

# Late Onset Papillon-Lefevre Sendromu Olgusu

Late Onset Papillon-Lefevre Syndrome (A Clinical Report)

<sup>1</sup>Yrd.Doç.Dr. Kamile ERCİYAS

<sup>2</sup>Doç.Dr. Sacide PEHLİVAN

<sup>3</sup>Prof.Dr. Serhat İNALÖZ

<sup>4</sup>Yrd.Doç.Dr. Ali Fuat ERCİYAS

<sup>2</sup>Biyolog. Tuğçe SEVER

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD

<sup>2</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD

<sup>3</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD

<sup>4</sup>Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD

Gaziantep Tıp Dergisi 2009;15(2):44-48.

## Özet

Papillon- Lefevre Sendromu (PLS), otozomal resesif olarak aktarılan el ve ayak tabanında hiperkeratotik kalınlaşmalara ve periodontal hastalığa bağlı daimi ve süt dişi kayıplarının görüldüğü kalıtsal bir hastalıktır. Klasik PLS hastaları ile ilgili çok sayıda araştırma olmasına rağmen PLS`nin gecikmiş tipiyle ilgili sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Bu vaka raporunda, gecikmiş tip PLS'ye bağlı olarak orta derecede etkilenmiş periodontal dokuların değerlendirilmesi, sitokin ve MIF genotipinin araştırılması amaçlanmıştır. Sitokin (IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ ) genotipleme için diziy spesifik PCR yöntemi ile yapıldı. TNF $\alpha$  (-238,-857) ve MIF genine ait -173 polimorfizmine PCR-RFLP yöntemi ile bakıldı. Bu sonuçlar, literatürde Late Onset Papillon-Lefevre Sendromu ile ilgili ilk ayrıntılı çalışma verileridir. IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 'nın yüksek ekspresyonu, TGF- $\beta$ 1 orta ekspresyonu olduğu ve MIFgeninde ise GC genotipinin bulunduğu belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Late-onset Papillon-Lefevre Sendromu, Periodontitis, PCR, Tedavi

## Abstract

Papillon-Lefevre syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by the association of palmoplantar hyperkeratosis and premature loss of both deciduous and permanent teeth. Although there were a number of studies with respect to classical PLS patients, the number of studies on the late-onset PLS was limited. This paper reports the treatment planning of the mildly affected periodontal component of a patient with late-onset Papillon-Lefevre syndrome and in DNA by investigating cytokine and MIF genotyping. Cytokine (IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, TNF $\alpha$ ) genotyping was performed by the PCR-SSP method. The TNF $\alpha$  (-238,-857) and MIF (-173) genotyping were determined by PCR-RFLP method. These results are the first detailed genetic study data concerning the Late-Onset Papillon-Lefevre Syndrome in literature. The IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  and IFN- $\gamma$  polymorphisms were detected as high expression while TGF- $\beta$ 1 was detected as intermediate expression and GC genotype in the MIF (-173) gene.

**Key Words:** Late-onset Papillon-Lefevre Syndrome, Periodontitis, PCR, Treatment.

## Giriş

Papillon ve Lefevre tarafından 1924 yılında tanımlanan Papillon-Lefevre Sendromu (PLS), kalıtsal bir hastalıktır. Keratinizasyon bozukluğuna bağlı el içi ve ayak tabanında hiperkeratotik değişiklikler ile hem süt hem de daimi dişlenme dönemlerindeki periodontal hastalığa bağlı diş kayıplarının olması, otozomal resesif geçişli hastalığın genel özelliğidir. Genellikle 2 ile 4 yaşlarında ortaya çıkan ve toplum genelinde milyonda 1-4 sıklıkla görülen PLS'de, hastaların %20'sinde enfeksiyona yatkınlıkta artış, kafa içi kalsifikasyonlar ve lökosit fonksiyon bozukluğuna rastlanabilir (1-3). El içi ve ayak tabanından başlayan hiperkeratotik lezyonlar, daha sonra ele, ön kola ve bacağa yayılır. Yaşlı hastalarda aşil tendonu, diz ve dirsekte psoriasiform plaklar görülebilmektedir. Bazı hastalarda görülen hiperhidrozis kötü kokuya neden olabilir. Her iki cinsiyet de eşit derecede etkilenir (4).

