

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

IMPACTO OROFACIAL DA SÍNDROME DE PAPILLON- LEFÈVRE

Trabalho submetido por
CLEO HUGO FAAD FIKRY
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2026

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

IMPACTO OROFACIAL DA SÍNDROME DE PAPILLON- LEFÈVRE

Trabalho submetido por
CLEO HUGO FAAD FIKRY
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor José Manuel Furtado

julho de 2026

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Doutor José Manuel Furtado, agradeço do fundo do coração por todo o apoio ao longo da elaboração desta tese. A sua disponibilidade constante, mesmo nos momentos mais difíceis, pedagogia, simpatia e benevolência fizeram uma grande diferença neste percurso. Senti-me verdadeiramente acompanhado e orientado, não só do ponto de vista académico, mas também humano. A sua dedicação e o seu compromisso foram, para mim, uma grande fonte de inspiração. Foi uma grande sorte poder trabalhar consigo, e guardarei sempre uma profunda gratidão por tudo o que me transmitiu.

Agradeço igualmente ao Instituto Universitário Egas Moniz, que ao longo de todo o meu percurso académico me proporcionou condições de trabalho de elevada qualidade que foram essenciais para a minha formação. A todo o corpo docente, pela dedicação, pela pedagogia e pela capacidade de formar em nós estudantes, uma verdadeira consciência de profissionais de saúde. À Clínica Universitária Egas Moniz e a todas as pessoas que fizeram parte do meu percurso clínico, desde os médicos dentistas orientadores até às equipas da farmácia e da receção. Cada uma dessas pessoas contribuiu, à sua maneira, para a minha aprendizagem e evolução. Deixo também um agradecimento especial à minha colega de clínica, com quem partilhei esta etapa de forma muito positiva e enriquecedora.

À minha família, que tanto amo e a quem devo tudo, deixo o meu mais profundo agradecimento. Aos meus pais e aos meus avós, obrigado por todo o amor, apoio, confiança e força que sempre me deram. Sem vocês, este percurso não teria sido possível, e nada do que alcancei teria o mesmo significado.

Por fim, agradeço aos meus amigos, que tornaram estes anos em Portugal muito mais especiais. Aos meus amigos de curso, Mohamed, Younes, Liam e Yassine, e também aos meus irmãos de outros anos, Lucas, Luigi, Marwan e Maxime, obrigado por todos os momentos partilhados, pelo apoio e pelas memórias que levarei comigo. Agradeço a todas as outras pessoas que tive a sorte de conhecer ao longo desta aventura e que contribuíram para fazer destes anos uma etapa de vida inesquecível.

Declaração de Honra

Código | IMP-EM-EI-111_01

Declaro, por minha honra, que o presente trabalho académico é original e foi elaborado por mim próprio, não se tendo recorrido a quaisquer outras fontes, para além das indicadas, usadas, adotadas literalmente ou adaptados a partir dos seus originais (em fontes impressas, não impressas ou na internet) e encontram-se adequados, identificados e citados, com observância das convenções do trabalho académico em vigor.

Mais declaro que este Trabalho de Projeto final Impacto Orofacial da Síndrome de Papillon-Lefèvre não foi apresentado, para efeitos de avaliação, a qualquer outra entidade ou instituição, para além da(s) diretamente envolvida(s) na sua elaboração, e que os conteúdos das versões impressa e eletrónica são inteiramente coincidentes.

Declaro, igualmente, encontrar-me ciente de que a inclusão, neste texto, de qualquer falsa declaração terá consequências legais.

Data: _05_/_06_/_2026_

Declaração Conflito de Interesses (DCI)

Código | IMP-EM-EI-110_01

Eu Cleo Hugo Faad Fikry, referente ao Trabalho de Projeto final Impacto Orofacial da Síndrome de Papillon-Lefèvre declaro que não possuo conflitos de interesse de ordem pessoal, comercial, académica, político ou financeiro.

Data: _05_/_06_/_2026_

Declaração de Financiamento

Código | IMP-EM-EI-113_01

Eu Cleo Hugo Faad Fikry, referente ao Trabalho de Projeto final Impacto Orofacial da Síndrome de Papillon-Lefèvre declaro que o meu trabalho não se encontra financiado.

Data: _05_/_06_/_2026_

Declaração de Ética e Registo

Código | IMP-EM-EI-112_01

Eu Cleo Hugo Faad Fikry, referente ao Trabalho de Projeto final Impacto Orofacial da Síndrome de Papillon-Lefèvre, declaro que o meu trabalho se encontra aprovado pela Comissão de Egas Moniz sob o número ou identificação de registo: Não aplicável.

Data: _05_/_06_/_2026_

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

A presente Declaração de Disponibilidade de Dados reflete o compromisso do Instituto Universitário Egas Moniz em promover a transparência, a reprodutibilidade científica e o acesso aberto aos dados gerados no âmbito dos projetos a decorrer nesta IES, em conformidade com os princípios éticos e legais aplicáveis e com os princípios FAIR. Esta declaração estabelece as condições e as diretrizes para o acesso, o compartilhamento e a reutilização dos dados, garantindo que sejam utilizados de forma responsável e em benefício da comunidade científica e da sociedade.

A seguinte tabela apresenta diferentes opções de partilha de dados, incluindo exemplos de formatos e níveis de acessibilidade. Deverá selecionar a(s) opção(ões) que melhor se adequa(m) ao seu projeto, assegurando o cumprimento das diretrizes éticas e científicas aplicáveis.

