónica a causa de morte mais comum por insuficiência renal. (Kalyanakrishnan et al., 2005)

#### **IV.3.3.1 Pielonefrite xantogranulomatosa**

A pielonefrite xantogranulomatosa é uma forma anatomopatológica da pielonefrite crónica, caracterizada pela presença de macrófagos contendo gordura no seu interior - xantomas. Embora sua origem seja desconhecida, a doença apresenta-se frequentemente, associada a litíase renal ou processos obstrutivos. Esta pode envolver todo o rim e comprometer o espaço perirrenal ou pode ser segmentar.

O diagnóstico clínico da patologia em questão torna-se difícil, uma vez que a mesma se assemelha, clinicamente, ao tumor renal.

Sinais e sintomas como, por exemplo, anorexia, perda de peso, massa abdominal palpável e dor lombar são também observados nos tumores renais. Por outro lado, febre, leucocitose, leucocitúria, cultura de urina positiva e antecedentes de Infecções do Tracto Urinário sugerem um diagnóstico de pielonefrite xantogranulomatosa.

Exames de imagem como ultra-som, a tomografia axial computadorizada e a ressonância magnética permitem a obtenção de dados, que sugerem o diagnóstico, no entanto, estes não são específicos.

O tratamento da pielonefrite xantogranulomatosa passa, fundamentalmente, pela cirurgia, salientando-se dois tipos de cirurgia: a nefrectomia total, quando a patologia compromete todo o rim, ou nefrectomia parcial, quando a doença se apresenta na forma segmentar. (Ricetto, 2004)

Mansur et al. (2006), no mesmo caso clínico, onde se verificava a presença de hepatite xantogranulomatosa, constatam que a pielonefrite xantogranulomatosa também se encontra presente na paciente. Segundo os autores, a ultrassonografia abdominal mostrou a presença de uma massa lesiva no rim direito, ao qual se efectuou uma nefrectomia.

A nível macroscópico, o rim apresentava múltiplos abscessos de tonalidade vermelho-amarelada, cuja dimensão média se encontrava nos 0,3cm de diâmetro, difusamente espalhados pela medula e córtex renais.

A nível histopatológico, o parênquima do rim apresentava-se diminuído e verificava-se a sua substituição por leucócitos polimorfonucleados. Estas áreas encontravam-se rodeadas de histiócitos com um citoplasma amplo, de cor rosa e espumoso.

Uma outra evidência verificada foi a presença de neutrófilos nos nefrónios, bem como a extensão do infiltrado inflamatório para a zona perirenal.

Foi então possível verificar, considerando os dados histopatológicos, que o quadro clínico se enquadrava e era compatível com uma pielonefrite xantogranulomatosa.

#### IV.4 Outras alterações clínicas

São também características comuns dos pacientes, portadores desta patologia, alterações clínicas pouco frequentes, nomeadamente, sudorese excessiva, crescimento de pêlos corporais finos e áreas pigmentadas nas zonas afectadas. (Mansur, 2006)

Alterações intracranianas são igualmente encontradas, nomeadamente, calcificações na *falx cerebri*, duramater, bem como outras áreas do cérebro, nomeadamente, *tentorium cerebelli* e plexos coróides. (Almuneef et al., 2003).

Transtornos ósseos, a nível da caixa craniana, são também encontrados, bem como as seguintes patologias: aracnodactilia, acro-osteolise, osteoporose e atraso na maturação esquelética. (Jiménez-Córdoba, et al., 1999)

Dhadke et al. (2006), apresentam também alterações a nível das unhas, hiperhidrose e infecções piogénicas da pele como sintomas e sinais presentes em pacientes portadores desta patologia.

## **V. DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE PAPILLON-LEFÈVRE**

A Síndrome de Papillon-Lefèvre apresenta-se como uma doença cujo diagnóstico é praticamente clínico. (Jiménez-Córdoba et al., 1999)

Do ponto de vista teórico existem quatro pontos fundamentais para uma correcta diagnose da patologia, nomeadamente, clínico, radiológico, microbiológico e diferencial.

Contudo, na prática, o diagnóstico clínico e radiológico apresentam maior preponderância, associados a um correcto diagnóstico diferencial.

Por este motivo, o presente trabalho fará uma breve e resumida descrição dos sinais e sintomas clínicos verificados em pacientes, portadores de Síndrome de Papillon-Lefèvre, apoiando-se em casos clínicos descritos na literatura, bem como uma comparação entre outra patologia semelhante e pertencente ao mesmo grupo de queratodermas palmo-plantares, a Síndrome de Haim Munk.

### **V.1 Diagnóstico clínico**

O diagnóstico clínico de uma doença/patologia define-se como o diagnóstico baseado no conjunto da análise e estudo de sinais e sintomas da doença em questão.

No caso da Síndrome de Papillon-Lefèvre, esse diagnóstico baseia-se em duas vertentes já descritas anteriormente: as alterações a nível oral – periodontite agressiva - e as alterações a nível da pele – hiperqueratose palmo-plantar.

#### **V.1.1 Alterações a nível oral – Periodontite Agressiva**

Este tipo de periodontite agressiva, características desta doença, implica uma perda de inserção maior ou igual a 4 milímetros, em pelo menos, oito dentes permanentes, dos quais,

no mínimo três não estão incluídos nos grupos de primeiros molares e incisivos. (Cortelli et al., 2002)



**Imagem 4** - Paciente com 7 anos de idade, exibindo sinais clínicos de Periodontite Agressiva

resultado do seu estado de inflamação, podendo igualmente apresentarem-se friáveis. (Shahbaz, 2004)

Os pacientes portadores desta patologia apresentam inflamação gengival severa e perda prematura das peças dentárias, decíduas e permanentes. (Jiménez-Córdoba et al., 1999)

Um outro sinal clínico de grande importância é o facto das gengivas apresentarem sangramento em

facto das gengivas apresentarem sangramento em

Em 2006, Ikeshima et al, indicam, no caso clínico descrito, associada a inflamação gengival e sangramento de certas zonas adjacentes aos dentes presentes, a existência de bolsas periodontais com 4 milímetros de profundidade.

No mesmo ano, Schacher et al., reportam um caso clínico no qual reiteram os dados de Shahbaz, onde verificam a existência de inflamação generalizada dos tecidos gengivais, bem como a presença de supuração e sangramento durante a sondagem. Acrescentam ainda o facto de existir mobilidade dentária de Grau I e Grau II nos dentes presentes.



**Imagem 5** - Inflamação gengival evidente num paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre

A mobilidade dentária é um dado clínico igualmente apresentando por Shah et al, 2007 no caso clínico descrito. Os mesmos autores confirmam os dados acima referidos, quando indicam que, a paciente exibia a gengiva, adjacente aos dentes presentes, com uma tonalidade vermelha viva, indiciando presença de inflamação, associada ao facto da existência de bolsas periodontais profundas e sangrantes à sondagem.

Adicionam ainda ao rol de indicadores clínicos a existência de recessão gengival, que no caso clínico apresentado, se encontrava presente em todos os dentes.

Acrescentam ainda que a inflamação gengival está presente na ausência de qualquer factor etiológico local, nomeadamente, cálculo ou placa bacteriana, observando-se, para além da tonalidade vermelho viva, o edema gengival de fácil sangramento ao toque e durante a sondagem.

### V.1.2 Alterações a nível da pele – hiperqueratose palmo-plantar.



**Imagem 6** - Hiperqueratose palmo-plantar com extensão dorsal

Do ponto de vista clínico, as alterações dermatológicas caracterizam-se, principalmente, pela existência de áreas específicas de hiperqueratose, nomeadamente, palmas das mãos e plantas dos pés.

Contudo, estas modificações patológicas podem surgir noutras áreas do corpo sem que para tal exista ainda uma explicação científica válida e provada.

O diagnóstico inicial das lesões dermatológicas é tomado por pouco relevante, sendo a hiperqueratose reconhecida, inicialmente, como um simples problema dermatológico, motivo pelo qual o diagnóstico deverá ser rigoroso e bem encaminhado, de modo a que a patologia seja identificada o mais cedo possível. (Drucker, 2001)

Dhadke et al. (2006), publicam um artigo, onde é apresentado um caso clínico, no qual o paciente, a nível dermatológico, exhibe áreas da pele das palmas das mãos e das plantas dos pés secas, escamosas e brilhantes. Uma evidência clínica, que se verifica desde a infância.

No mesmo ano, Mansur et al, indicam a presença de um espessamento da pele das palmas das mãos e plantas dos pés, no caso clínico apresentando, bem como a existência de áreas escamosas localizadas noutras áreas do corpo, nomeadamente, joelhos e porção dorsal das mãos; dado clínico evidenciado na Imagem 6.

Estes dados vieram reiterar as indicações clínicas que Shahbaz et al, em 2004, tinham apresentado. O caso clínico descrito pelos autores expõe um paciente, que exibia, na pele das palmas das mãos e plantas dos pés, placas hiperqueratóticas simétricas, cuja dimensão se estendia até à superfície dorsal, tanto das mãos como dos pés.

Para além das alterações dermatológicas, características da Síndrome de Papillon-Lefèvre, o paciente apresentava áreas eritematosas, psoriásicas e escamosas nos ombros e joelhos, distribuídas de modo bilateral. O mesmo caso clínico evidenciava uma alteração dermatológica rara nesta Síndrome, a distrofia das unhas, caracterizada pela presença de sulcos transversais nas mesmas, anomalia, que não se encontrava presente no caso clínico apresentado por Jain et al., no ano de 2005.

Estes autores reportam o caso de um paciente, cujas alterações dermatológicas se centram nas áreas mais afectadas pela Síndrome de Papillon-Lefèvre.

O paciente evidenciava lesões bem demarcadas, relativamente à pele normal, cuja evolução clínica se caracterizou pelo espessamento gradual da pele, desde os 6 meses de idade, altura em que foram diagnosticadas as primeiras lesões. Estas apresentavam-se rubras e localizadas nas palmas das mãos e plantas dos pés. O contínuo espessamento da pele levou a que a ela se tornasse cada vez mais espessa, rugosa e escamosa.

