

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i6.10841>

Síndrome de Papillon-Lefèvre

Papillon-Lefèvre syndrome.

Aidé Tamara Staines Boone,¹ Martha Viridiana Pérez Arroyo,² Josefina Navarrete Solís,³ María Eugenia Karina Sánchez Alva,⁴ Diana González Cabello,⁵ Erika A Boone Barrera,⁶ Nora Ximena Ugalde Trejo,⁷ Karla Paola Delgado Moreno⁸

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Papillon-Lefèvre es una genodermatosis tipo IV de tipo autosómico recesivo. Se estima que afecta a 1-4 por cada millón de habitantes y en 20 al 40% de los casos se asocia con consanguinidad. Se debe a una mutación en el gen que codifica a la catepsina C y se caracteriza por hiperqueratosis palmoplantar, placas de tipo psoriasiforme asociadas con periodontitis graves que generan exfoliación de las piezas dentales temporales y permanentes a temprana edad.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 42 años con retraso en el diagnóstico después de múltiples episodios infecciosos y pérdida de la dentición total. Recibió tratamiento con antibióticos profilácticos, factor de transferencia y retinoide sistémico con respuesta adecuada.

CONCLUSIONES: Todo paciente con hiperqueratosis palmoplantar debe ser interrogado específicamente por antecedente familiar similar, cuadros de periodontitis crónica, infecciones cutáneas de repetición y antecedente de abscesos abdominales con la finalidad de establecer el diagnóstico de manera oportuna para evitar infecciones de repetición y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Papillon-Lefèvre; hiperqueratosis, periodontitis; infecciones de repetición.

Abstract

BACKGROUND: Papillon-Lefevre syndrome is an autosomal recessive type IV genodermatosis, it is estimated that 1-4 per million inhabitants are affected and it is associated in 20-40% of cases with consanguinity. It is due to a mutation in the gene that encodes cathepsin C and is characterized by palmoplantar hyperkeratosis, psoriasiform type plaques associated with severe periodontitis that generate exfoliation of temporary and permanent teeth at an early age.

CLINICAL CASE: A 42-year-old female patient who presented delayed diagnosis after multiple infectious episodes and lost of the total dentition, being managed with prophylactic antibiotic therapy, transfer factor and systemic retinoid with adequate response.

CONCLUSIONS: All patients with palmoplantar hyperkeratosis should be specifically questioned about a similar family history, chronic periodontitis, recurrent skin infections, and a history of abdominal abscesses in order to make a timely diagnosis to avoid recurrent infections and improve the quality of life of patients.

KEYWORDS: Papillon Lefevre disease; Hyperkeratosis; Periodontitis; Recurrent infections.

¹ Médico adscrito al Departamento de Inmunología y Alergias.

² Residente de tercer año de dermatología.

³ Médico adscrito al Departamento de Dermatología.

Unidad Médica de Alta Especialidad 25, Centro Médico del Noreste, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

⁴ Médico adscrito al Departamento de Dermatología, HGZ 17, Monterrey, Nuevo León, México.

⁵ Médico adscrito al Departamento de Patología, UMAE 34, Monterrey, Nuevo León, México.

⁶ Médico adscrito al Departamento de Dermatología, HGZ 7, Monclova, Coahuila, México.

⁷ Residente de segundo año de dermatología.

⁸ Residente de primer año de dermatología. ISSSTE Constitución, Monterrey, Nuevo León, México.

ORCID

<https://orcid.org/000-0003-0776-8162>

Recibido: enero 2023

Aceptado: marzo 2024

Correspondencia

Tamara Staines Boone
tamarastaines@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Staines-Boone AT, Pérez-Arroyo MV, Navarrete-Solís J, Sánchez-Alva MEK, González-Cabello D, Boone-Barrera EA, Ugalde-Trejo NX, Delgado-Moreno KP. Síndrome de Papillon-Lefèvre. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (6): 838-845.