Tabela 1: Exemplos de declarações de disponibilidade de dados. Onde aparece [nome do repositório, por exemplo, "pure"] deve ser preenchido

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com "x"
Dados disponíveis num repositório público que emite conjuntos de dados com DOIs	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório, por exemplo, "pure"] em http://doi.org/[doi] , número de referência [número de referência].	Partilha geral sem pedido	
Dados abertamente disponíveis num repositório público que não emite DOIs	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL], número de referência [número de referência].	Partilha geral sem pedido	
Dados derivados de recursos do domínio público	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL/DOI], número de referência [número de referência]. Estes dados foram obtidos a partir dos seguintes recursos disponíveis no domínio público: [listar recursos e URLs]	Partilha geral sem pedido	

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com "x"
Dados disponíveis no artigo ou nos seus materiais suplementares	Os autores confirmam que os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis no artigo [e/ou] nos seus materiais suplementares.	Básico, partilhar a pedido	
Dados gerados numa instalação central de grande escala, disponíveis mediante pedido	Os dados em bruto foram gerados em [nome da instalação]. Os dados derivados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor correspondente [iniciais], mediante pedido.	Básico, partilhar a pedido	
Embargo dos dados devido a restrições comerciais	Os dados que suportam os resultados estarão disponíveis em [nome do repositório] em [URL / ligação DOI] após um embargo de [6 meses] a partir da data de publicação para permitir a comercialização dos resultados da investigação.	Básico, Partilhar a pedido	
Dados disponíveis a pedido devido a restrições de privacidade/éticas	Os dados que sustentam as conclusões deste estudo estão disponíveis mediante pedido ao autor correspondente, [iniciais]. Os dados não estão disponíveis ao público devido a [restrições, por exemplo, o facto de conterem informações que podem comprometer a privacidade dos participantes na investigação].	Básico, Partilhar a pedido	
Dados sujeitos a restrições de terceiros	Os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis [junto de] [terceiros]. Aplicam-se restrições à disponibilidade destes dados, que foram utilizados sob licença para este estudo. Os dados estão disponíveis [através dos autores / no URL] com a permissão de [terceiros].	Básico, Partilhar a pedido	

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com "x"
Dados disponíveis a pedido dos autores	Os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor correspondente, [iniciais do autor], mediante pedido razoável.	Básico, Partilhar a pedido	
Partilha de dados não aplicável - não foram gerados novos dados	A partilha de dados não é aplicável a este artigo, uma vez que não foram criados ou analisados novos dados neste estudo.	-	x
Dados não digitais disponíveis	Os dados não digitais que suportam este estudo são conservados em [adicionar local].	Básicos	
Dados não disponíveis devido a restrições [éticas/legais/comerciais]	Devido à natureza da investigação, os dados de apoio [éticos/legais/comerciais] não estão disponíveis.	-	
Dados não disponíveis - consentimento do participante	Os participantes neste estudo não deram consentimento escrito para que os seus dados fossem partilhados publicamente, pelo que, devido à natureza sensível da investigação, os dados de apoio não estão disponíveis.	-	

O Orientando:  Data: _05_/_06_/_2026__

O Orientador: _____ Data: _05_/_06_/_2026__

O Coorientador (se aplicável): _____ Data: __/__/____

RESUMO

A síndrome de Papillon-Lefèvre é uma doença genética rara, de transmissão autossômica recessiva, associada a mutações no gene que codifica a catepsina C. A alteração funcional desta enzima interfere com mecanismos imunológicos essenciais e contribui para a maior vulnerabilidade dos tecidos periodontais.

A síndrome de Papillon-Lefèvre é classificada como uma queratodermia palmoplantar, caracterizando-se clinicamente pelo espessamento progressivo da pele nas palmas das mãos e plantas dos pés, geralmente com início precoce na infância. Destaca-se pela sua associação com infecções recorrentes e comprometimento imunológico. Na prática odontológica, é particularmente relevante devido à presença de periodontite agressiva precoce, que leva frequentemente à perda prematura dos dentes decíduos e permanentes, podendo culminar em edentulismo ainda na adolescência.

O diagnóstico baseia-se na identificação das manifestações clínicas características, nomeadamente a queratodermia palmoplantar, a periodontite agressiva precoce, frequentemente associadas à perda prematura dos dentes. Para além da avaliação clínica e radiográfica, os testes genéticos podem confirmar mutações no gene da catepsina C e explicar a variabilidade fenotípica entre os indivíduos afetados.

Neste contexto, o médico dentista assume um papel central na identificação dos sinais clínicos relevantes, no encaminhamento do paciente e na otimização do cuidado odontológico, visando a uma intervenção mais precoce, à preservação da dentição e à melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados.

O objetivo principal desta tese é realizar uma revisão bibliográfica atualizada da síndrome de Papillon-Lefèvre, abordando as suas múltiplas manifestações clínicas, sistêmicas, dermatológicas, imunológicas e psicológicas, com especial atenção às repercussões orofaciais. Pretende-se também destacar a importância do diagnóstico precoce, do diagnóstico diferencial e da abordagem multidisciplinar no acompanhamento destes pacientes.

Palavras-chave: Síndrome de Papillon-Lefèvre; Queratodermia Palmoplantar; Mutação CTSC; Periodontite Agressiva Precoce

ABSTRACT

Papillon-Lefèvre syndrome is a rare genetic disease, of autosomal recessive transmission, associated with mutations in the gene that encodes cathepsin C. The functional alteration of this enzyme interferes with essential immunological mechanisms and contributes to the greater vulnerability of periodontal tissues.

Papillon-Lefèvre syndrome is classified as a palmoplantar keratoderma, clinically characterized by progressive thickening of the skin on the palms of the hands and soles of the feet, with an early childhood onset. It stands out for its association with recurrent infections and immunological impairment. In dental practice, it is particularly relevant due to the presence of early aggressive periodontitis, which frequently leads to the premature loss of deciduous and permanent teeth, potentially culminating in edentulism still in adolescence.