Mais recentemente, Shah et al., publicam em 2007, um caso clínico, no qual o paciente



**Imagem 7** - Hiperqueratose palmo-plantar com extensão até à zona dorsal das mãos e pés

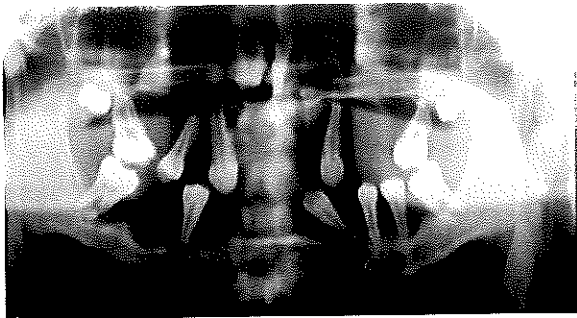
apresenta placas hiperqueratóticas simétricas, bem demarcadas e confluentes nas palmas das mãos e plantas dos pés, estendendo-se até às áreas de junção dos dedos, nas quais, à palpação, a pele se apresenta seca e rugosa. Os mesmos autores verificam que as lesões

cutâneas agravam a sua sintomatologia no inverno, tornando-se mais exacerbadas e fissuradas.

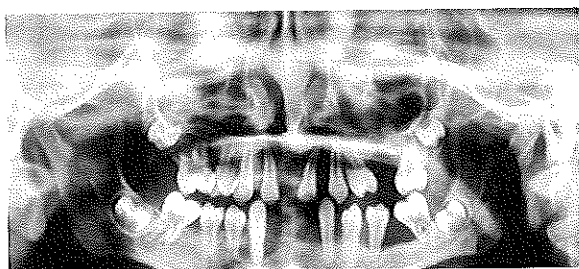
## V.2 Diagnóstico radiológico

A nível radiológico, o diagnóstico é feito recorrendo, naturalmente, a exames complementares de diagnóstico, salientando-se aqui o papel preponderante, que a ortopantomografia e radiografia periapical desempenham, visto que são estes os exames de eleição para a realização do diagnóstico radiológico.

Contudo, a Tomografia Axial Computorizada e Ressonância Magnética podem fornecer dados mais concretos para a diagnose perfeita. Porém, a sua utilização encontra-se ainda pouco difundida no diagnóstico desta patologia.



**Imagem 8** - Ortopantomografia de um paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre, evidenciando destruição severa de osso alveolar. (Imagem não correspondente ao caso clínico descrito)



**Imagem 9** - Ortopantomografia de um paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre, exibindo sinais radiológicos da patologia (imagem não correspondente ao caso clínico descrito)

Deste modo, os dados apresentados neste sub-capítulo baseam-se, fundamentalmente, na imagiologia odontológica convencional, radiografia periapical e ortopantomografia.

A evidência imagiológica mais relevante no diagnóstico radiológico da Síndrome de Papillon-Lefèvre é a observação da perda de osso alveolar generalizada.

Em 2006, Ikeshima et al., no caso clínico reportado, verificam, após realização de exames radiológicos, a perda severa de osso alveolar a nível dos dentes decíduos e permanentes, presentes na arcada da paciente.

No caso clínico publicado no mesmo ano, Schacher et al, descrevem dados radiológicos

que comprovam a informação anteriormente reportada, mostrando a perda de osso alveolar generalizada no paciente estudado. Os exames imagiológicos realizados no paciente permitem ainda concluir que essa perda óssea é de maior amplitude na direcção horizontal.

Em 2007, Shah et al., apresentam um caso clínico, onde a imagiologia é utilizada como meio auxiliar de diagnóstico, no qual verificam a existência de perda severa de osso alveolar, encontrando-se o nível ósseo no terço apical das raízes, dando ao dente um aspecto de flutuante no ar. Esta informação adicional veio confirmar os dados apresentados anteriormente.

### V.3 Diagnóstico diferencial

Segundo Jiménez-Córdoba et al. (1999), esta Síndrome deve diferenciar-se de inúmeras patologias, nomeadamente, acatalasia, hipofosfatase, histiocitose X, agranulocitose, neutropenia cíclica, Síndrome de Chediak-Higashi, mal de Meleda, Síndrome de hiperqueratose palmo-plantar e mucosa oral, ictocitose congênita e Síndrome de Haim Munk.

Esta última é, do ponto de vista prático, a patologia mais semelhante com a Síndrome de Papillon-Lefèvre, uma vez que segundo Janjua, et al. (2004), a Síndrome Papillon-Lefèvre é uma displasia ectodérmica palmo-plantar do tipo IV, tal como a Síndrome de Haim-Munk, as únicas patologias deste grupo, que se encontram associadas a destruição periodontal. Motivo pelo qual este trabalho terá uma comparação, do ponto de vista clínico, somente entre estas duas patologias.

A Síndrome de Papillon-Lefèvre e a Síndrome de Haim Munk são, dos inúmeros queratodermas palmo-plantares, as únicas que se encontram associadas a destruição periodontal prematura.

Apesar de ambas as patologias apresentarem características semelhantes e partilharem manifestações clínicas, um elevado número de alterações adicionais foram encontradas em pacientes com Síndrome de Haim-Munk. Dessas destacam-se a aracnodactilia, acroosteólise, alterações atróficas das unhas e deformações radiográficas dos dedos das mãos.

A Síndrome de Papillon-Lefèvre tem na hiperqueratose palmo-plantar e periodontopatia as suas entidades clínicas mais relevantes, enquanto que a Síndrome de Haim-Munk, para além, destas duas alterações, tem na onicogripose a sua terceira entidade clínica.

Por outro lado, existe o facto da distribuição das duas síndromes ser diferente. No caso da Síndrome de Papillon-Lefèvre já foram reportados casos em várias partes do Mundo, enquanto que a Síndrome de Haim-Munk concentra-se numa área geográfica – Índia, uma vez que esta patologia apenas foi descrita e identificada em indivíduos descendentes de uma população religiosa isolada de Cochin, Índia.

#### **V.4 Diagnóstico microbiológico**

O diagnóstico microbiológico não é meio auxiliar de diagnóstico muito difundido e utilizado, no entanto, pode ser efectuado, por exemplo, através do teste ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), um teste imunoenzimático que permite a detecção de anticorpos específicos no plasma sanguíneo.

Drucker et al. (2001), apresentam um conjunto de dados, nos quais é possível verificar que o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* é o agente microbiano de maior relevância e presente no maior número de testes realizados em pacientes.

## VI. CASOS CLÍNICOS

O presente capítulo – Casos Clínicos, terá como objectivo principal sistematizar, clinicamente, toda a informação apresentada no capítulo anterior – Diagnóstico, através da apresentação de vários casos clínicos descritos na literatura científica. A informação, parte dela já exposta no capítulo anterior, encontra-se agora agrupada de um modo mais prático, onde será possível contextualizar o paciente na sua história clínica geral, familiar e dentária, bem como analisar as observações feitas pelos autores dos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente, imagens radiológicas.

### VI. 1. Caso Clínico 1

Kabashima et al., (2002), apresentam o caso clínico de uma paciente do género feminino com 11 anos de idade, na qual foi diagnosticada Síndrome de Papillon-Lefèvre, após observação clínica.



**Imagem 10** – Hiperqueratose palmar

A paciente exibia, a nível da pele, lesões típicas de hiperqueratose, que se distribuíam de um modo amplo nas palmas das mãos e plantas dos pés, e de dimensões menores nas pernas. Ombros e joelhos foram também zonas, onde se verificava a presença de alterações hiperqueratóticas.

A nível da cavidade oral, a inflamação gengival e sangramento da gengiva eram alterações bastante evidentes, sendo também possível confirmar a existência de bolsas periodontais profundas, após o exame clínico periodontal.

O recurso a radiologia, nomeadamente a radiografia panorâmica, facultou mais informações do ponto de vista clínico, nomeadamente, a presença de uma reabsorção de osso alveolar severa bem visível, bem como a confirmação da suspeita de migração dentária.

## VI. 2. Caso Clínico 2



**Imagem 11** – Ortopantomografia mostrando perda de osso alveolar. (imagem não correspondente ao caso clínico descrito)

No ano de 2002, Pacheco et al., expõem um caso clínico semelhante ao anterior, embora os dados clínicos sejam mais concretos.

Os autores analisaram, clinicamente, uma paciente do género feminino, cuja idade era 11 anos.

Dermatologicamente, as lesões exibidas eram hiperqueratóticas e encontravam-se distribuídas pelas duas grandes áreas de afectação da Síndrome de Papillon-Lefèvre: as palmas das mãos e as plantas dos pés.

As alterações na cavidade oral, observadas pelos autores, foram as seguintes: os incisivos centrais superiores apresentavam mobilidade de grau III (sentido vertical e horizontal) e



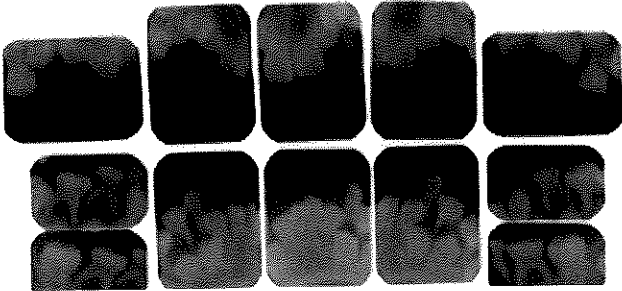
**Imagem 12** – Hiperqueratose palmar

incisivos centrais inferiores ausentes por perda prematura. Durante o exame periodontal verificou-se a existência de sangramento pós-sondagem, assim como a presença de placa bacteriana. Um outro aspecto de relevo é o facto de existirem bolsas profundas de 4mm em todos os molares, maxilares e mandibulares.

A análise imagiológica concluiu que os dentes 1.1, 1.2, 3.2 e 4.2 exibiam sinais claros de periodontite.

### VI. 3. Caso Clínico 3

Um ano mais tarde, Vickram et al., apresentam um caso de uma paciente do género feminino com 15 anos de idade. Os pais não apresentavam qualquer relação de parentesco, excluindo-se a possibilidade de haver consanguinidade. Por outro lado, não existia na família de ambos os progenitores qualquer caso associado com Síndrome de Papillon-Lefèvre.