ANTECEDENTES

El síndrome de Papillon-Lefèvre es una genodermatosis tipo IV de tipo autosómico recesivo. Lo describieron los médicos franceses Papillon y Lefèvre en 1924.¹ Se estima una prevalencia mundial de 1-4 por cada millón de habitantes y en 20-40% de los casos se asocia con consanguinidad.² Se debe a una mutación en el gen que codifica a la cathepsina C, que está mapeada en el brazo largo del cromosoma 11 (11q14-q21).³ En México se ha visto una asociación con HLA-DRB1*11.⁴

En términos clínicos se distingue por hiperqueratosis palmoplantar, placas de tipo psoriasiforme asociadas con periodontitis graves que generan exfoliación de las piezas dentales temporales y permanentes a temprana edad.⁵ Además de las características generales, los pacientes son propensos a múltiples infecciones de tipo piógeno, principalmente en la piel, y a la formación de abscesos hepáticos e, incluso, cerebrales que pueden causar sepsis y muerte a temprana edad. En la actualidad no se dispone de estudios en pacientes que reciban tratamiento profiláctico.

Se comunica el caso clínico de una paciente de 42 años con retraso en el diagnóstico del síndrome hasta la etapa adulta, lo que afectó su calidad de vida de manera importante. Recibió tratamiento conjunto con los servicios de dermatología e inmunología.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 42 años, originaria y residente de Monterrey, Nuevo León; fue referida al servicio de dermatología por padecer una dermatosis de 30 años de evolución, resistente a múltiples tratamientos sistémicos.

A la exploración dermatológica se observó una dermatosis bilateral y simétrica, diseminada al dorso de las manos, los pies, los codos,

las rodillas y la parte posterior de los muslos, caracterizada por placas psoriasiformes e hiperqueratosis palmoplantar de tipo *transgrediens*, es decir, se extendía más allá de la piel palmoplantar. **Figuras 1 y 2**

La paciente tenía anodoncia (**Figura 3**) y una cicatriz retráctil en el hipocondrio derecho.

Refirió que tenía un hermano de 25 años con una dermatosis similar. Negó antecedente de consanguinidad. La paciente tenía el antecedente de periodontitis crónicas y recurrentes desde los 7 años que generaron exfoliación total de las piezas dentales permanentes a los 12 años, además de antecedente de furunculosis crónica a lo largo de su vida y formación de múltiples abscesos cutáneos que requirieron incisión y drenaje. Tuvo un cuadro de celulitis del miembro pélvico izquierdo hacía 8 años que requirió hospitalización, así como drenaje de abscesos hepáticos no amebianos a los 7, 14 y 16 años, sinusitis crónica en los senos maxilar y etmoidal desde los 16 años con posterior formación de mucocelo, que fue tratada mediante etmoidectomía, antrectomía maxilar bilateral y cirugía de Cadwell-Luc, así como cuadros recurrentes de infección de vías urinarias bajas y cervicovaginitis.

Refirió padecer la dermatosis desde la edad de 12 años, que se exacerbaba en época de invierno con formación de fisuras en las palmas y las plantas que generaban dolor intenso, lo que afectaba su calidad de vida de manera importante. En 2011 se estableció el diagnóstico clínico de psoriasis palmoplantar y se inició tratamiento con metotrexato a dosis de 15 mg por semana durante 2 años con escaso alivio de las lesiones y fue suspendido por elevación de enzimas hepáticas.

Se inició terapia biológica con adalimumab a dosis de 40 mg a la semana, vía subcutánea, que se suspendió al año de tratamiento por un cuadro de tuberculosis pulmonar. Tuvo múltiples



Figura 1. Hiperqueratosis palmar de tipo *transgrediens* e hiperqueratosis plantar con formación de fisuras.

tratamientos tópicos: pomada salicilada al 5% y retinoides tópicos desde hacía 10 años con escasa mejoría.

Se inició protocolo de estudio como queratodermia palmoplantar de tipo hereditaria, se

tomó biopsia de piel por sacabocado de placa psoriasiforme para descartar otras causas de queratodermia adquirida; el reporte fue de hiperqueratosis laxa con paraqueratosis, acantosis regular y focos de infiltrado inflamatorio crónico.