The diagnosis is based on the identification of the characteristic clinical manifestations, namely palmoplantar keratoderma, early aggressive periodontitis, frequently associated with premature tooth loss. In addition to clinical and radiographic evaluation, genetic tests can confirm mutations in the cathepsin C gene and explain the phenotypic variability among affected individuals.

In this context, the dentist assumes a central role in the identification of relevant clinical signs, in the referral of the patient and in the optimization of dental care for earlier intervention, preservation of the dentition and improvement of the quality of life of affected individuals.

The main objective of this thesis is to carry out an updated bibliographic review of Papillon-Lefèvre syndrome, addressing its multiple clinical, systemic, dermatological, immunological and psychological manifestations, with special attention to orofacial repercussions. It is also intended to highlight the importance of early diagnosis, differential diagnosis and the multidisciplinary approach in the follow-up of these patients.

Keywords: Papillon-Lefèvre Syndrome; Palmoplantar Keratoderma; CTSC Mutation; Early Aggressive Periodontitis

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	13
II. DESENVOLVIMENTO.....	15
1. Definição da Síndrome de Papillon-Lefèvre	15
1.1 Apresentação geral	15
1.2 Perspetiva Histórica	16
2. Etiologia	17
2.1. Etiologia molecular	17
3. Epidemiologia	22
3.1. Predominância e distribuição clínica	22
3.2. Padrões familiares consanguíneos e determinantes populacionais	23
4. Diagnóstico	24
4.1. Diagnóstico clínico e abordagem inicial	25
4.2. Exames complementares de diagnóstico.....	29
4.3. Investigação genética.....	33
4.4. Diagnóstico pré-natal.....	33
4.5. Diagnóstico diferencial	34
5. Fisiopatologia.....	41
5.1. Alterações imunológicas.....	41
5.2. Mecanismo de destruição periodontal.....	42
6. Manifestações extraorais da SPL	44
6.1. Alterações cutâneas.....	44
6.2. Suscetibilidade a infeções e manifestações sistémicas.....	47
6.3. Repercussões funcionais, psicossociais e na qualidade de vida.....	50
7. Manifestações orofaciais da SPL	51
7.1. O periodonto.....	51
7.2. Manifestações periodontais clínicas.....	54
7.3. Evolução cronológica do envolvimento da dentição decídua e permanente	55

7.4. Achados radiográficos característicos.....	57
8. Papel do médico dentista na gestão da síndrome	57
8.1. Reconhecimento clínico precoce e orientação diagnóstica	57
8.2. Controlo da infeção periodontal e preservação da dentição	59
8.3. Reabilitação oral dos pacientes com SPL.....	62
8.4. Educação terapêutica e acompanhamento a longo prazo	65
9. Abordagem multidisciplinar.....	66
9.1. Coordenação médico-dentária	66
9.2. Perspetivas preventivas e terapêuticas futuras.....	68
III. CONCLUSÃO.....	73
IV. BIBLIOGRAFIA	75
V. ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura Exão-Intrão do gene CTSC. [Esquema elaborado pelo autor a partir das descrições de (15,18)]	19
Figura 2- Esquema da relação de codificação entre os exões do gene CTSC e os domínios funcionais da proteína catepsina C (código de cores correspondente ao da figura 1). [Esquema elaborado pelo autor a partir das descrições de (15,18)]	19
Figura 3- Pedigrees e genótipos do CTSC em três famílias com SPL, incluindo duas famílias consanguíneas e uma não consanguínea (adaptado de (10), com autorização da Elsevier/RightsLink, licença n.º 6278121113065. Copyright © 2001 The Society for Investigative Dermatology, Inc.).	24
Figura 4- Lesões hiperqueratósicas nas palmas, nas faces dorsais das mãos e nas plantas dos pés em doente com síndrome de Papillon-Lefèvre (Caso 5, adaptado de (37), sob licença Creative Commons Attribution 4.0 International License CC BY 4.0).	27
Figura 5- Aspeto intraoral com perda dos dentes anteriores permanentes, inflamação severa e aumento gengival em doente com síndrome de Papillon-Lefèvre (Caso 5, adaptado de (37), sob licença Creative Commons Attribution 4.0 International License CC BY 4.0).	28
Figura 6- Radiografia panorâmica evidenciando destruição periodontal severa e migração dentária em doente com síndrome de Papillon-Lefèvre (Caso 3, adaptado de (37), sob licença Creative Commons Attribution 4.0 International License CC BY 4.0).	31
Figura 7- Esquema simplificado dos mecanismos fisiopatológicos da destruição periodontal na SPL [Esquema elaborado pelo autor com base nas descrições de (30,64,66)].	44
Figura 8- Hiperqueratose palmo-plantar bilateral típica da síndrome de Papillon-Lefèvre com eritema, descamação e fissuração. (Adaptado de (69), sob a licença Creative Commons Attribution License CC BY).	45
Figura 9- Manifestações cutâneas extra-palmo-plantares e alterações ungueais na síndrome de Papillon-Lefèvre. (Reproduzido de (72), sob a licença Creative Commons Attribution–NonCommercial–NoDerivatives 4.0	

International CC BY-NC-ND 4.0).	46
Figura 10- Aspeto imagiológico de abscesso hepático piogénico na SPL em tomografia computadorizada abdominal. (Adaptado de (75), sob a licença Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International CC BY-NC-SA 4.0).....	48
Figura 11- Representação esquemática das principais estruturas anatómicas do periodonto e da unidade dentogengival [Esquema elaborado pelo autor com base na descrição anatómica apresentada no manual de (79)]......	53
Figura 12- Fotografias intraorais de doente com SPL, evidenciando inflamação gengival severa e hiperplasia gengival. (Adaptado de (81), sob a licença Creative Commons Attribution CC BY).....	55