**Imagem 13** – Status radiográfico de um paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre. (Imagem não correspondente ao caso clínico descrito)

As observações clínicas, do ponto de vista dermatológico, concluíram a presença de hiperqueratose, a nível das palmas das mãos e plantas dos pés, que se manifestava desde os 4 anos de idade, altura do início do processo

de aumento e contínuo espessamento da pele, bem como eritema e aspecto escamoso, nas áreas afectadas. Verifica-se a presença de um queratoderma palmo-plantar, cuja extensão nos pés atinge a área do tendão de Aquiles.

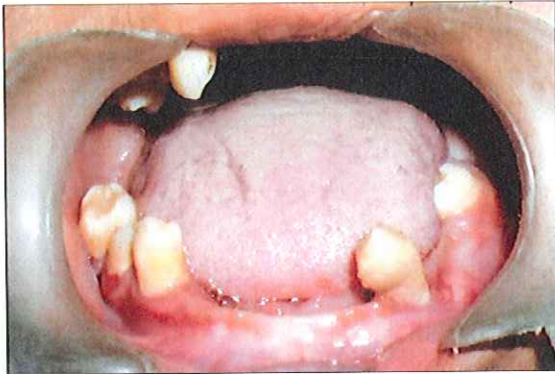
As lesões apresentavam hiperqueratose severa e difusa nas plantas pés e, nas mãos o seu aspecto era mais punctiforme e esteriado. Não foram observadas outras alterações cutâneas, das unhas, cabelos ou a nível da sudorese.

A paciente mencionou perda prematura de dentição permanente desde os 12 anos de idade. No entanto, os dentes decíduos erupcionaram normalmente, contudo a sua exfoliação prematura ocorreu entre os 4 e os 5 anos. As áreas edentulas apresentavam mucosa normal, apesar da inflamação gengival ser extensa, embora mais marcada na área de localização dos molares inferiores, onde também se observava recessão gengival.

### VI. 4. Caso Clínico 4

Os mesmos autores reportam, nesse ano, o caso clínico de uma paciente do género feminino com 10 anos idade. Um caso clínico curioso, na medida em que a paciente foi encaminhada por uma clínica dentária para avaliação de lesões cutâneas.

Mais uma vez não existia qualquer relação de parentesco entre progenitores, não se



**Imagem 15** – Sinais clínicos de Periodontite Agressiva – entidade clínica do Síndrome de Papillon-Lefèvre (imagem não correspondente ao caso clínico)

verificando, portanto, a existência de consanguinidade, bem como a ausência de história médica familiar associada à Síndrome de Papillon-Lefèvre.

Aos 2 anos de idade a paciente desenvolve os primeiros sinais dermatológicos da doença: espessamento da pele das palmas das mãos e plantas dos pés.

O exame clínico da pele revelou a existência de queratoderma palmo-plantar, com maior afectação das áreas sujeitas a uma pressão mais intensa, tendo as lesões uma extensão que abrangia a superfície dorsolateral de ambos os pés e mãos.

No exame clínico intra-oral verificou-se a presença inflamação da gengiva, a qual se apresentava hiperplásica e de uma tonalidade vermelha viva, sangrante e dolorosa ao toque. Os dentes 1.5, 1.4, 1.2, 1.1, 2.1, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 3.6, 3.5, 3.4, 3.3, 3.2, 3.1, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 e 45 encontravam-se ausentes

O exame periodontal dos dentes presentes evidenciou a perda de inserção, bem como a hemorragia pós-sondagem.

Radiologicamente observou-se a perda de osso alveolar severa, o qual era, praticamente, inexistente nos dentes permanentes ainda presentes na arcada, dando a estes um aspecto de “flutuando no ar”. Um dado importante é o facto dos segundos molares e dos caninos maxilares se encontrarem ausentes, dado que ainda se encontravam por erupcionar.

## VI. 5. Caso Clínico 5

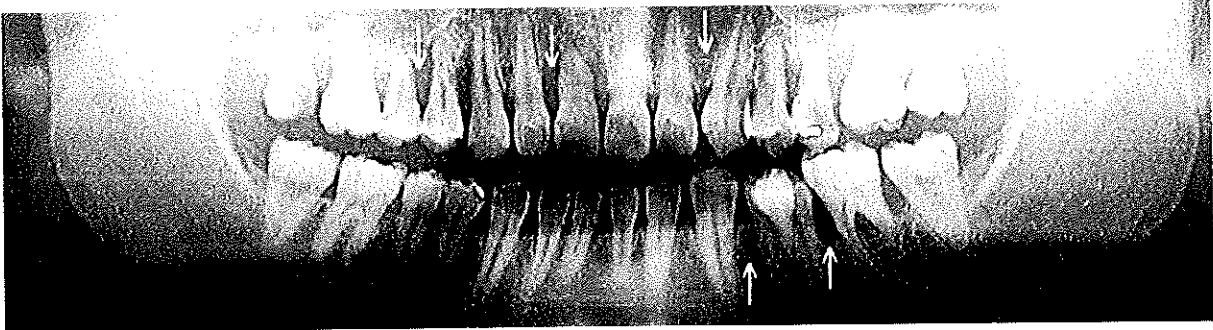
Em 2004, Shahbaz, et al. publicam um caso de um paciente do género masculino com 15 anos de idade. Do ponto de vista dermatológico apresentava placas hiperqueratóticas simétricas na pele das palmas das mãos e plantas dos pés, lesões que se estendiam até à superfície dorsal.

Ao nível dos ombros e dos joelhos foram observadas placas eritematosas, psoriásicas e escamosas, cuja distribuição era bilateral e uniforme.

Neste caso, para além das lesões dermatológicas da pele, são também apresentadas alterações que se repercutem a nível das unhas, onde foram observados sulcos transversais e distrofia das mesmas.

Do ponto de vista oral, tal como nos casos anteriores as gengivas do paciente apresentavam-se sangrantes e inflamadas e, neste caso particular, exibiam friabilidade desde os 3 anos de idade.

**Imagem 16** – Ortopantomografia evidenciando a destruição severa de osso alveolar



## VI. 6. Caso Clínico 6

Jain, et al. no ano de 2005 divulgam o caso clínico de um paciente, do género masculino, com 6 anos de idade, cujas histórias dentária e familiar evidenciavam a perda dos dentes decíduos aos quatro anos e consanguinidade parental.

Dermatologicamente, o paciente exibia lesões espessas, rugosas e escamosas, bem diferenciadas e demarcadas da pele normal, presentes em várias áreas do corpo, salientando-se a sua maior incidência nas palmas das mãos e plantas dos pés. Estas alterações cutâneas tiveram o seu início por volta dos 6 anos de idade, altura em que surgiram as primeiras lesões avermelhadas, que foram evoluindo até ao aspecto descrito acima.

No caso clínico reportado, não se evidenciavam mais nenhum tipo de alterações a nível das unhas, cabelo e glândula sebáceas, ao contrário do caso clínico 5 de Shahbaz, J et al.

Do ponto de vista oral, o paciente não apresentava uma única peça dentária, tendo as mesmas sido perdidas muito prematuramente, nomeadamente, a dentição decídua, aos 4 anos.

### VI. 7. Caso Clínico 7



**Imagem 17 -**  
Hiperqueratose plantar

No ano seguinte, Ikeshima et al. (2006), apresentam o caso de uma criança do género feminino, com 7 anos de idade, na qual foi diagnosticada Síndrome de Papillon-Lefèvre.

A nível da pele, a paciente manifestava ligeira queratose nas lesões presentes nas plantas dos pés e, em apenas, numa das mãos. Por outro lado, ambos os joelhos mostravam sinais clínicos de alteração dermatológica, sendo neste caso, lesões de pigmentação.

Do ponto de vista oral, a criança não tinha incisivos centrais e laterais superiores, nem segundos molares maxilares. Bolsas de profundidade igual ou superior a 4 mm foram diagnosticadas nas áreas dos caninos e molares decíduos.

A perda de osso alveolar severa, a nível dos dentes decíduos e permanentes, foi evidenciada após análise radiológica, através da ortopantomografia.

### VI. 8. Caso Clínico 8

Em 2006, Schacher et al., publicam um artigo no qual apresentam dois casos clínicos semelhantes.

Os pacientes eram irmãos, ambos do género masculino com 3 e 5 anos de idade.

A nível da pele, ambos manifestavam hiperqueratose palmo-plantar desde os primeiros meses de vida. Tal como em casos apresentados anteriormente, as lesões, inicialmente, eram

eritemas, localizados, principalmente, nas palmas das mãos e plantas dos pés, propagando-se, com a sua evolução, para as zonas posteriores das mãos e área do peito do pé.

No entanto, apenas um dos irmãos apresentava outro tipo de lesões dermatológicas, nomeadamente, placas psoriásicas, encontradas nos joelhos e nos ombros.

A nível oral, ambos os pacientes, tinham as dentições decíduas completas, embora a inflamação generalizada dos tecidos gengivais fosse evidente. Um outro dado clínico comum



**Imagem 18** - Lesões de Hiperqueratose com extensão para zona dorsal dos pés (imagem não correspondente ao caso clínico)

a ambos os irmãos é a presença de placa bacteriana supragengival generalizada, bem como a presença de sangramento e supuração à sondagem.

Foi também possível diagnosticar nos dois pacientes mobilidade dentária, grau I e grau II, em algumas peças dentárias.

A radiografia panorâmica evidenciou a perda de osso alveolar generalizada, sendo de maior amplitude a nível horizontal.

## VI. 9. Caso Clínico 9

No mesmo ano, Dhadke et al. (2006), publicam outro caso interessante, considerando a idade do paciente – 18 anos e do género masculino.

Dermatologicamente, o paciente evidenciava desenvolvimento de placas escamosas na pele das palmas das mãos e plantas dos pés. Estas alterações tiveram o seu início na infância, altura em que as áreas afectadas começaram a evidenciar sinais clínicos de patologia dermatológica, nomeadamente, pele seca e escamosa, com um aspecto brilhante.