Literatür taraması yapıldığında, PLS hastalarının periodontal durumunu değerlendiren çok sayıda araştırma mevcuttur. PLS'li hastalarda erken yaşlarda ileri düzeyde inflamasyon gelişimi ile başlayan agresif periodontitis, 4 yaş civarında bütün dişlerin kaybıyla sonuçlanır. Diş kaybıyla ortadan kalkan inflamasyon tablosu, daimi dişlenme döneminde dişlerin sürmesiyle yeniden ortaya çıkar ve bu şekilde dişlerin çoğu kaybedilir. (3,5,6).

PLS hastalarında görülen periodontiti tedavisi için oral hijyen eğitimi, diş yüzey temizliği, kök yüzey düzleştirilmesi ile küretaj gibi cerrahi olmayan konvansiyonel tedaviler ve bunlara ek olarak sistemik antibiyotik uygulamasıyla beraber periodontal cerrahi işlemlerini de kapsayan tedavinin başarısız olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (7-10).

Son yıllarda periodontal lezyonların başarılı olarak tedavi edildiğine dair olgulara da rastlanmak mümkündür (3). PLS ile ilgili çok sayıda araştırma olmasına rağmen PLS`nin gecikmiş tipiyle ilgili sınırlı sayıda araştırmaya rastlanır (Tablo 1).

Yrd.Doç.Dr. Kamile ERCİYAS, Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.

**Adres:** Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 27310 Şehitkamil / GAZİANTEP

**Tel:** 0342 360 60 60 / 76708 **E-mail:** erciyas@gantep.edu.tr



**Tablo 1.** Late onset Papillon-Lefevre Sendromunun bildirilen vakaları.

Yazar	Yıl	Yaş	Cinsiyet
Willett ve ark.	1985	-	-
Brown ve ark.	1993	40	Kadın
	1993	26	Kadın
	1993	24	Kadın
Braun ve ark.	1998	30	Erkek
Pilger ve ark.	2003	36	Kadın

1985’de Willett ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, 3 yaşında palmo-plantar lezyonlar ve hayatın ileriki dönemlerinde orta derecede periodontitis görülen bir vaka rapor edilmiştir (11). 1993’de Brown ve ark. 30 yaşından sonra palmo-plantar lezyonlar ve periodontal hastalık görülen 3 vaka bildirmiştir (12). Aynı şekilde, Braun ve ark. uzun süredir periodontal tedavi gören ve 28 yaşında gecikmiş hiperkeratosisli bir hastayı rapor etmiştir (13). Gecikmiş tip PLS ile ilgili diğer bir vaka ise 2003 yılında Pilger ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (14). Bu vaka raporunda, çok nadir rastlanan gecikmiş tip PLS tanısı konan ve orta şiddette periodontitis tablosu sergileyen hastanın sitokin (IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, TNF $\alpha$ ) ve MİF genotiplenmesi ile ayrıntılı genetik çalışması planlanmış ve bu konudaki literatür bilgilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

### Olgu Sunumu

Hastamız H.E. Şanlıurfa doğumlu olup 30 yaşında bayan idi. Hastadan alınan anemnezden; son 4 aydır her iki el içi ve ayak tabanlarında kızarıklıklar ve döküntüler (Resim 1a. ve b.), dişetlerinde şiddetli kanama, ağrı ve ağız kokusu olduğu öğrenilmiştir (Resim 2). Mevcut şikayetlerle Gaziantep Üniversitesi Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine müracaat eden hastanın anne ve babasının önemli bir hastalık öyküsünün olmadığı ve aralarında ikinci dereceden akrabalık olduğu belirlenmiştir. Hastanın genel durumu iyi ve sağlıklı iki çocuk sahibidir.

**Resim 1(a).** Hastaya ait el ve ayak görüntüleri.**Resim 1(b).** Hastaya ait el ve ayak görüntüleri.

Laboratuar incelemelerinde; tam kan sayımı, açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, total protein ve albümin düzeylerini içeren biyokimyasal incelemeler ve tam idrar tetkikleri yapılmış olup tüm değerlerin normal sınırlarda bulunduğu gösterilmiştir. Eritrosit sedimantasyon hızı 35mm $\times$ 2fsaat idi. Hastanın ayak tabanındaki lezyonundan psoriasis, pitriazis rubra pilaris ve Papillon-Lefevre sendromu ön tanıları ile biyopsi alınmıştır. Histopatolojik incelemede hiperkeratotik alanlar ile yer yer parakeratozik odaklar görülmüştür.