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Variantes mutacionais do gene CTSC na síndrome de Papillon-Lefèvre (Adaptada de (15), sob a licença Creative Commons Attribution CC BY).	22
Tabela 2- Diagnóstico diferencial da SPL [Tabela elaborada pelo autor com base nas descrições de (43,46,48,50,53,55,57,58,60)].	40
Tabela 3- Avaliação dos periodontopatógenos antes e após a antibioterapia e a terapêutica periodontal nos casos de SPL incluídos em 12 estudos (Adaptada de (61), sob a licença Creative Commons Attribution 4.0 International CC BY 4.0).	62

LISTA DE SIGLAS

16S rRNA - 16S ribosomal ribonucleic acid (ARN ribossômico 16S)

5'UTR - 5' untranslated region (região 5' não traduzida)

A. *actinomycetemcomitans* - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anteriormente designado *Actinobacillus actinomycetemcomitans*)

AD - Autossômica dominante

ALPL - Alkaline phosphatase, biomineralization-associated; codifica a fosfatase alcalina tecidual não específica (tissue-nonspecific alkaline phosphatase, TNSALP)

AR – Autossômica recessiva

Asp1- Ácido aspártico na posição 1

c. – Notação ao nível do ADN codificante

CD18 / CD11b - complexos de adesão leucocitária formados por CD18 (integrin beta-2) e CD11b (integrin alpha-M), que em conjunto constituem Mac-1 / CR3

CoQ10 – Coenzima Q10

CTSC - Cathepsin C (gene que codifica para a protease lisossomal de cisteína da catepsina C)

Cys234 – Cisteína na posição 234

DNA / ADN - Deoxyribonucleic Acid / Ácido desoxirribonucleico

EFP – European Federation of Periodontology

ELANE - Elastase, neutrophil expressed (Codifica a elastase neutrofílica)

hCAP-18 - Human cationic antimicrobial protein of 18 kDa (É o precursor de LL-37)

His381 - Histidina na posição 381

IG - Índice Gengival

IgG - Imunoglobulina G

IL-1 β - Interleucina-1 beta

IP - Índice de Placa

ITGB2 - Integrin subunit beta 2 (Codifica a subunidade beta-2 das integrinas, correspondente à CD18).

kb – Quilobase

kDa - Quilodalton

KRT9 / KRT1 - Keratin 9 / Keratin 1 (Codificam as queratinas 9 e 1)

LL-37 - peptídeo antimicrobiano da família das catelicidinas (Corresponde à forma ativa derivada de hCAP-18)

LYST - Lysosomal trafficking regulator (Codifica a proteína reguladora do tráfego lisossomal)

MdM – Mal de Meleda

Micro-ELISA - Micro–enzyme-linked immunosorbent assay (microensaio imunoenzimático)

mRNA - Messenger Ribonucleic Acid

NETs - Neutrophil Extracellular Traps

NK – Natural Killer (células natural killer)

NLRP3 – NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 (receptor da família NLR contendo domínio de pirina 3)

ODS – Objetivo de Desenvolvimento Sustentável

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man / Herança Mendeliana Humana Online

p. – Notação proteica

PAL-V - Perda de aderência clínica vestibular

PCR – Polymerase Chain Reaction (Reação em cadeia da polimerase)

PPD – Profundidade de sondagem periodontal

RHBDF2 - Rhomboid 5 homolog 2 (Codifica a iRhom2, inactive rhomboid protein 2).

RNA / ARN - Ribonucleic Acid / Ácido ribonucleico

SPL - Síndrome de Papillon-Lefèvre

SLURP1 - Secreted LY6/PLAUR domain-containing 1 (Codifica a proteína SLURP-1, uma proteína secretada da família LY6).

I. INTRODUÇÃO

A síndrome de Papillon-Lefèvre (OMIM #245000) é uma condição hereditária rara que se caracteriza pela associação entre alterações cutâneas palmoplantares e destruição periodontal severa precoce. A sua transmissão é autossômica recessiva e a prevalência descrita na literatura situa-se entre um e quatro casos por milhão de habitantes, sem predomínio claro entre sexos (1,2).

A síndrome está associada a mutações no gene que codifica a catepsina C, localizado na região 11q14 do cromossoma 11. A catepsina C é uma enzima lisossômica expressa em diversas células envolvidas na resposta imunitária e em tecidos epiteliais afetados pela doença, incluindo a gengiva queratinizada, as palmas das mãos, as plantas dos pés e os joelhos (1–3).

As manifestações clínicas aparecem geralmente durante a infância. As lesões cutâneas podem surgir nos primeiros anos de vida, enquanto o comprometimento periodontal acompanha a erupção dentária e evolui de forma rápida e destrutiva. A inflamação gengival intensa, a perda óssea alveolar e a mobilidade dentária conduzem frequentemente a perdas dentárias na dentição decídua. Com a erupção dos dentes permanentes, o mesmo padrão pode repetir-se e afetar significativamente o prognóstico dentário (1,3).

Embora a síndrome de Papillon-Lefèvre seja frequentemente descrita a partir das suas manifestações dermatológicas e genéticas, o seu impacto na medicina dentária é particularmente significativo. A perda dentária precoce e as outras alterações periodontais podem comprometer a função mastigatória, a estética e o bem-estar dos pacientes, o que reforça a importância do reconhecimento precoce dos sinais orais. Por esse motivo, o médico dentista desempenha um papel essencial na suspeita diagnóstica e no encaminhamento adequado do paciente numa abordagem multidisciplinar (2,3).