O paciente exibia uma particularidade de grande importância, era alvo de infecções recorrentes da pele.

Do posto de vista oral, era visível a inflamação gengival severa e generalizada, bem como a destruição exacerbada das estruturas de suporte e circundantes dos dentes presentes na cavidade oral, nomeadamente, dois molares.

Um outro dado relevante e interessante deste caso, é o facto de ser feita referência a uma outra complicação consequente da Síndrome de Papillon-Lefèvre, o abscesso piogénico do fígado, patologia infecciosa que afectara o paciente duas vezes desde a infância.

## VI. 10. Caso Clínico 10



**Imagem 19** - Hiperqueratose palmar

Também em 2006, foi divulgado o caso clínico, descrito por Mansur et al., de um paciente do género masculino com 26 anos de idade, cujos pais eram primos, havendo portanto uma relação de consanguinidade entre os progenitores

A nível da pele, sinais clínicos de hiperqueratose palmo-plantar eram evidentes, destacando-se o espessamento da pele palmas das mãos e plantas dos pés.

Por outro lado, os joelhos e zona dorsal das mãos eram áreas de igual incidência por exibirem placas escamosas diferenciadas das áreas de pele normal.

Do ponto de vista dentário, o paciente era praticamente desdentado total; somente apresentava três peças dentárias: um molar mandibular e dois molares maxilares. A inflamação gengival e a recessão eram sinais clínicos presentes neste paciente.

## VI. 11. Caso Clínico 11



**Imagem 20** – Sinais clínicos de Periodontite Agressiva  
(imagem não correspondente ao caso clínico)

No ano de 2007, Shah et al. reportam o caso clínico de um paciente com 13 anos de idade e do género masculino.

A nível dermatológico, o paciente apresentava placas queratóticas simétricas, bem demarcadas e confluentes nas palmas das mãos e plantas dos pés, que se estendiam até às áreas de junção dos dedos. A pele era rugosa à palpação e afigurava-se desidratada.

As lesões surgiram pela primeira vez com um ano de idade, altura em que os pais verificaram a existência de rugosidades na pele da superfície plantar dos pés, e alterações semelhantes nas palmas das mãos, quando o paciente tinha três anos de idade.

As lesões cutâneas tinham um pico de sintomatologia durante o Inverno, época em que se tornavam mais fissuradas e dolorosas.

Do ponto de vista oral, os dentes decíduos erupcionaram normalmente mas exfoliaram aos seis anos de idade, os mesmo acontecendo com os permanentes, cuja perda ocorreu prematuramente.

Os dentes ausentes eram os incisivos centrais, incisivos laterais mandibulares, molares e primeiros pré-molares maxilares. Nas peças dentárias presentes na cavidade oral, diagnosticou-se mobilidade de grau II.

A gengiva envolvente aos dentes presentes apresentava uma tonalidade vermelha, encontrando-se edematosa e de textura lisa. Bolsas periodontais profundas e sangramento após sondagem foram evidências clínicas também encontradas, apesar da ausência de factores locais, nomeadamente cálculo e placa bacteriana.

Radiologicamente, o paciente exibia perda severa de osso alveolar, encontrando-se o nível ósseo no terço apical das raízes. Deste modo, o dente apresentava um aspecto de flutuando no ar, já anteriormente referido por Vickram.

## VI. 12. Caso Clínico 12



Imagem 21 - Perda dentária precoce

Nesse ano (2007) foi publicado pelos mesmos autores o caso clínico de uma paciente, do género feminino, com 16 anos de idade.

Com três anos de idade, a paciente começou a evidenciar os primeiros sinais patológicos a nível cutâneo, com o espessamento da pele nas mãos e pés, que aumentou, gradualmente, estendendo-se por toda a área plantar e palmar. Este aumento da queratinização da pele, nas áreas afectadas, encontrava-se bem demarcado da pele normal

A pele das mãos e plantas dos pés apresentava fissuras dolorosas e sangrantes, através das quais, por vezes, era libertado pus, sintomas estes, que se agravavam durante o Inverno

A nível oral, a erupção dos dentes decíduos ocorreu normalmente, contudo a sua exfoliação começou, prematuramente, aos três anos de idade, estando a dentição decídua totalmente ausente aos seis anos.

O mesmo aconteceu com os dentes permanentes, cuja erupção foi normal e a exfoliação prematura teve início, após aparecimento de mobilidade dentária.

A paciente era totalmente desdentada no quadrante esquerdo da maxila, sendo os dentes ausentes nos outros quadrantes: primeiros molares, incisivos laterais, primeiros pré molares direito maxilar e esquerdo mandibular, direito segundo pré-molar mandibular e canino mandibular esquerdo.

Apesar de presentes, as outras peças dentárias apresentavam mobilidade de Grau II e a gengiva adjacente exibía uma tonalidade vermelha, encontrando-se inflamada.

As bolsas periodontais profundas e sangrantes, bem como a recessão gengival, presente em todos os dentes, eram outros sinais clínicos existentes.

A imagem radiológica evidenciou, tal como no caso anterior, a perda de osso alveolar severa ao nível do terço apical das raízes de todos os dentes permanentes, dando a estes a aparência de flutuando no ar.

## VII. PROPOSTAS DE TRATAMENTO DA SÍNDROME DE PAPILLON-LEFÈVRE

Este capítulo intitulado: Propostas de Tratamento da Síndrome de Papillon-Lefèvre apresenta uma breve descrição de algumas propostas de tratamento descritas na literatura. Contudo, o mesmo não deverá ser tomado como uma referência científica estática no tempo, dado que a evolução da investigação, bem como a controvérsia que este tema implica, fomentam a mutação das ideias e o progresso do conhecimento.

Como já foi apresentado nos capítulos anteriores, a Síndrome de Papillon-Lefèvre tem na Hiperqueratose palmo-plantar e na Periodontite Agressiva as suas entidades clínicas mais evidentes. Desse modo, todas as propostas de tratamento são relacionadas com esses dois sinais clínicos.

### VII. 1. Propostas de Tratamento da Periodontite Agressiva em Pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre

O principal objectivo do tratamento dentário, em pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre, é impedir o avanço da periodontite e conseqüente destruição dos tecidos de suporte. Quando a terapia não apresenta resultados satisfatórios, poderá ser útil a extracção das peças dentárias afectadas e comprometidas, de modo a preservar o osso alveolar, facilitando a futura reabilitação protética, incluindo o uso de implantes. (Ulbro et al., 2000)

São vários os estudos e artigos que apresentam propostas de tratamento da Periodontite Agressiva associada a esta patologia, salientando-se três formas de tratamento proposto, nomeadamente, extracções de dentes decíduos com período de edentulismo; erradicação, abaixo dos níveis de detecção de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; higiene oral, raspagem e alisamento radicular, coadjuvadas com suporte antibiótico. (Pacheco et al., 2002)

O aparente envolvimento do *Actinobacillus actinomycetemcomitan* em inúmeros casos de Síndrome de Papillon-Lefèvre tem uma importância significativa na terapêutica anti-microbiana aplicada. (Pacheco et al., 2002)

A amoxicilina e o metronidazol são antibióticos que, em combinação, apresentam resultados bastante positivos na eliminação das colónias de *Actinobacillus actinomycetemcomitan*. (Pacheco et al., 2002)

O primeiro é um  $\beta$ -lactâmico pertencente ao grupo dos antibióticos anti-parietais e o segundo é um inibidor da síntese dos ácidos nucleicos. (de Sousa, 2001)

Podem, portanto, ser utilizados numa terapia anti-microbiana, em pacientes portadores de Síndrome de Papillon-Lefèvre. (Pacheco et al., 2002)

### **VII.1.1 Extrações de dentes decíduos com período de edentulismo**

No primeiro caso, Wiebe et al. (2001), apresentam resultados positivos numa paciente de 3 anos, na qual foi diagnosticada Síndrome de Papillon-Lefèvre. O período de *follow-up* de 12 anos permitiu concluir que, a exodontia de todos os dentes decíduos, seguida de um período de edentulismo, pode explicar o facto da paciente, aos 17 anos, apresentar dentição permanente sem perda de inserção ou sinais de doença periodontal.

Este grupo de investigação iniciou o período de *follow-up* em 1986, quando a paciente foi avaliada, clinicamente, pela primeira vez. Numa primeira fase do tratamento foram dadas, aos pais, instruções para uma correcta higiene oral da criança; efectuaram-se bochechos com clorhexidina a 0,12%; dois regimes de metronidazol e desbridamento a cada três semanas.

Após 10 meses de avaliações clínicas, os resultados não foram satisfatórios, pelo que a opção de exodontia dos dentes decíduos foi a seleccionada e executada, quando a paciente tinha 4 anos de idade. Durante o período de edentulismo – 2 anos, foram usadas próteses totais.

Esta opção terapêutica teve resultados bastante positivos ao fim de 12 anos de *follow-up*.

Ulbro et al. (2003), num estudo de coorte com 47 pacientes portadores de Síndrome de Papillon-Lefèvre, apresentam dois protocolos de tratamento dentário distintos para dentição decídua e permanente.

Para a dentição decídua preconizam, tal como na investigação anterior, instruções de higiene oral e profilaxia a cada 3 meses. Dentes com doença periodontal severa devem ser extraídos e todos os dentes devem ser extraídos, pelo menos 6 meses antes da erupção do primeiro dente permanente. Durante as duas semanas, logo após as extracções, devem ser administrados antibióticos, sendo a seguinte posologia recomendada: amoxicilina 20 a 50mg/kg/dia + ácido clavulânico 20 a 40mg/kg/dia de 8 em 8 horas.

Os dados apresentados pelos autores não mostram, no entanto, se o tratamento se revelou eficiente.

### **VII.1.2 Erradicação, abaixo dos níveis de detecção de *A. actinomycetemcomitan***

Uma outra corrente terapêutica da Síndrome de Papillon-Lefèvre preconiza a erradicação, abaixo dos níveis de detecção de *Actinobacillus actinomycetemcomitan*.

Neste segundo caso, são administradas doses elevadas e concentradas de antibióticos ao paciente, no sentido de, no menor tempo possível, eliminar o maior número de bactérias.