Figura 4

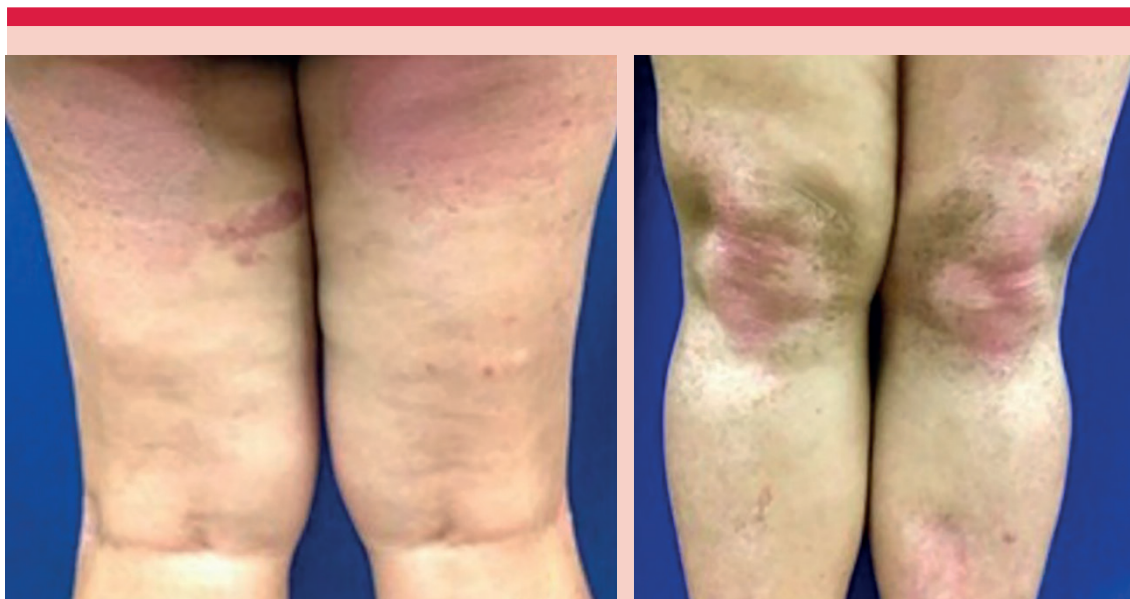


Figura 2. Placas psoriasiformes en las rodillas y la parte superior de los muslos.

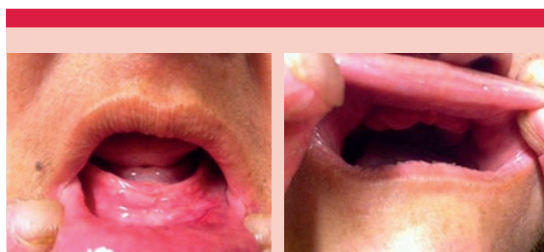


Figura 3. Ausencia de piezas dentales permanentes.

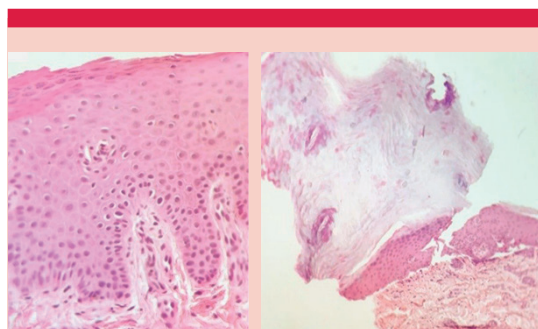


Figura 4. Biopsia de piel con hiperqueratosis laxa, paraqueratosis, acantosis regular y focos de infiltrado inflamatorio crónico.

La biometría hemática completa, la química sanguínea, las pruebas de función hepática, el perfil tiroideo, el examen general de orina, las pruebas de VIH, VHB, VHC, citometría de flujo, inmunoglobulinas y subclases estuvieron en parámetros normales. Las radiografías de ambas manos fueron negativas para acroosteólisis.

Figura 5

Se interconsultó al servicio de inmunología por probable inmunodeficiencia primaria. Se solicitó

toma de índice quimiotáctico, funcionalidad de células NK, poder de oxidación de neutrófilos, prueba de reducción de NBT (nitro-tetrazolio) en fagocitos y factor inhibitorio de la migración para descartar algún defecto de la fagocitosis o de estas vías. Se estableció el diagnóstico clínico de síndrome de Papillon-Lefèvre por antecedentes heredofamiliares, pérdida prematura de



Figura 5. Radiografía de ambas manos sin datos de osteólisis.

piezas dentales, placas eritematoescamosas e hiperqueratosis palmoplantar.