Esta tese pretende aprofundar o conhecimento sobre a Síndrome de Papillon-Lefèvre, explorando as suas manifestações clínicas, genéticas e orofaciais, com ênfase na sua relevância para a prática odontológica. O objetivo principal consiste em compreender como esta doença rara impacta a saúde oral e como

a intervenção precoce e multidisciplinar pode melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. Neste sentido, o presente trabalho enquadra-se no Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3 (ODS 3), Saúde de Qualidade, ao valorizar o diagnóstico precoce, a orientação adequada e a promoção de cuidados de saúde mais eficazes.

Para a realização desta revisão narrativa da literatura, foram utilizados artigos científicos indexados nas bases de dados *PubMed*, *Mendeley Search* e *Google Scholar*. A seleção dos artigos foi realizada com base na sua adequação ao tema, na qualidade metodológica apresentada, na pertinência em relação aos objetivos estabelecidos, e com foco em artigos mais recentes.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Definição da Síndrome de Papillon-Lefèvre

1.1 Apresentação geral

A Síndrome de Papillon-Lefèvre (SPL) é uma doença genética rara, de herança autossômica recessiva, na qual coexistem manifestações cutâneas palmoplantares e destruição periodontal, que aparecem precocemente. A nível oral, a periodontite pode evoluir de forma rápida e comprometer sucessivamente a dentição decídua e a dentição permanente, favorecendo perdas dentárias em idades muito precoces (4,5).

A sua frequência na população geral é muito reduzida, estimada segundo a literatura entre 1 caso por 250 000 e 1 000 000 de indivíduos (6).

Do ponto de vista clínico, a SPL tem uma expressão variável, embora afete sobretudo a pele e a cavidade oral. As alterações dermatológicas tendem a iniciar-se nos primeiros anos de vida, com espessamento progressivo da pele nas regiões palmoplantares. Em alguns casos, as lesões podem ultrapassar estas áreas características e atingir outras regiões, nomeadamente cotovelos e joelhos. A intensidade das lesões também não é uniforme para todos: alguns doentes apresentam alterações mais finas e descamativas, enquanto outros desenvolvem áreas de hiperqueratose mais espessas e marcadas (4,5).

Em medicina dentária, a SPL é particularmente relevante porque o compromisso periodontal pode manifestar-se muito cedo e evoluir com perda de suporte dentário, mobilidade e exfoliação. Este padrão pode ter repercussões funcionais, estéticas e psicossociais importantes (4).

Para além das manifestações cutâneas e orais, estudos sublinham que a doença pode também afetar os doentes a nível funcional e psicossocial, com limitações na marcha e impacto na qualidade de vida (7).

Do ponto de vista genético, o gene CTSC desempenha um papel central na compreensão da síndrome. Na SPL, as mutações neste gene comprometem a função da catepsina C, uma enzima que se expressa em células imunitárias e em epitélios queratinizados. No final da década de 1990, os estudos genéticos permitiram localizar a região cromossômica implicada na SPL no cromossoma 11q14-q21. Mais tarde, a relação com alterações no gene CTSC foi estabelecida em famílias afetadas pela síndrome (1,5).

Apesar de a SPL ser habitualmente diagnosticada pela associação entre queratodermia palmoplantar e periodontite precoce, a sua apresentação pode variar. Foram descritos casos em que, mesmo na presença de alterações genéticas e manifestações cutâneas sugestivas, a dentição definitiva permanece preservada do ponto de vista periodontal. Assim, a ausência de periodontite não deve excluir a hipótese de SPL quando o restante quadro clínico e genético é compatível (5,8).

Por esse motivo, é importante reconhecer a doença através de uma avaliação global para orientar o seguimento pelas especialidades mais adequadas a cada manifestação clínica (2).

1.2 Perspetiva Histórica

A história da SPL começa em 1924, com a primeira descrição por Papillon e Lefevre de dois irmãos de uma família consanguínea que apresentavam lesões cutâneas nas palmas das mãos e nas plantas dos pés e perdas de dentes anormalmente precoces. Com a publicação de novos casos ao longo das décadas seguintes, esta associação deixou de ser vista apenas como uma forma de queratodermia e passou a ser reconhecida como uma entidade própria, sobretudo pela gravidade da destruição periodontal que acompanha a doença (9,10).

Na década de 1990, a compreensão da base genética da síndrome avançou rapidamente. Os estudos genéticos permitiram situar a região implicada no cromossoma 11, mais especificamente entre 11q14 e 11q21. A partir dessa

localização inicial, os trabalhos subsequentes permitiram aproximar os investigadores do gene envolvido (11,12).

Em 1999, a identificação de alterações no gene CTSC marcou uma etapa decisiva na compreensão da SPL. O gene CTSC está relacionado com a produção da catepsina C (também designada como dipeptidil peptidase I). A sua alteração permitiu ligar, pela primeira vez, o fenótipo cutâneo e periodontal a uma alteração molecular concreta (1,5).

Depois desta descoberta, a investigação passou a procurar explicar de que forma a perda de função da catepsina C favorece uma destruição periodontal tão precoce e marcada. Os estudos funcionais mostraram que esta alteração interfere com enzimas presentes nos neutrófilos, importantes para a resposta imunitária contra microrganismos, tornando os doentes afetados mais vulneráveis a nível periodontal (13,14).

Em paralelo, revisões clínicas e genéticas ajudaram a alargar o espectro das mutações em CTSC, descrevendo a variabilidade fenotípica e a proximidade com síndromes relacionadas (15).