Esta terapêutica foi utilizada por Eickholtz et al. (2001), num paciente do género masculino, com 7 anos de idade, no qual foi diagnosticada Síndrome de Papillon-Lefèvre.

Os autores usaram como meios de tratamento o desbridamento gengival com administração de 250mg de amoxicilina, 3 vezes por dia, e 250mg de metronidazol, 2 vezes por dia. Recolheram-se três amostras de placa bacteriana para que o controlo fosse feito. A primeira antes do tratamento, a segunda 7 meses após tratamento e a terceira 26 meses após tratamento.

Nas colheitas dos 7 e 26 meses, a presença de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* encontrava-se em níveis bastante baixos, sendo a sua detecção nula quer em meio de cultura quer em provas de DNA.

Clinicamente, o paciente teve uma evolução positiva, visto que, as bolsas periodontais reduziram, significativamente, a sua profundidade, de 11mm antes da aplicação do tratamento para 3 a 4mm nos controlos seguintes.

Estes dados são reiterados por Pham et al. (2004). Segundo os autores, indivíduos com defeitos a nível do Sistema Imunitário podem beneficiar com uma forma agressiva de terapia antibiótica.

### **VII.1.3. Higiene oral, raspagem e alisamento radicular, coadjuvadas com suporte antibiótico**

Porém, a maioria dos casos descritos apresenta como proposta de tratamento as instruções e realização de uma correcta higiene oral, raspagem e alisamento radicular, coadjuvadas com suporte antibiótico.

Em 2001, Pacheco et al., publicam um artigo no qual é apresentada uma proposta de tratamento bem sucedida, baseada no controlo da microbiota periodontal, através de antibioterapia adequada e da terapia periodontal convencional.

Os autores apresentam o caso clínico de uma paciente do género feminino, com 11 anos de idade, na qual foi diagnosticada Síndrome de Papillon-Lefèvre.

A paciente foi sujeita a uma terapia, que incluía raspagem e alisamento radicular, associados a uma higiene oral correcta, previamente aconselhada. Estes dois métodos eram coadjuvados com terapia anti-bacteriana, com a seguinte posologia: 250mg de amoxicilina e 250mg de metronidazol, 3 vezes por dia, durante 10 dias.

A terapia antimicrobiana foi repetida 4 meses, após a primeira semana de tratamento, e o tratamento periodontal de suporte foi realizado aos 4, 8 e 16 meses.

Os resultados clínicos e radiográficos foram bastante favoráveis, destacando-se a percentagem de 87% de dentes, cuja profundidade de sondagem era de 3mm ou menos, bem como a estabilidade periodontal verificada, radiograficamente, através da ausência de perda de osso alveolar. Por outro lado, o número de áreas com sangramento à sondagem reduziu, significativamente, após o tratamento.

Em 2003, Ullbro et al., apresentam como proposta de tratamento para dentição permanente, uma correcta higiene oral com profilaxia a cada 3 meses; bochechos bi-diários com gluconato de clorhexidina a 0,2%; antibioterapia baseada na associação amoxicilina 20-50 mg/kg/dia + metronidazol 15 a 35mg/kg/dia, de 8 em 8 horas. Os mesmos autores apresentam a exodontia como tratamento para dentes com bolsas periodontais superiores a 6mm.

Porém, os dados apresentados pelos autores, não mostram se o tratamento se revelou eficiente.

Em 2007, Grollmus et al., confirmam os dados anteriores, referindo que a exodontia de dentes severamente afectados é um conceito de terapia, que tem sido realizado com resultados positivos.

A mesma metodologia é aplicada por Ahuja et al., (2005), com a introdução da cirurgia periodontal.

Segundo os autores, existem várias opções de tratamento da Síndrome de Papillon-Lefèvre descritas na literatura. Contudo, eles apresentam uma proposta bem sucedida de tratamento da doença periodontal ligada a esta patologia, através da utilização da associação das terapias mecânica, antibiótica e cirúrgica, num paciente, durante 1 ano.

Em 2007, Grollmus et al., reiteram os dados anteriores, referindo que a cirurgia periodontal é, muitas vezes, aconselhada no sentido de melhorar a limpeza de certas zona.

Verifica-se, portanto, a existência de um grande conjunto de métodos e referências terapêuticas para o tratamento da Periodontite Agressiva, em pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre. No entanto, de Vree et al., no artigo publicado no ano 2000, mostram que a utilização de várias vertentes terapêuticas podem ser úteis no tratamento desta patologia. Porém, o mesmo método multi-terapêutico poderá não ter semelhantes resultados em diferentes pacientes.

Foram avaliados e seguidos, durante 15 anos, dois pacientes portadores de Síndrome de Papillon-Lefèvre, aos quais foi aplicado um tratamento baseados nos seguintes parâmetros: extracção de todos os dentes decíduos presentes; raspagem e alisamento radicular nos dentes permanentes presentes e terapia antibiótica sistémica com metronidazol (250mg, 4 vezes por dia) durante os 5 dias seguintes, após exodontia dos dentes decíduos.

Nos 15 anos de seguimento, os pacientes estiveram sujeitos a um tratamento periodontal que se alinhava do seguinte modo: bochechos de clorhexidina a 0,2%; raspagem e alisamento radicular, se indicado, associado a antibioterapia sistémica e terapia mecânica para controlo da infecção.

No entanto, no fim do período de *follow-up*, verificou-se um dado interessante que faz do tratamento desta entidade clínica do Síndrome de Papillon-Lefèvre uma incógnita. No caso da paciente A, uma criança de 7 anos de idade, um número bastante razoável de dentes permanentes foi mantido; porém, no caso B, uma criança de 6 anos de idade, irmã da paciente A, todos os dentes permanentes foram perdidos, apesar do tratamento intensivo e das alterações, que o mesmo sofreu durante o período de seguimento, quando os resultados não estavam a ser favoráveis. Neste ponto, destaca-se a introdução da amoxicilina em 1992, substituindo a doxiciclina, introduzida seis anos antes, na terapia de associação. As alterações introduzidas foram eficazes num caso, mas noutro, com grau de parentesco chegado, não.

Para além destas propostas de tratamento, os retinóides orais, como por exemplo, a acitretina, a isotretinoína e o etretinato, são também uma terapia usada para o tratamento da Periodontite Agressiva nos pacientes portadores de Síndrome de Papillon-Lefèvre, actuando, simultaneamente, nas duas entidades clínicas – Periodontite Agressiva e Hiperqueratose Palmo-plantar. (Shah, 2007)

Este assunto será no entanto descrito, de um modo mais aprofundado, no sub-capítulo: Propostas de Tratamento da Hiperqueratose Palmoplantar em Pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre.

## **VII.2. Propostas de Tratamento da Hiperqueratose Palmoplantar em Pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre**

Este sub-capítulo, considerando a área da medicina que engloba – Dermatologia, será apresentado de um modo bastante resumido, visto que, este trabalho de investigação, pretende, essencialmente, abordar as questões mais relacionadas com a Medicina Dentária. Contudo, a investigação não teria significado se, o tratamento das lesões cutâneas não fosse abordado.

Apesar de sintética, esta pequena rubrica dá a conhecer de um modo bastante superficial o modo como, dermatologicamente, podem ser tratados os pacientes portadores da Síndrome de Papillon-Lefèvre e, concomitantemente, apresentar um caso clínico, dando assim um exemplo prático de um tratamento com resultados positivos.

As manifestações da Síndrome de Papillon-Lefèvre podem ser tratadas com diferentes compostos químicos, salientando-se os emolientes, o ácido salicílico e os retinoides orais. (Shah, 2007)

Segundo Azulay (2002), retinoide engloba todos os compostos naturais e sintéticos com actividade semelhante à da vit. A. No homem, esta existe sob a forma de vários compostos interconvertíveis, cujos principais são: o retinal (essencial à visão) e o retinol, que é o análogo mais potente e principal forma de armazenamento e transporte (essencial à reprodução).

Dos retinóides orais, usados no tratamento da hiperqueratose palmo-plantar e, simultaneamente, no tratamento da periodontite salientam-se três: a isotretinoína, a acitretina e o etretinato. (Shah, 2007)

A isotretinoína é um retinóide de 1ª Geração, já aplicado há vários anos, em desordens da queratinização e com resultados bastante positivos. (Azulay, 2002)

Quanto à acitretina e ao etretinato, encontram-se no grupo dos retinóides de 2ª Geração, apresentando ambos um Índice Terapêutico (eficácia/toxicidade) bastante semelhante. (Azulay 2002)

Balci et al., no ano de 2008, publicam um caso clínico de uma paciente, com 5 anos de idade, na qual foi diagnosticada Síndrome de Papillon-Lefèvre. Este grupo de investigação apresenta resultados positivos, a nível dermatológico, através da aplicação de uma terapia baseada em retinóides orais, nomeadamente, a acitretina, um retinoide de 2ª Geração.

A terapia era feita do seguinte modo: 10mg de acitretina via oral, todos os dias, com omissão no 3.º dia de toma. Ao fim de duas semanas de tratamento, as lesões cutâneas apresentavam uma redução significativa. A duração do tratamento foi de 5 meses, durante os quais a equipa multidisciplinar optou pela aplicação intermitente do tratamento, ou seja, nos períodos em que se verificavam exacerbações das lesões cutâneas, principalmente, nos meses de Inverno, o tratamento era iniciado, mantendo-se pelas duas semanas seguintes.

## VIII. REABILITAÇÃO ORAL EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PAPILLON-LEFÈVRE

A reabilitação oral visa preencher os espaços dos dentes ausentes para melhor funcionamento do aparelho estomatognático.

No caso específico dos pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre, a reabilitação torna-se algo bastante complexo e ainda pouco clarificado, dada a escassa informação existente sobre o tema em questão acrescendo o reduzido número de casos clínicos.

O presente capítulo será uma breve apresentação de 3 casos clínicos reabilitados com sucesso, em duas vertentes da medicina dentária: a protodontia removível e a implantologia.

### VIII.1 Reabilitação com Protodontia Removível

O primeiro caso publicado por Jain et al. (2005), tem por base de reabilitação oral a protodontia removível.