Oral bulgular nedeniyle kliniğimize konsültasyon için gönderilen hastanın ağız içi muayenesinde tüm dişlerde şiddetli kanama, 3-5 mm`lik orta derinlikte cepler, ağrı ve ağız kokusu gözlenmiştir. Radyografik değerlendirmede ise orta derecede kemik rezorpsiyonuna rastlanılmıştır (Resim 3).

Genetik değerlendirmelerin yapılması amacıyla 3 ml kan örneği EDTA`lı tüpe alındı ve hasta bilgilendirip onayı alındı. Bu olguda; alınan kandan DNA izole edildikten sonra 5 farklı sitokin genindeki tek nükleotit polimorfizmleri; TNF - $\alpha$  (-308), TGF- $\beta$  (kodon 10, 25), IL-10 (-1082, -819 ve -592), IL-6 (-174) ve IFN- $\gamma$  (+874) PCR-SSP yöntemi ile TNF- $\alpha$  (-238 ve -857) ile MİF (-173) polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi ile analiz edilmiştir (15-18).



**Resim 2.** Hastanın ağız içi görüntüsü.



**Resim 3.** Hastaya ait panoramik görüntü.

Yapılan analizlerde, TNF $\alpha$ 'da bakılan 3 promotor polimorfiziminde (-308, -238,-857) sırasıyla AG, AA ve TC genotipi belirlendi ve TNF $\alpha$ 'nın gen ekspresyonunun artmış olduğu gösterildi. TGF- $\beta$ 1'de çalışılan codon 10 ve 25'in polimorfiziminde TC ve GC genotipleri belirlendi ve gen ekspresyonunun orta derecede artmış olduğu görüldü. IL-10 geninin bakılan 3 promotor polimorfiziminde (-1082, -819,-592) GCC/GCC haplotipinin olduğu ve yüksek ekspresyon düzeyinde aktivite gösterdiği belirlendi. IL-6 geni -174 promotor polimorfiziminde CG genotipi gözlenirken gen ekspresyonunun artmış olduğu belirlendi. IFN- $\gamma$  geni +874 polimorfiziminin TT genotipi gösterdiği ve yüksek gen ekspresyonu gösterdiği belirlendi. MIF (-173) gen polimorfiziminin GC genotipi gösterdiği belirlenmiştir.

Şiddetli kanama, orta derinlikte cepler ve ağız kokusu nedeniyle sistemik antibiyotik (tetradox 200 mg/gün) tedavisine ek olarak hijyen eğitimi, diştaşı temizliği ve küretaj yapılmıştır. 6 ayda bir profesyonel bakım planı hazırlanan hasta, halen takip edilmektedir.

## Tartışma

PLS'de gözlenen periodontal lezyonların etiyolojisine yönelik teoriler mevcuttur. Bu teoriler; Epitelyum, sement ve tükürükle ilişkili anatomik defektleri, Actinobacillus actinomycetemcomitans (A.a) ve diğer putatif periodontal patojenleri içeren mikrobiyolojik faktörleri, viral ajanları ve konak yanıtındaki yetersizlikleri içermektedir (3). Ancak, bu teorileri desteklemeyen bir takım çalışmalara da rastlamak mümkündür (19,20). PLS'de karşılaşılan periodontitisin etiyopatolojik mekanizmalarının anlaşılması başarılı bir periodontitis tedavisini beraberinde getirir. Her ne kadar yapılan çalışmalar, polimorfonükleer lökositler'lerde (PMNL) baskılanmış kemotaktik ve fagositik fonksiyon varlığını, düşük integrin ekspresyonunu ve artmış süperoksit üretimini kapsayan immünolojik fonksiyon bozukluklarını içerse de (3,7,21-23), PMNL kemotaksi fonksiyonunun normal olduğunu ve periferik lenfosit popülasyonlarında bir fark olmadığını rapor eden çalışmalar da mevcuttur (24-26). Diğer araştırmacılar tarafından ele alınan konulardan biri de, PLS'li hastalarda görülen periodontitisde ki bakteri plağıdır (27,28). Periodontal ceplerden alınan subgingival plak örneklerinde Actinobacillus actinomycetemcomitans'ın yanında (8,20,29), Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum, Bacteroides forsythus, Treponema denticola ve Prevotella intermedia gibi diğer putatif periodontopatojenlerin de PLS ile ilişkili periodontitis patogeneğinde etkin olduğu ortaya konmuştur (20,30). Fakat Lundgren ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, spesifik bakteriyel profil bulguları gösterilememiştir (9).