No plano terapêutico, a evolução enriqueceu-se com relatos clínicos e séries de casos. No final da década de 1980, a acitretina começou a ser descrita como uma opção útil para controlar as manifestações cutâneas e em alguns casos, a evolução periodontal. Apesar do benefício clínico, os resultados publicados reforçam também a necessidade de vigilância, uma vez que a resposta pode diminuir após a suspensão do tratamento (16).

Mais recentemente, novos relatos voltaram a mostrar melhoria das lesões cutâneas com acitretina em crianças com SPL. Contudo, a evidência disponível continua limitada, não permitindo definir um tratamento curativo totalmente padronizado (17).

2. Etiologia

2.1. Etiologia molecular

2.1.1. Arquitetura e função do gene causal CTSC

O principal gene envolvido na SPL é o CTSC (OMIM #602365), situado na região 11q14-q21. Este gene contém a informação necessária para a produção da catepsina C (também designada dipeptidil peptidase I), uma enzima lisossomal que pertence ao grupo das proteases de cisteína. A sua importância biológica explica-se pela sua capacidade de ativar várias proteases de serina presentes em células da resposta imunitária, como neutrófilos e macrófagos (1,5).

Do ponto de vista estrutural, a parte codificante do gene CTSC encontra-se repartida em sete exões, separados por regiões intrónicas, e o gene ocupa cerca de 46 kb. A proteína Catepsina C é inicialmente produzida sob a forma de um precursor inativo, que precisa de ser processada para se tornar funcional. Na fase de maturação, podem distinguir-se as diferentes regiões da proteína, como o domínio de exclusão, o propeptídeo e as cadeias pesada e leve.

A catepsina C atua como exopeptidase, removendo unidades de dois aminoácidos a partir da extremidade N-terminal do substrato. Esta atividade depende da organização do seu centro ativo e particularmente dos resíduos Cys234 e His381 que participam diretamente na atividade catalítica. O domínio de exclusão limita o acesso do substrato e contribui para orientar a clivagem terminal, enquanto o resíduo Asp1 ajuda a estabilizar a extremidade N-terminal do substrato durante este processo (18).

Assim, quando ocorrem alterações nas regiões essenciais da proteína, a função da catepsina C pode ficar comprometida. Estas mutações no sítio catalítico ou no domínio de exclusão podem reduzir ou abolir a atividade da enzima. Consequentemente, a ativação de proteases de serina em células imunitárias torna-se menos eficiente, e contribui para uma maior vulnerabilidade infecciosa.

Várias variantes patogénicas foram descritas no gene CTSC, distribuídas por diferentes regiões do gene, com uma parte importante concentrada nos exões 5, 6 e 7. Estes exões codificam regiões fundamentais da catepsina C: o exão 5 participa na codificação do propeptídeo e do início da cadeia pesada, o exão 6

codifica uma parte importante da cadeia pesada, e o exão 7 contribui para a cadeia leve, onde se encontra nomeadamente o domínio catalítico (15,18,19).



Figura 1- Estrutura Exão-Intrão do gene CTSC. [Esquema elaborado pelo autor a partir das descrições de (15,18)]

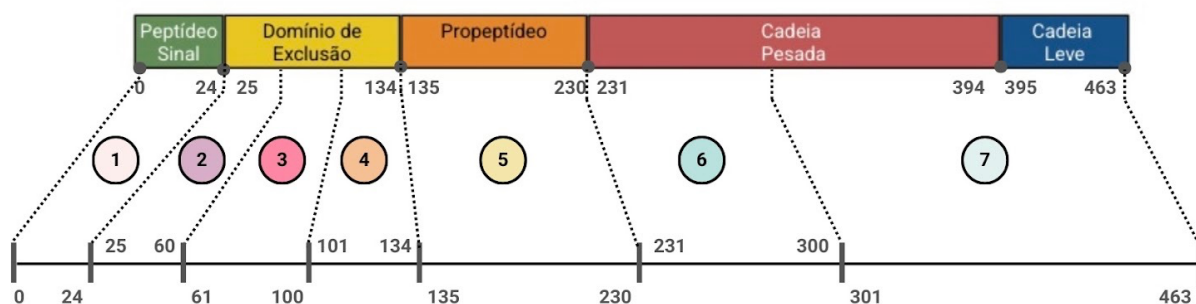


Figura 2- Esquema da relação de codificação entre os exões do gene CTSC e os domínios funcionais da proteína catepsina C (código de cores correspondente ao da figura 1). [Esquema elaborado pelo autor a partir das descrições de (15,18)]

Legenda

60 (unidades): Aminoácidos (aa)

-  : Relação de correspondência (COR-NÚMERO) entre as sequências de aminoácidos e os exões codificantes
-  : Domínios proteicos funcionais da proteína catepsina C
-  : Exões do gene CTSC
-  : Intrões do gene CTSC

2.1.2. Espectro mutacional de CTSC: variantes e recorrências

As mutações genéticas podem surgir em diferentes regiões do genoma. No genoma humano, como apenas uma parte limitada do DNA corresponde a sequências traduzidas em proteína, nem todas as variantes têm uma consequência clínica evidente. No entanto, quando a alteração envolve uma região codificante ou zonas que participam no controlo da expressão génica, como promotores, zonas envolvidas no *splicing* ou na estabilidade do RNA, a produção da proteína pode ser reduzida, modificada ou interrompida, o que resulta em manifestações fenotípicas de gravidade variável (20,21).

Na SPL, as variantes patogénicas de CTSC são interpretadas de acordo com o efeito que exercem sobre a catepsina C. Cada uma tem consequências distintas para a estrutura e função da enzima.

As variantes *missense* resultam da substituição de um aminoácido por outro. O seu efeito depende da zona afetada: quando a alteração atinge resíduos conservados ou regiões importantes para a conformação da proteína, pode comprometer a estabilidade da catepsina C ou reduzir a sua atividade enzimática. No início do século, várias variantes foram estudadas. Entre essas, p.G301S e p.R272P foram identificadas em diferentes famílias e associadas a uma perda significativa da função da catepsina C (22,23).