O paciente, do género masculino, com 6 anos de idade, apresentava ausência total de peças dentárias no maxilar superior e apenas os molares permanentes mandibulares. Assim, a reabilitação deste paciente residiu na colocação de uma prótese total acrílica superior e uma prótese parcial removível a nível da mandíbula.

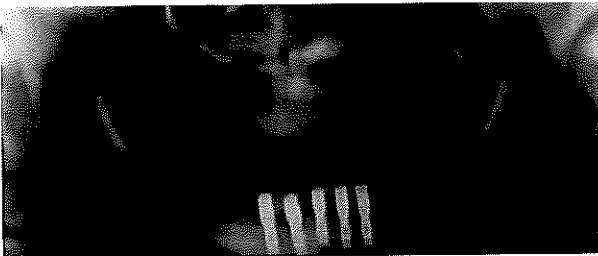
Os passos protocolares usuais de confecção da prótese foram seguidos, bem como a realização das impressões finais recorrendo-se ao *putty* e ao polivinil siloxano *light body*.

Neste caso particular e, tendo em conta a idade do paciente, seleccionaram-se dentes de menor tamanho e mais translúcidos, de modo a simular a dentição decídua. Por outro lado,

foram deixados alguns espaços entre os dentes, no sentido de simular os diastemas característicos da dentição decídua.

## VIII.2. Reabilitação com Implantes

No entanto, actualmente, já existem artigos publicados nos quais são apresentadas reabilitações orais em pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre, baseadas na implantologia e com sucesso clínico.



**Imagem 22** - Ortopantomografia mostrando a colocação de 5 implantes mandibulares num paciente com Síndrome de Papillon-Lefèvre

Ullbro, C. et al. (2000), apresentam o caso de uma paciente do género feminino portadora da Síndrome de Papillon-Lefèvre, a qual, aos 18 anos, perdera todas as peças dentárias. A mesma usava próteses totais superiores e inferiores há 7 anos. No entanto, dada a reabsorção de osso alveolar na mandíbula, a

prótese inferior perdeu estabilidade e retenção.

A colocação de 5 implantes dentários, em titânio, de 10 mm, foi ponderada e o tratamento proposto executado, colocando-se os 5 implantes nas áreas aproximadas dos dentes 4.2, 4.1, 3.1, 3.2 e 3.3. Os controlos: radiográficos, clínicos e microbiológicos, realizados ao longo dos 4 anos e meio de seguimento, permitiram verificar o sucesso do tratamento.

As radiografias panorâmicas revelaram que o osso alveolar circundante aos implantes apresentava-se normal e sem sinais de reabsorção. Por outro lado, os agentes microbiológicos *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, não estavam presentes, de acordo com os testes realizados. A nível clínico, o exame concluiu que os implantes se encontravam estáveis, salientando-se a ausência de placa bacteriana supragengival.

Os resultados, bastante positivos, obtidos com o tratamento executado na paciente, portadora da Síndrome de Papillon-Lefèvre, cujo período de *follow-up* foi de 4 anos e meio, após a colocação dos implantes, mostraram que a reabilitação oral com implantes, neste caso

particular, foi um sucesso, não sendo muito discrepante dos resultados alcançados, habitualmente, em pacientes edentulos e saudáveis.

Um outro caso de sucesso na reabilitação de pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre, baseado na implantologia, é o que foi publicado por Woo et al., (2003).

O paciente, do género masculino com 13 anos de idade, no qual foi diagnosticada a patologia em estudo neste trabalho, foi reabilitado com a colocação de dois implantes na mandíbula – 4x13mm, colocados nas áreas de localização aproximada dos caninos. O período de seguimento teve lugar, a partir do dia da colocação dos mesmos e prolongou-se pelos 12 meses seguintes. Durante o primeiro mês realizaram-se controlos semanalmente e, depois, mês a mês.

Os resultados foram positivos, encontrando-se os implantes clinicamente estáveis, ou seja, ausência de dor, inflamação, e/ou mobilidade. Radiograficamente, foram, igualmente, feitos controlos e confirmou-se que os implantes se encontravam osteointegrados, sem perda de osso alveolar.

Em ambos os casos clínicos apresentados, a reabilitação oral teve como base a implantologia e a protodontia.

Tanto no primeiro caso como no segundo, apenas foram colocados implantes na mandíbula e a reabilitação passou por uma prótese implanto suportada, ao contrário da maxila, na qual se optou pela confecção de uma prótese acrílica total.

A colocação de implantes na mandíbula ajudam na fixação da prótese e, ao mesmo tempo, aumentam a sua estabilidade e retenção, através dos *attachments* e, por outro lado, preservam a estrutura do osso alveolar, no qual se encontram implantados. (Woo et al., 2003)

Os dois casos de sucesso, aqui apresentados, podem fornecer informação e dados importantes para esta preferência reabilitadora neste tipo de pacientes. Porém, para que esta opção seja uma realidade acessível e praticada, muito mais investigação e casos clínicos deverão ser publicados.

Contudo, o sucesso de ambos os casos poderá ser um bom indicador para futuras aplicações deste método, aumentando, assim, o leque de possibilidades reabilitadoras neste grupo de pacientes com comprometimento dentário severo.

## CONCLUSÃO

A realização de um trabalho como este, de pesquisa e análise de informação, compilação e organização da mesma, permite, para além da possibilidade de acréscimo do conhecimento, chegar a conclusões interessantes e, simultaneamente, curiosas, do ponto de vista científico, pedagógico e educativo.

Esta Monografia reflecte toda a investigação levada a efeito sobre o tema – Síndrome de Papillon-Lefèvre e o resultado da mesma permite concluir que:

A Síndrome de Papillon-Lefèvre é uma doença rara do tipo autossómico recessivo, que ocorre entre o primeiro e o quinto ano de vida, caracterizando-se pela hiperqueratose palmo-plantar com periodontite agressiva, a qual conduz à perda prematura dos dentes decíduos e permanentes, não tendo predisposição por sexo e encontrando-se associada a consanguinidade.

Para além das duas entidades clínicas mais características desta patologia – periodontite agressiva e hiperqueratose palmo-plantar, ocorrem nos pacientes com Síndrome de Papillon-Lefèvre, outras manifestações, que, embora menos preponderantes, têm o seu significado e a sua importância do ponto de vista prático, destacando-se as infecções piogénicas recorrentes: abscesso piogénico do fígado, hepatite xantogranulomatosa e pielonefrite xantogranulomatosa.

Trata-se de uma displasia palmoplantar ectodérmica do tipo IV, que possui uma predisposição genética associada ao gene que codifica a Catepsina C.

A mensagem do gene da protease lisossomal - Catepsina C - é expressa em níveis elevados numa variedade de células imunes, incluindo leucócitos polimorfonucleados, macrófagos e seus precursores. Por outro lado, este é, funcionalmente, importante no crescimento estrutural e desenvolvimento da pele e na susceptibilidade para a doença periodontal.

Clinicamente, o gene é relevante, já que as suas mutações podem conduzir ao aparecimento de outras duas patologias semelhantes à patologia descrita neste trabalho, nomeadamente, a Síndrome de Haim-Munk e a periodontite pré-puberal, daí que, mutações no gene da Catepsina

C são apresentadas como causas prováveis para a manifestação clínica da Síndrome de Papillon-Lefèvre.

Salienta-se o facto de todos os pacientes com esta patologia serem homizigóticos para as mutações do gene em questão, sendo as mesmas herdadas por um ascendente comum.

A expressão do gene que codifica esta proteína é dependente do tipo de tecido, sendo o mesmo expresso em altos níveis no pulmão, rim e placenta, encontrando-se também presente nas regiões epiteliais, afectadas pela Síndrome Papillon-Lefèvre; gengiva queratinizada; células envolvidas em reacções imunes e inflamatórias, como neutrófilos, macrófagos alveolares, mastocitos e linfócitos citotóxicos.

Em indivíduos não afectados pela Síndrome Papillon-Lefèvre, a Catepsina C é expressa, normalmente, nos tecidos epiteliais dos locais afectados clinicamente.

Contudo, ainda não existe uma explicação científica como uma alteração – mutação – deste gene poderá conduzir à periodontite e hiperqueratose palmo-plantar, uma vez que a expressão do mesmo pode variar, considerando que nem todos os pacientes apresentam igualdade nas características periodontais e dermatológicas.

Por isso mesmo há um conjunto de dados, que permitem obter informação científica relevante, embora ainda seja escassa e pouco conclusiva, deixando em aberto a verdade absoluta sobre a etiologia desta Síndrome.

Sabe-se, porém, que Catepsina C é uma protease cisteína-lisossomal, igualmente, denominada por dipeptidil-peptidase I. Tem como função remover dipeptidos da terminação do substrato da proteína, embora também apresente actividade de endopeptidase. Estando assim envolvida na clivagem intra e extracelular de proteínas.

Por outro lado, desempenha funções de activação de proteases serinas, nomeadamente, a elastase leucocitária, Catepsina G e Granenzimas A e B, nas células imunes inflamatórias. Pode também activar as neuroaminidases, factor XIII e clivar algumas proteínas endoproteolíticas da matriz extracelular, como, por exemplo, o colagénio tipo I, III e IV e

fibronectina, sendo a degradação e activação proenzimática processos, nos quais se encontra envolvida.

Contudo, o mecanismo de patogénese apresenta, similarmente, à Etiologia, uma lacuna muito grande, a nível do conhecimento científico concreto. No entanto, neste parâmetro, a informação é mais ampla, abrangente e, simultaneamente, mais concordante, apesar de existirem certas divergências nos estudos publicados.

Tal como noutras formas de periodontite, os pacientes com Síndrome Papillon-Lefèvre apresentam um aumento na susceptibilidade a infecções por bactérias associadas à doença periodontal, nomeadamente, o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

As proteinases serinas são importantes para actividade funcional de certas células imunes.

Dessas destacam-se a proteinase serina derivada dos neutrófilos – Catepsina G e a elastase, enzimas implicadas no processo de defesa contra patógenos fúngicos e microbianos.