Araştırmacılar, mikrobiyal oral floranın ileri derece patojen olabileceği ve konak yanıtının yetersiz kalabileceği düşüncelerinden hareketle, PLS'li hastalar da, enfekte alanlardan mikrobiyal transferin önlenmesi için süt dişlenme döneminde bütün dişlerin çekilmesini, çekimlerden 3 ay sonra tam protez takılmasını, protez kullanımı ve daimi dişlenme döneminde sistemik tetrasiklin uygulamasını önermişlerdir (3,31). Tinanoff ve ark.'nın, konvansiyonel tedaviye ek olarak sistemik tetrasiklin ve eritromisin tedavisi uyguladıkları 9 yaşındaki hastada, inflamasyonun ve diş mobilitesinin azalması sağlanamamıştır (32). Bu çalışmada dişsiz periyodun başlatılabilmesi için ağızdaki 14 tane daimi diş çekilmiş ve kalan daimi dişler sürdüğünde parsiyel protez yapılmıştır (32).

İki vakada tüm süt dişlerin çekimini yapan De Vree ve ark., doksisisiklin ve metranidazol tedavisine ek olarak ağız hijyen eğitimi, diştaşı temizliği, küretaj, periodontal cerrahi tedavi, klorheksidin gargara ve 2 haftada bir bakım planladıkları hastalardan bir tanesinde başarısız olmuşlar ve hastanın 3. molar dişi hariç bütün dişlerini çekmek zorunda kalmışlardır. İkinci vakada ise; 12 daimi diş korunabilmiştir (33). Aynı şekilde, Rüdiger ve ark., hiç dişsiz period geçirmeksizin periodontal yıkımın önlenebileceğini rapor etmişlerdir (34). Papillon-Lefevre Sendromu'nda kullanılan etretinat, izotretinoin ve asitresin uygulamasının da periodontal hastalığın tedavisinde yararlı olduğu mevcut raporlar arasındadır (35-37).

Periodontal hastalık ile aynı dönemde ortaya çıkan palma-plantar hiperkeratozis süt dişlerinin kaybindan sonra azalmaktadır (3,32). Bu durumda klinik sonuç; periodontal tedaviden çok, hastanın olgunlaşmasına ve yaşlanmasına bağlı olacaktır. Tinanoff ve ark, 9 yaşındaki hastanın nötrofil kemotaksis ve adherensinde azalma rapor etmiş olmalarına karşın, bu durumun 24 yaşına kadar sürmediği yayınladıkları vaka raporunda belirtmişlerdir (32).

Cathepsin C, hücre içi protein degradasyonunda önemli rol oynar ve çeşitli lökosit ve mast hücre granül serin proteinazlarını aktive eden bir lizozomal proteinazdır (3). PLS' de, cathepsin C genindeki mutasyon, inflamatuvar hücre regülasyonunu değiştirerek periodontal cepteki immün yanıtını çeşitli mekanizmalarla etkileyebilir. Dental plaktaki bakterilere karşı konak yanıtının azalmasında etken sebep ise fonksiyonel cathepsin C'nin düşük miktarda oluşudur. Cathepsin C'deki mutasyon, dişeti ve bağlantı epitelinde yapısal defektlerin oluşmasına neden olabilir ve bazal membran defektinden kaynaklanan epitelyal ataşmanın dişe zayıf tutunmasıyla, enfeksiyon karşısında zayıf konak savunmasına da yol açabilir (3,5).