Quando ocorre a introdução de um sinal de paragem antes do final normal da tradução, trata-se de uma mutação *nonsense*. Forma-se uma proteína encurtada e geralmente incapaz de desempenhar corretamente a sua função. Por exemplo, a variante p.Y32X causa a terminação precoce da tradução no exão 1, produzindo uma proteína truncada. Esta mutação foi identificada em populações mexicanas e caucasianas e está associada a formas graves de SPL (23).

As mutações *frameshift* ocorrem quando há inserção ou deleção de nucleótidos em número não múltiplo de três. A partir desse ponto, a leitura da sequência é alterada: os aminoácidos subsequentes são modificados e é frequentemente introduzido um codão de paragem prematuro. Um exemplo é a deleção

2692delA, caracterizada pela alteração do quadro de leitura a partir do aminoácido 349 e pela formação de uma proteína anómala.

As alterações de *splicing* afetam a maturação do pré-mRNA. Quando atingem as sequências que permitem reconhecer os limites entre exões e intrões, o transcrito final pode perder partes necessárias ou conservar fragmentos que deveriam ser removidos. No gene CTSC, estas mutações podem ter um impacto direto na proteína final. Por exemplo, a variante c.757G>A altera o local de splicing no final do exão 5 e conduz à formação de uma proteína truncada (24).

Assim, uma parte importante das variantes patogénicas descritas em CTSC corresponde a alterações missense, nonsense ou frameshift. Numa revisão de 2014, representavam aproximadamente 53%, 23% e 17% das mutações identificadas, respetivamente (15).

Algumas variantes ocorrem com frequência mesmo em populações diferentes, o que sugere a existência de mutações recorrentes. A mutação c.815G>C responsável pela substituição p.Arg272Pro, é um exemplo frequentemente referido em doentes de várias origens geográficas (5,10,13–15,23,25), conforme citado em (15).

Tipo de variante	Exemplo de variante	Localiz-ação	Efeito Molecular	Frequência relativa	Origem étnica implicada	Referências
Missense	p.G301S, p.R272P, p.G139R	Exões 5, 6, 7	Substituiçã o de resíduos conservad os	53%	Turca, Egípcia, Japonesa	(5,15,22,26)
Nonsense	p.W286X, p.Y32X	Exões 1, 2	Códão de parada premature	23%	Turca, Mexicana	(1,15,23)
Frameshift	c.2692delA, c.1331delinsAA AAA	Exões 2, 7	Deslocame nto do quadro de leitura	17%	Turca, Egípcia	(1,15,27)

Splicing	c.757G>A	Exão 5, Intrões	Alteração dos sítios de splicing	Raro	Marroquina, Egípcia	(15,24,27)
Deleção Intra génica	Exões 3-7	Exões 3 a 7	Perda de domínios funcionais	Raro	Caucasian a	(15,24)

Tabela 1- Variantes mutacionais do gene CTSC na síndrome de Papillon-Lefèvre
(Adaptada de (15), sob a licença Creative Commons Attribution CC BY).

3. Epidemiologia

3.1. Predominância e distribuição clínica

A SPL é uma doença rara, com prevalência estimada entre 1 e 4 casos por milhão de habitantes (28).

A distribuição por sexo não mostra um predomínio claro; afeta tanto os rapazes como as raparigas, compatível com o padrão de hereditariedade autossómico recessivo (7,29).

As manifestações clínicas geralmente começam na primeira infância. As lesões de hiperkeratose palmoplantar aparecem muitas vezes entre 6 meses e 4 anos de idade, embora possam, mais raramente, surgir ainda mais cedo (7,30).

O envolvimento periodontal inicia-se habitualmente pouco após a erupção dos dentes decíduos, evolui de forma rápida e pode reaparecer após a erupção da dentição permanente, contribuindo para perdas dentárias precoces (30).

Apesar de a SPL se iniciar na infância, o diagnóstico pode ser tardio. Em cinco países da América Latina, a idade mediana ao diagnóstico foi de 4 anos, com valores entre 1 mês e 34 anos (7).

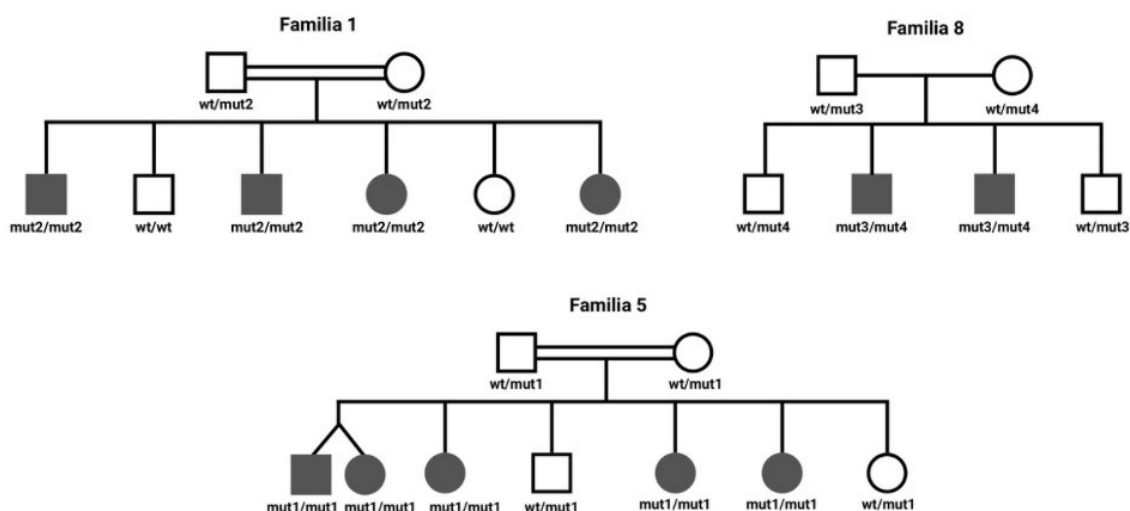
3.2. Padrões familiares consanguíneos e determinantes populacionais

A SPL apresenta um padrão de hereditariedade autossômico recessivo.