Por outro lado, os linfócitos citotóxicos e as granzimas A e B, associadas às células NK, desempenham um importante papel na eliminação de células infectadas por vírus.

Porém, é possível concluir que existe uma associação entre a diminuição da actividade da Catepsina C e a redução da actividade das proteases serinas derivadas dos neutrófilos, bem como no decréscimo da manutenção da sua estabilidade funcional e estrutural, havendo assim uma relação entre a deficiência na Dipeptidil peptidase I e perda de função das proteases serinas, nomeadamente, Catepsina G, elastase e Proteinase 3.

De outra forma, verifica-se, igualmente, uma diminuição de citotoxicidade contra células-alvo, que as células NK apresentam, semelhante ao que se encontra nos recém-nascidos, estando esta associada ao aumento da susceptibilidade à infecção, em ambos os casos.

As proteinases serinas, principalmente a proteinase 3, têm capacidade de converter hCAP-18 derivado dos polimorfonucleados em LL-37, um péptido antimicrobiano com actividade contra *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, cujos níveis de libertação são mais baixos em indivíduos portadores da doença.

Ao ser uma activadora das proteinases serinas, nomeadamente, proteinase 3, elastase e catepsina G, estas últimas com capacidade para destruir *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Capnocytophaga spp.*, a ausência de actividade da Catepsina C leva, não só à diminuição da actividade das proteinases serinas nos Polimorfonucleados, como também à redução na quantidade destas naqueles, que desempenham um papel crucial na defesa contra bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* ou *Klebsiella pneumoniae*.

A elastase, a Catepsina G ou a proteinase 3, juntamente com o LL-37, formam a base do mecanismo oxigénio-independente dos polimorfonucleados, usado para a defesa do hospedeiro contra bactérias.

Uma vez que a bolsa periodontal é caracterizada por uma tensão baixa de oxigénio, a defesa contra patógenos neste ambiente está dependente, predominantemente, do mecanismo oxigénio-independente, no qual as proteinases serinas desempenham um papel fundamental na defesa contra *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Pacientes portadores desta patologia autossómica recessiva são mais vezes afectados por patógenos associados à periodontite, em particular o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, por manifestarem diminuição da quantidade e actividade de proteinases serinas e por apresentarem baixos níveis de LL-37, resultando na incapacidade dos polimorfonucleados neutralizarem a leucotoxina, produzida pelo *Actinobacillus actinomycetemcomitan*, aumentando assim a susceptibilidade destes a lise celular.

As lesões dermatológicas, características desta patologia, surgem nos primeiros 4 anos de vida e manifestam-se através de placas queratóticas severas e demarcadas, envolvendo toda a superfície das palmas das mãos e plantas dos pés, não apresentando, contudo, um aspecto clínico específico ou particular, sendo a análise histológica pouco conclusiva, em virtude de verificar a presença não específica de acantose, hiperqueratose, paraqueratose, hiperplasia do tipo psoríase.

Existem várias propostas de tratamento da Periodontite Agressiva associada a esta patologia, salientando-se três formas de tratamento proposto, nomeadamente: extracções de dentes decíduos com período de edentulismo; erradicação, abaixo dos níveis de detecção de

*Actinobacillus actinomycetemcomitans*; higiene oral, raspagem e alisamento radicular, coadjuvadas com suporte antibiótico.

O aparente envolvimento deste microorganismo, em inúmeros casos de Síndrome de Papillon-Lefèvre, tem uma importância significativa na terapêutica anti-microbiana aplicada, a qual tem a sua base na associação amoxicilina e o metronidazol, cujos resultados publicados são bastante positivos. Mesmo assim, a informação disponível apresenta é restrita carece de comprovação científica.

Dermatologicamente, os retinoides orais têm vindo a apresentar bons resultados na diminuição da sintomatologia. Porém, ainda existe um vazio de informação para se poder um método terapêutico válido e genérico.

A reabilitação oral destes pacientes torna-se algo bastante complexo e ainda pouco clarificado, dada a escassa informação existente sobre o tema em questão e pelo reduzido número de casos clínicos. Mas, a próstodontia removível e a implantologia têm apresentando resultados satisfatórios.

Esta, ainda é uma patologia com necessidade de um conhecimento e de uma investigação mais aprofundada, designadamente, em três pontos fundamentais: etiologia, patogénese e tratamento. Porém, a ciência e o saber são infinitos e cabe ao Homem desenvolver técnicas e meios capazes de um dia a realidade da Síndrome de Papillon-Lefèvre ser muito mais abrangente e clarificada.

Fica no entanto a nota que o espaço temporal desta investigação não pode permitir obter conclusões totalmente inalteráveis e imutáveis, dado que as áreas, onde o conhecimento se encontra menos explícito, genética e bioquímica, apresentam de dia para dia mudanças e inovações, que, futuramente, podem contestar a informação aqui apresentada.

## BIBLIOGRAFIA

- Ahuja, V. et al. (2005). Papillon-Lefèvre syndrome: a successful outcome. *Journal of Periodontology*. 76(11), pp. 1996-200.
- Allende, L. et al. (2000) Cathepsin C gene: first compound heterozygous patient with Papillon-Lefèvre Syndrome a Novel Symptomless Mutation, *Mutation in Brief*, 399 pp.1-6.
- Almasio, P. (2005). Treatment of chronic hepatitis B: an evidence-based review. In: McDonald, J. (Ed.). *Evidence-based Gastroenterology & Hepatology*. Sidney, Blackwell Publishing, pp. 305-321.
- Almeida, M. (2001). Doenças Genéticas Humanas. In: Videira, A. (Ed.). *Engenharia Genética – Princípios e Aplicações*. Lisboa, Lidel, pp. 99-108.
- Almuneef, M. et al. (2003). Pyogenic Liver Abscess and Papillon-Lefèvre Syndrome: Not a Rare Association, *Pediatrics*, 111(1, January), pp. e85-e88.
- Azevedo, C. (1999). Nucléolo e Transcrição dos rRNA's. In: Azevedo, C. (Ed.). *Biologia Celular e Molecular*. Lisboa, Lidel. pp. 159-175
- Azulay, D. (2002). Atualização em retinóides. [Em linha]. Disponível em: [www.dermato-santacasa.com.br/producao/azulay\\_retinoides.pdf](http://www.dermato-santacasa.com.br/producao/azulay_retinoides.pdf). Consultado em: 15/04/2008.
- Balci, D. (2008). Acitretin for Papillon-Lefèvre syndrome in a five-year-old girl, *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*, 74(1), pp. 71-73.
- Baujat, G. (2007). Ellis-Van Creveld syndrome, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2(27)
- Caldwell, L. (2000). Dentistry and the Down's syndrome patient. *Journal of the Greater Houston Dental Society*. (72), pp. 35-36.

Cortelli, J. et al. (2002). Prevalência de periodontite agressiva em adolescentes e adultos jovens do Vale do Paraíba, *Periodontia*, 16(2), pp. 163-168.

Cortelli, J. et al. (2006). Aspectos clínicos, radiográficos e microbianos de uma família com expressiva prevalência de doença periodontal, *Revista Odonto Ciência*, 21(52), pp. 163-171.

de Haar, S. et al. (2004). Loss-of-function Mutations in Cathepsin C in two families with Papillon-Lefèvre Syndrome are Associated with deficiency of serine proteinases in PMNs, *Mutation in brief*, 714, pp. 1-6.

de Haar, S. et al. (2006). Role of Polymorphonuclear Leukocyte-Derived Serine proteinases in Defense against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Infection and Immunity*, 74(9), pp. 5284-5291.

de Haar, S. et al. (2006). Structure of the periodontium in cathepsin C-deficient mice, *European Journal of oral sciences*, 114, pp. 171-173.

de Sousa, J. (2001). Principais grupos de antibióticos usados na terapêutica. In: de Sousa, J. (Ed.). *Antibióticos anti-bacterianos*. Lisboa, Publicações Farmácia Portuguesa – Associação Nacional de Farmácias, pp. 29-32

De Vree, H. et al. (2000). Periodontal treatment of rapid periodontitis in 2 siblings with Papillon-Lefèvre syndrome: 15 year follow-up, *Journal of Clinical Periodontology*, 27, 354-360.

Dhadke, S. et al. (2006). Case Report - Papillon-Lefèvre Syndrome, *JAPI*,(54), pp. 246-247.

Drucker, D. et al. (2001). Aetiology of Papillon LeFèvre Syndrome, *Anaerobe*, 7, pp. 151-158.

- Eberlein, E. (1977). Tumor Biology and Tumor Markers. In: Sabiston, D. (Ed.). *Textbook of Surgery - The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. Philadelphia, W. B. Saunders Company., 759-780.
- Eickholz, P. et al (2001). Combined mechanical and antibiotic periodontal therapy in a case of Papillon-Lefèvre syndrome. *Journal of Periodontology*, 72(4), pp. 542-549
- Frezzini, C. et al. (2004). Cathepsin C involvement in aetiology of Papillon-Lefèvre syndrome, *International Journal of Paediatric Dentistry*, 14, pp. 466-467.
- Grollmus, Z. et al. (2007). Periodontal disease associated to systemic genetic disorders, *Medicina Oral Patología Oral Cirugía Oral*, 12, pp. E211-E215.
- Hall E. (1993). Etiology of Cancer: Physical Factors. In: de Vita, V. (Ed.). *Cancer-Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, pp. 195-212
- Hart T. et al. (1999). Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefèvre syndrome, *Journal of Medical Genetics*, 36(5), pp. 881-887.
- Howley P. et al (1993). Etiology of Cancer: Viruses. In: de Vita, V. (Ed.). *Cancer-Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, pp. 149-178
- Ikeshima, A. (2006). Papillon-Lefèvre syndrome: a highly-suspected case, *Journal of Oral Science*, 48 (4), pp. 257-260.
- Jain, V. et al. (2005). Prosthodontic rehabilitation in Papillon-Lefevre syndrome, *Journal of Indian Society Pedodontics and Preventive Dentistry*, 23(2), pp.96-98.
- Jimenez-Córdoba, I. et al. (1999). Síndrome de Papillon-Lefèvre, Alergia, *Asma e Inmunología Pediátricas*, 8(6, Noviembre-Diciembre), pp. 170-173.