El dermatólogo indicó isotretinoína a dosis de 20 mg al día (0.3 mg/kg/día), así como pomada salicilada al 5% con alivio importante de la hiperqueratosis palmoplantar y de las placas eritematoescamosas.

El departamento de inmunología, con el apoyo del servicio de inmunología y virología de la UANL, indicó factor de transferencia, 1 mL al día, además de tratamiento antibiótico profiláctico con fluconazol y ciprofloxacino, con lo que se obtuvo alivio importante de los cuadros infecciosos recurrentes.

DISCUSIÓN

El síndrome de Papillon-Lefèvre es extremadamente raro en nuestra población; causa un gran efecto psicológico y social en los pacientes que lo padecen, ocasiona depresión y aislamiento social y familiar, por lo que su diagnóstico a tiempo es de suma importancia para mejorar la apariencia cutánea y dental y, sobre todo, evitar

el riesgo de múltiples infecciones que puedan llevar a sepsis e, incluso, a la muerte a edad temprana.

La patogenia de este síndrome no está bien determinada; se sabe que hay múltiples factores implicados: genéticos, inmunológicos y microbiológicos, lo que hace difícil establecer un tratamiento específico.⁶

En cuanto al aspecto genético, se debe a una mutación del gen que codifica a la catepsina C (CTSC), también conocida como dipeptidil peptidasa I (DPPI), y se expresa, principalmente, en las palmas, las plantas y la mucosa gingival y es decisiva para mantener la organización estructural de la epidermis y la integridad del tejido que rodea las raíces dentales.⁷ Esa proteína está expresada, en particular, en las proteasas séricas de neutrófilos (elastasa de neutrófilos, catepsina G, proteinasa 3 y serin-proteasa de neutrófilo 4) y es fundamental para su activación enzimática.^{6,8} Es necesaria para la activación de las granzimas A y B de los linfocitos citotóxicos y para la activación de mastocitos y células NK.⁹

En términos inmunológicos, esta mutación disminuye las concentraciones y actividades de las serin-proteasas derivadas de neutrófilos, lo que daña la quimiotaxis de neutrófilos, fagocitosis, disminuye la migración celular y altera la respuesta linfocítica y monocítica, lo que causa susceptibilidad a padecer múltiples cuadros de periodontitis. Del 15 al 20% de los pacientes tienen infecciones piógenas, principalmente en la piel; incluso, algunos pacientes pueden padecer abscesos hepáticos, generalmente por *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*,^{3,10} como la paciente del caso. Hay reportes de casos en la bibliografía de abscesos cerebrales e infecciones graves por zigomicetos.¹¹⁻¹⁴ Sin embargo, a pesar del defecto inmunológico tan importante, hay gran heterogeneidad en la severidad de la enfermedad, lo que sugiere que se generen vías de citotoxicidad independientes

a la de la catepsina C, por lo que, por lo general, se comportan clínicamente como inmunodeficiencias moderadas.

Las primeras manifestaciones cutáneas suelen ocurrir en los primeros cuatro años de vida y se observan, inicialmente, como eritema de las palmas y las plantas que después avanza a hiperqueratosis; posteriormente evoluciona con lesiones de aspecto psoriasiforme en el dorso de las manos, los pies, la región del tendón de Aquiles, las rodillas y los codos; suelen ir acompañadas de hiperhidrosis, primordialmente, en las manos y los pies.³ Las lesiones suelen agravarse con el frío. No hay reportes de cambios en el pelo, pero se han descrito cambios en las uñas con el paso de los años; las líneas de Beau son el principal hallazgo.¹⁵

El diagnóstico es clínico. Haneke utilizó tres criterios para clasificar un caso como síndrome de Papillon-Lefèvre: hiperqueratosis palmoplantar, herencia autosómica recesiva y pérdida de dientes primarios y permanentes.¹⁵ Sin embargo, es importante practicar estudios hematológicos y de funcionalidad de los neutrófilos para descartar otro tipo de enfermedades que generen periodontitis graves: neutropenia cíclica, función anormal de neutrófilos como el síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 y 2, enfermedad granulomatosa crónica y todos los tipos de queratodermia palmoplantar, como el síndrome de Olmsted, mal de Meleda, paquioniquia congénita, síndrome de Clouston y de Haim-Munk.^{16,17} **Cuadro 1**