Bu olgu bildiriminde söz konusu hastanın 1 diş hariç tüm dişleri mevcuttu. Yapılan periodontal muayenede dişlerde spontan kanama, şiddetli inflamasyon, ağız kokusu ve artmış periodontal cep derinliği tespit (3'3'4) edildi. Hastamıza oral hijyen eğitimi, diş yüzey temizliği, kök yüzey düzleştirilmesi, küretaj yapıldı. 1 hafta klorheksidin gargara ve sistemik antibiyotik verildi. 6 ayda bir konvansiyonel tedavinin tekrarlanması planlandı.

Sonuç olarak; çok nadir rastlanan gecikmiş tip PLS tanısı konan ve orta şiddette periodontitis tablosu sergileyen hastanın sitokin (IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, TNF $\alpha$ ) ve MIF genotiplerini ile genlerin çoğunda ekspresyonun artmış olduğu literatürde ilk kez gösterilmiş olup yüksek orandaki gen ekspresyonunun PLS ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. PLS'de gözlenen artmış gen ekspresyonu konak immün yanıtını veya periodonsiyumun savunmasını etkileyerek yıkımlara yol açabileceği düşünülmektedir. Bu görüşten yola çıkarak, PLS hastalarında gözlenen periodontitisin ilerlemesinde değişmiş ve azalmış immün yanıt ile patojenik bakteriler arasındaki ilişki, çevresel faktörler etkili olabilir. Bu konuda daha ayrıntılı çalışmalar planlanmaktadır.

### Kaynaklar

- 1.Papillon MM, Lefe`vre P. 2 cases of symmetrically famillary palmar and plantar hyperkeratosis (Meledas disease) within brother and sister combined with severe dental alterations in both cases (in French). Soc Franc Dermat Syph. 1924;31:82-84.
- 2.Pratchyapruit WO, Kullavaniyaya P. Papillon-Lefevre syndrome: a case report. J Dermatol. 2002;29:329-335.

3.Wiebe CB, Hakkinen L, Putnins EE. Successful periodontal maintenance of a case with Papillon-Lefevre syndrome: 12-year follow-up and review of the literature. J Periodontol. 2001;72:824-830.

4.Posteraro AF: Papillon-Lefevre syndrome. J Ala Dent Assoc. 1992;76:16-25.

5.Hart TC, Hart PS, Bowden DW, Michalec MD, Callison SA, Walker SJ, et al. Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefevre syndrome. J Med Genet. 1999;36:881-887.

6.Fıratlı E, Gurel N, Efeoğlu A, Badur S. Clinical and immunological findings in 2 siblings with Papillon-Lefevre syndrome. J Periodontol. 1996;67:1210-1215.

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

8.Kleinfelder JW, Topoll HH, Preus HR, Müller RF, Lange DE, Böcker W, et al. Microbiological and immunohistological findings in a patient with Papillon-Lefevre syndrome. J Clin Periodontol. 1996;23:1032-1038.

9.Lundgren T, Renvert S, Papapanou PN, Dahlen G. Subgingival microbial profile of Papillon-Lefevre patients assessed by DNA-probes. J Clin Periodontol. 1998;25:624-629.

10.Haneke E, Hornstein OP, Lex C. Increased susceptibility to infections in Papillo-Lefevre syndrome. Dermatologica. 1975;150:283-286.

11.Willett LM, Gabriel SA, Kozma C, Bottomley WK. Papillon-Lefevre: report of a case. J Oral Med. 1985;40:43-45.

12.Brown RS, Hays GL, Flaitz CM, O'Neill PA, Abramovitch K, White RR, et al. A possible late onset variation of Papillon-Lefevre syndrome: report of 3 cases. J Periodontol. 1993;64:379-386.

13.Braun D, Spycher MA, Disch R. Keratosis palmoplantaris diffusa mit Periodontopathie (Papillon-Lefevre Syndrom): Fallbericht und Differentialdiagnostic. Z Hautkr. 1998;73:388-392.

14.Pilger U, Hennies HC, Truschnegg A, Aberer E. Late-onset Papillon-Lefevre syndrome without alteration of the cathepsin C gene. Am Acad Dermatol. 2003;49:240-243.

15.Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1988;16(3):1215.

16.Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. Proc Natl Acad Sci. USA. 1997;94:3195-3199.