- Junqueira, L. e Carneiro, J. (1999). A pele e anexos. In: Junqueira, L. e Carneiro, J. (Ed.). *Histologia Básica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S. A, pp. 303-314
- Kabashima, H. et al. (2002). The presence of cytokine (IL-8, IL-1 $\alpha$ , IL- $\beta$ )-producing cells in inflamed gingival tissue from a patient manifesting Papillon-Lefèvre Syndrome (PLS), *Citokine*, 18 (3,May), pp. 121-126.
- Kalyanakrishnan, R. (2005). Diagnosis and Management of Acute Pyelonephritis in Adults. *American Family Physician*, 71(5), pp. 933-942
- Lefèvre, C. et al. (2001). Novel Point Mutations, Deletions, and Polymorphisms in the Cathepsin C Gene in Nine Families from Europe and North Africa with Papillon-Lefèvre Syndrome, *The Journal of Investigative Dermatology*, 117, pp. 1657-1661.
- Lindhe, J. et al (1999). Patogênese da Periodontite.. In: Lindhe, J. et al. (Ed.). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S. A., pp. 127-152.
- Lundgren, T. et al. (2005). Impaired Cytotoxicity in Papillon-Lefèvre Syndrome, *Journal of Dental Research*, 84(5), pp. 414-417.
- Mansur, A. et al. (2006). A case of Papillon-Lefèvre syndrome associated with xantogranulomatous pyelonephritis and hepatitis, *Journal of Dermatology*, 1, pp. 59-63.
- Meade, J. et al. (2006). A family with Papillon-Lefèvre syndrome reveals a requirement for cathepsin C in granzyme B activation and NK cell cytolytic activity, *Blood*, 107(9), pp. 3665-3668.
- Mescon, H. (1975). Piel. In: Robbins, S. *Patologia Estructural y Funcional*. Madrid, Importecnica S.A., pp. 1229-1231.

Nakano, A. *et al.* (2001). Papillon-Lefèvre Syndrome: Mutations and Polymorphisms in the Cathepsin C Gene, *The Journal of Investigative Dermatology*, 116, pp. 339-343.

Noack, B. *et al.* (2004). Novel Mutations in the Cathepsin C Gene in Patients with Pre-pubertal Aggressive Periodontitis and Papillon-Lefèvre Syndrome, *Journal of Dental Research*, 83(5), pp. 368-370.

Oredugba, F. (2007). Oral health condition and treatment needs of a group of Nigerian individuals with Down syndrome, *Down Syndrome Research and Practice*, 12 (1), pp.72-77.

Pacheco, J *et al.* (2002). Treatment of Papillon-Lefèvre syndrome periodontitis, *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 370-374.

Patterson, J. *et al* (1993). Cancers of the skin. In: de Vita, V. (Ed.). *Cancer-Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, pp. 1971-2002

Petropoulos, V. *et al.* (2004). Treatment of a Patient with Cleidocranial Dysplasia using Osseointegrated Implants: A Patient Report, *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19(22), pp.282-287.

Pham, C. *et al.* (2004). Papillon-Lefèvre Syndrome: Correlating the Molecular, Cellular, and Clinical Consequences of Cathepsin C/Dipeptidyl Peptidase I Deficiency in Humans, *The Journal of Immunology*, 173, pp. 7277-7281.

Qumsiyeh, M. *et al* (1993). Molecular biology of cancer: Cytogenetics. In: de Vita, V. (Ed.). *Cancer-Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, pp. 77-90

Rathi, S. (2002). Papillon - Lefevre syndrome in two brothers. [Em linha]. Disponível em: <http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378->

6323;year=2002;volume=68;issue=3;spage=155;epage=156;aulast=Rathi.  
Consultado em 10/12/2007.

Rocha, D. et al. (2007). Periodontite Agressiva: uma visão histórica e crítica sobr os sistemas de classificação. *Periodontia*, 17(1), pp. 11-15.

Schacher, B. et al. (2006). Periodontal therapy in siblings with Papillon-Lefèvre Syndrome and tinea capitis: a report of two Cases, *Journal of Clinical Periodontology*, 33, pp. 829-836

Selvaraju, V. et al. (2003). Mutation analysis of the cathepsin C gene in Indian families with Papillon-Lefèvre syndrome. [Em linha]. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/4/5> [Consultado em 13/10/2007].

Shah, J. et al. (2006). Papillon-Lefevre syndrome: Two case reports, *Indian Journal of Dental Research*, 18 (4), pp. 210-213.

Shahbaz, A. et al. (2004). Papillon-Lefèvre syndrome: Case report and review of the literature. [Em linha]. Disponível em: [http://dermatology.cdlib.org/101/case\\_reports/papillon/khachemoune.html](http://dermatology.cdlib.org/101/case_reports/papillon/khachemoune.html).  
Consultado em: 12/01/2007.

Stryer, L. et al. (2001). Exploring proteins. In: Stryer, L. (Ed.). *Biochemistry*. New York, W. H. Freeman and Company., pp. 77-116

Ullbro, C. et al. (2000). Osseointegrated implants in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome. A 4 <sup>½</sup> - year follow-up, *Journal of Clinical Periodontology*, 27, pp. 951-954.

Ullbro, C. et al. (2003). Dermatologic and oral findings ina a cohort of 47 patients with Papillon-Lefèvre syndrome, *J Am Acad Dermatol*, 48, 345-351.

Vandana A. et al. (2006). Aggressive Periodontitis: Need to Assess the Prevalence and to plan the Management Strategies in Indian Scenario. [Em linha]. Disponível

em:

[http://cyberlectures.indmedica.com/show/42/1/Aggressive\\_Periodontitis%3A\\_Need\\_to\\_Assess\\_the\\_Prevalence\\_and\\_to\\_plan\\_the\\_Management\\_Strategies\\_in\\_Indian\\_Scenario](http://cyberlectures.indmedica.com/show/42/1/Aggressive_Periodontitis%3A_Need_to_Assess_the_Prevalence_and_to_plan_the_Management_Strategies_in_Indian_Scenario). Consultado em 08/02/2008.

Vikram K. et al. (2003). Case reports: Papillon-Lefèvre syndrome. [Em linha]. Disponível em: <http://www.indianpediatrics.net/dec2003/dec-1197-1200.htm>. Consultado em: 15/06/2008.

Wiebe, C. et al. (2000). The Periodontal Disease Classification System of the American Academy of Periodontology – An Update, *J Can Dent Assoc*, 66, 594-597.

Woo, I. et al. (2003). Dental Implants in a Young Patient with Papillon-Lefevre Syndrome: A Case Report, *Implant Dentistry*, 12 (2), pp. 140-144.

Yacubian-Fernandes, A. (2007), Fatores envolvidos no desenvolvimento neuropsicológico e na qualidade de vida, *Arq Neuropsiquiatr*, 65(2-B), pp.467-471.

Yuspa S. et al (1993). Etiology of Cancer: Chemical Factors. In: de Vita, V. (Ed.). *Cancer-Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, pp. 179-194

Zanini, S. et al. (2000). Apert, Crouzon e Pfeiffer. In: Zanini, S. (Ed). *Cirurgia craniofacial: malformações*. Rio de Janeiro, Revinter, pp. 269-276.

**ANEXOS**

## GLOSSÁRIO

**ACRO-OSTEOLISE** –desordem geralmente congênita, mas igualmente adquirida pela exposição ao cloreto de vinil, caracterizada por úlceras nas palmas das mãos e nas plantas dos pés.

**ARACNODACTILIA** – ou Síndrome de Marfan. Desordem do tecido conjuntivo caracterizada por membros anormalmente longos.

**BACINETE** - parte do rim que conduz, como um funil, a urina para o interior dos ureteres.

**EMOLIENTES** - compostos semisolidos, viscosos e de uma só fase. Combinações de água, óleos e gorduras destinadas a ajudar a hidratar a pele e restaurar a oleosidade perdida devido à sua desidratação.

**ENDONUCLEASES** – enzimas que clivam as ligações fosfodiester, dentro da cadeia polinucleotídica.

**EXOFTALMIA** - elevação do olho a nível anterior para fora da órbita. Pode bilateral ou unilateral.

**FALX CEREBRI** - processo triangular pequeno da dura mater, localizado no entalhe cerebelar do posterior

**HIPERHIDROSE** - uma doença caracterizada por excessiva sudorese.

**HIPERTELORISMO OCULAR** - distância exagerada entre os dois olhos, com achatamento da base do nariz. Presente em várias osteopatias, em algumas desordens cromossômicas, no hipotireoidismo e na hipercalcemia de origem desconhecida.

**HIPODONTIA** - ausência de formação do gérmen dentário e, quando o número de elementos ausentes ultrapassa seis peças dentárias, recebe o nome de oligodontia.

**HIPOPLASIA** - diminuição da actividade formadora dos tecidos orgânicos, hipodesenvolvimento de um órgão ou de um tecido pela diminuição do número de células que o constituem.

**HISTIÓCITOS** - células derivadas dos monócitos, macrófagos pertencentes ao tecido conjuntivo.

**LEUCOCITOSE** - aumento no número de glóbulos brancos, por volume de sangue circulante.

**LEUCOCITURIA** - presença de leucócitos em quantidade excessiva na urina.

**ONICOGRIPOSE** – patologia das unhas que se caracteriza pelo engrossamento e encurvamento destas, no sentido longitudinal.

**PLEXO CORÓIDE** – ou plexos coróides, são anastomoses vasculares que formam a pia-máter, ao inserirem-se nos ventrículos laterais do cérebro.

**TENTORIUM CEREBELLI** – extensão da dura mater que separa o cerebelo da porção inferior dos lóbulos occipitais.

**TOXINA PORE FORMING** – são proteínas tóxicas, produzidas por bactérias, que, frequentemente, criam poros não regulados nas membranas das células alvo.

**WESTERN BLOT** - método em biologia molecular/bioquímica para detectar proteínas numa suspensão ou num extrato de tecido biológico. Usa a eletroforese em gel para separar as proteínas desnaturadas por massa.