El tratamiento debe ser multidisciplinario y a edad temprana por parte del dermatólogo, inmunólogo, genetista y odontólogo, para evitar

cuadros infecciosos de repetición con tratamiento antibiótico profiláctico, evitar la pérdida de piezas dentales a temprana edad y aliviar la hiperqueratosis palmoplantar severa.^{18,19,20}

Los retinoides orales (isotretinoína, acitetrina y etetrinato) han demostrado ser útiles en el tratamiento dental y cutáneo; deben iniciarse antes de la aparición de los dientes permanentes y suspenderse cuando termine el proceso de dentición para preservar las piezas dentales.^{18,19,20}

CONCLUSIONES

Todo paciente con hiperqueratosis palmoplantar de tipo *transgrediens* debe ser interrogado específicamente por antecedente familiar similar, cuadros de periodontitis crónica, infecciones cutáneas de repetición y antecedente de abscesos abdominales para poder determinar si se trata de una inmunodeficiencia primaria, específicamente síndrome de Papillon-Lefèvre, y así proporcionar un tratamiento integral con el objetivo no sólo de mejorar la apariencia cosmética y mantener las piezas dentales, sino también de favorecer su calidad de vida al evitar infecciones de repetición con tratamiento profiláctico específico. Es importante evitar confundirlo con otras dermatosis de tipo eritematoescamosas, específicamente psoriasis, porque la administración de inmunosupresores puede incrementar el riesgo de infecciones.

Agradecimientos

Al Dr. Roberto Arenas por sus consejos en la elaboración de este artículo y un profundo agradecimiento a la Dra. Cristina Rodríguez Padilla por haber donado factor de transferencia a nuestra paciente.

Cuadro 1. Diagnósticos diferenciales del síndrome de Papillon-Lefèvre

Enfermedad	Tipo de herencia	Características de la queratodermia	Otras manifestaciones
Síndrome de Olmsted	Autosómica dominante	Difusa	Placas queratósicas periorificiales e intertriginosas ²¹
Mal de Meleda	Autosómica recesiva	Difusa	Mutilante, sobreinfecciones frecuentes ²¹
Paquioniquia congénita	Autosómica recesiva	Focal	Plantas dolorosas, uñas distróficas, leucoqueratosis oral, esteatocistomas ²¹
Síndrome de Clouston	Autosómica dominante	Difusa	Pápulas acras en empedrado ²¹
Síndrome de Haim-Munk	Autosómica recesiva	Difusa	Onicogriposis, aracnodactilia, acroosteólisis ²²
Síndrome de Greither	Autosómica dominante	Difusa, transgrediens	Afección del talón de Aquiles, borde eritematoso en la periferia de las lesiones, hiperidrosis, fenómeno de Raynaud, artralgias ²³