- 17.Pravica V, Asderakis A, Perry C. In-vitro production of IFN- $\gamma$  correlates with CA repeat polymorphisms in the human IFN- $\gamma$  gene. *Eur J Immunogenet.* 1999;26:1-3.
- 18.Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphism in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest.* 1988;102:1369-1376.
- 19.Nitta H, Kato H, Umeda M, Kuwata S, Ishikawa I. Papillon-Lefe`vre syndrome: analysis of HLA antigens. *Oral Dis.* 2000;6;278-281.
- 20.Lundgren T, Renvert S. Periodontol treatment of patients with Papillon-Lefe`vre syndrome: a 3-year follow-up. *J Clin Periodontol.* 2004;31:933-938.
- 21.Fıratlı E, Tüzün B, Efeoğlu A. Papillon-Lefevre syndrome. Analysis of neutrophil chemotaxis. *J Periodontol.* 1996;67:617-620.
- 22.Umeda M, Zhang YJ, Koseki T, Ishikawa I. Clinical, bacteriological and immunological examination and treatment of two Papillon-Lefe`vre syndrome patients. *J Oral Pathol.* 1990;57:430-440.
- 23.Soskolne WA, Stabholz A, van Dyke TE, Hart TC, Meyle J. et al. Partial expression of the Papillon-Lefe`vre syndrome in 2 unrelated families. *J Clin Periodontol.* 1996;23:764-769.
- 24.Celenligil H, Kansu E, Ruacan S, Eratalay K. Characterization of peripheral blood and gingival lymphocytes with monoclonal antibodies. *J Periodontol.* 1992;19:392-397.
- 25.Fıratlı E, Gurel N, Efeoğlu A. Papillon-Lefe`vre syndrome. Analysis of peripheral blood lymphocytes subsets. *J Clin Periodontol.* 1996;23:823-825.
- 26.Lyberg T. Immunological and metabolic studies in two siblings with Papillon-Lefe`vre syndrome. *J Periodontol Res.* 1982;17:563-568.
- 27.Jung J, Carranza FA, Newman MG. Scanning electron-microscopy of plaque in Papillon-Lefe`vre syndrome. *J Periodontol.* 1981;52:442-446.
- 28.Newman M, Angel I, Karge H. Bacterial studies of the Papillon-Lefe`vre syndrome. *J Dent Res.* 1977;56:545-546.
- 29.Eronat N, Ucar F, Kilnic G. Papillon-Lefe`vre syndrome: treatment of 2 cases with a clinical and microbiological investigation. *J Clin Periodontol.* 1993;17:99-104.
- 30.Velazco CH, Coelho C, Salazar F, Contreras A, Slots J, Pacheco JJ, et al. Microbiological features of Papillon-Lefe`vre syndrome periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1999;26:622-627.
- 31.Baer PN, McDonald RE. Suggested mode of periodontal therapy for patients with Papillon-Lefe`vre syndrome. *Periodontol Case Rep.* 1981;1:10-14.
- 32.Tinanoff N, Temprow P, Maderazo EG. Dental treatment of Papillon-Lefe`vre syndrome: 15- year follow-up. *J Clin Periodontol.* 1995;22:62-86.
- 33.De Vree H, Steenackers K, De Boever JA. Periodontal treatment of rapid progressive periodontitis in 2 siblings with papillon-lefevre syndrome:15- year follow up. *J Clin Periodontol.* 2000;27:354-360.
- 34.Rüdiger S, Petersilka G, Flemming TF. Combined systemic and local antimicrobial therapy of periodontal disease in Papillon-Lefe`vre syndrome. A report of 4 cases. *J Clin Periodontol.* 1999;26:847-854.
- 35.Lundgren T, Crossner CG, Twetman S. Systemic retinoid meication and periodontal health in patients with Papillon-Lefe`vre syndrome. *J Clin Periodontol.* 1996;23:176-179.
- 36.Nazarro V, Blanchet-Bardon C, Mimos C. Papillon-Lefe`vre syndrome. *Dermatol.* 1998;40:533-539.
- 37.Gelmetti C, Nazzaro V, Cerri D. Long-term preservation of permanent teeth in a patient with Papillon-Lefe`vre syndrome treatment with etretinate. *Pediatr Dermatol.* 1989;6:222-225.