REFERENCIAS

1. AlSarheed MA, Al-Sehaibany FS. Combined orthodontic and periodontic treatment in a child with Papillon Lefèvre syndrome. *Saudi Med J* 2015; 36 (8): 987-92. <http://dx.doi.org/10.15537/smj.2015.8.11437>
2. Shah AF, Tangade P, Agarwal S. Papillon-Lefevre syndrome: Reporting consanguinity as a risk factor. *Saudi Dent J* 2014; 26 (3): 126-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sdentj.2014.02.004>
3. Adamski Z, Burchardt D, Pawlaczyk-Kamieńska T, et al. Diagnosis of Papillon-Lefèvre syndrome: review of the literature and a case report. *Postepy Dermatol Alergol* 2020; 37 (5): 671-6. <http://dx.doi.org/10.5114/ada.2020.100480>
4. Romero-Quintana JG, Frías-Castro LO, Arámbula-Meraz E, et al. Identification of novel mutation in cathepsin C gene causing Papillon-Lefèvre syndrome in Mexican patients. *BMC Med Genet* 2013; 14 (1): 7. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-14-7>
5. Sreeramulu B, Shyam, Ajay, Suman. Papillon-Lefèvre syndrome: clinical presentation and management options. *Clin Cosmet Investig Dent* 2015; 75. <http://dx.doi.org/10.2147/ccide.s76080>
6. Jijin MJ, Jaishankar HP, Narayanan VS, et al. Papillon-Lefevre syndrome in an adolescent female: A case study. *J Clin Diagn Res* 2015; 9 (5): ZD23-5. <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2015/12780.5921>
7. Moss TA, Spillane AP, Almquist SF, et al. Palmoplantar keratoderma with progressive gingivitis and recurrent pyodermas. *Cutis* 2014; 93 (4): 193-8.
8. Sørensen OE, Clemmensen SN, Dahl SL, et al. Papillon-Lefèvre syndrome patient reveals species-dependent requirements for neutrophil defenses. *J Clin Invest* 2014; 124 (10): 4539-48. <http://dx.doi.org/10.1172/jci76009>
9. Erzurumluoglu AM, Alsaadi MM, Rodriguez S, et al. Proxy molecular diagnosis from whole-exome sequencing reveals Papillon-Lefevre syndrome caused by a missense mutation in CTSC. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0121351. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0121351>
10. Pham CTN, Ivanovich JL, Raptis SZ, et al. Papillon-Lefèvre syndrome: Correlating the molecular, cellular, and clinical consequences of cathepsin C/dipeptidyl peptidase I deficiency in humans. *J Immunol* 2004; 173 (12): 7277-81. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.173.12.7277>
11. Kanthimathinathan HK, Browne F, Ramirez R, et al. Multiple cerebral abscesses in Papillon-Lefèvre syndrome. *Childs Nerv Syst* 2013; 29 (8): 1227-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-013-2152-2>
12. Almuneef M, Al Khenizan S, Al Ajaji S, Al-Anazi A. Pyogenic liver abscess and Papillon-Lefèvre syndrome: not a rare association. *Pediatrics* 2003; 111 (1): e85-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.111.1.e85>
13. Kord Valeshabad A, Mazidi A, Kord Valeshabad R, et al. Papillon-Lefèvre syndrome: A series of six cases in the same family. *ISRN Dermatol* 2012; 2012: 1-4. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/139104>
14. Dalgic B, Bukulmez A, Sari S. Pyogenic liver abscess and peritonitis due to *Rhizopus oryzae* in a child with Papillon-Lefevre syndrome. *Eur J Pediatr* 2011; 170 (6): 803-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-010-1368-3>
15. Fageeh HN. Papillon-Lefèvre syndrome: A rare case report of two brothers and review of the literature. *Int J Clin Pediatr Dent* 2018; 11 (4): 352-5. <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1538>
16. Duchatelet S, Hovnanian A. Olmsted syndrome: clinical, molecular and therapeutic aspects. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10 (1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0246-5>

17. Wisniewski JD, Rashid RM, Bangert CA. JAAD grand rounds quiz. A 40-year-old man with hyperkeratotic palms and soles. Papillone-Lefèvre syndrome. J Am Acad Dermatol 2012; 66 (2): 339-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.01.027>
18. Nauseef WM. Proteases, neutrophils, and periodontitis: the NET effect. J Clin Invest 2014; 124 (10): 4237-9. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI77985>
19. Sarma N, Ghosh C, Kar S, Bazmi BA. Low-dose acitretin in Papillon-Lefèvre syndrome: treatment and 1-year follow-up: Acitretin in Papillon-Lefèvre syndrome. Dermatol Ther 2015; 28 (1): 28-31. <http://dx.doi.org/10.1111/dth.12177>
20. Fantasia JE. Syndromes with unusual dental findings or gingival components. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2014; 22 (2): 211-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cxom.2014.05.006>
21. Bologna JL, Shaffer JV, Cerroni L, Dermatología. 4ª ed. Elsevier castellano, 2019; 924-943.
22. Hart TC, Hart PS, Michalec MD, Zhang Y, et al. Haim-Munk syndrome and Papillon-Lefèvre syndrome are allelic mutations in cathepsin C. J Med Genet 2000; 37 (2): 88-94. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.37.2.8>
23. Cabrera F, Cañarte C, Bilbao G, et al. ¿Qué síndrome es? Dermatol Pediatr Lat 2004; 2 (1): 64-66.