A consanguinidade é recorrentemente descrita como fator associado, tendo sido reportada em 20–40% dos doentes. Quando ambos os progenitores são portadores, o risco de um filho ser afetado é de 25% (29,31).

Em comunidades com maior consanguinidade, podem repetir-se as mesmas mutações e ocorrer mais casos de SPL. Em cinco famílias turcas consanguíneas, a análise do gene CTSC em seis doentes identificou quatro mutações recorrentes (três mutações *missense* e uma pequena deleção) bem como uma mutação nova, todas homozigóticas. Porém, os progenitores eram todos heterozigóticos, o que é compatível com hereditariedade autossômica recessiva e com a agregação familiar em contextos consanguíneos (26).

Além disso, em famílias de diferentes origens geográficas, observa-se heterogeneidade de variantes no CTSC. Num estudo com nove famílias (incluindo famílias da Argélia, França, Martinica, Marrocos e Países Baixos), foram identificadas 11 mutações. As mutações eram homozigóticas nas seis famílias consanguíneas e heterozigóticas nas famílias não consanguíneas. A análise de haplótipos não mostrou evidência de um haplótipo comum entre as famílias, sugerindo múltiplas origens genéticas (10).



Legenda



Figura 3- Pedigrees e genótipos do CTSC em três famílias com SPL, incluindo duas famílias consanguíneas e uma não consanguínea (adaptado de (10), com autorização da Elsevier/RightsLink, licença n.º 6278121113065. Copyright © 2001 The Society for Investigative Dermatology, Inc.).

4. Diagnóstico

Na prática clínica, a SPL é suspeitada quando se observa uma associação pouco comum entre lesões dermatológicas palmo-plantares e compromisso periodontal precoce. O seu diagnóstico não depende de um único sinal, mas de uma leitura global incluindo história clínica, exame cutâneo e intraoral, avaliação radiográfica e investigação genética (3,32).

Na prática clínica, a primeira orientação diagnóstica surge antes de qualquer exame complementar, através da simples observação de manifestações cutâneas associadas a alterações periodontais incompatíveis com a idade do doente. A imagiologia permite depois avaliar a extensão da perda óssea e ser apoiada pelo estudo genético, sobretudo em contextos atípicos e familiares sugestivos (3,32,33).

Esta secção permitirá abordar a sequência de avaliação da SPL, desde a suspeita até aos elementos que permitem confirmar o diagnóstico e distinguir a síndrome de outras condições com manifestações semelhantes.

4.1. Diagnóstico clínico e abordagem inicial

A abordagem inicial começa pela recolha da história clínica e pelo exame objetivo do doente. O ponto de alerta é a desproporção entre a idade do doente e a gravidade dos sinais observados, sobretudo quando alterações cutâneas palmo-plantares coexistem com mobilidade dentária, perda dentária precoce ou sinais de destruição periodontal.

Na SPL, a cronologia dos sinais é particularmente importante. A suspeita pode ser mais difícil quando a queratodermia é ligeira ou confundida com outras dermatoses comuns, ou quando a destruição periodontal é analisada isoladamente, sem relação com os sinais cutâneos. Assim, a identificação precoce da SPL depende sobretudo de uma avaliação global para integrar manifestações que poderiam parecer pouco específicas se forem interpretadas separadamente (3,28,32).

4.1.1. Anamnese

Na anamnese, a orientação deve ser cronológica e dirigida a elementos de valor diagnóstico. Importa, antes de mais, esclarecer a idade de início das lesões cutâneas e compreender a sua evolução ao longo do tempo, uma vez que os trabalhos publicados situam habitualmente o aparecimento da queratodermia palmoplantar nos primeiros anos de vida, sobretudo entre 1 e 4 anos, podendo tornar-se evidente até aos 5 anos e, mais raramente, surgir ainda mais cedo. Ao mesmo tempo, deve ser explorada a história oral precoce, nomeadamente o aparecimento de inflamação gengival após a erupção dos dentes decíduos, a instalação de mobilidade dentária anormal e a cronologia da perda dentária prematura. É igualmente importante perceber se este mesmo padrão voltou a manifestar-se com a erupção da dentição permanente, o que constitui um dado fortemente sugestivo da doença (3,28,30,32).

Para além da sequência temporal, a anamnese deve integrar o contexto familiar. A pesquisa de antecedentes de perda dentária precoce, queratodermia palmoplantar em irmãos ou outros familiares, bem como a existência de

consanguinidade, é particularmente importante, atendendo ao padrão autossômico recessivo da SPL. Vários casos descritos na literatura ocorreram em famílias consanguíneas ou com outros membros afetados, o que reforça a necessidade de valorizar este aspeto desde a fase inicial da suspeita clínica (28,33–35).

A anamnese pode trazer elementos adicionais com papel de orientação no diagnóstico, incluindo infeções recorrentes, hiperidrose, antecedentes de diagnósticos dermatológicos alternativos e história de reabilitação protética precoce na sequência de perda dentária extensa. Em alguns casos, o diagnóstico de SPL foi inicialmente atrasado porque as manifestações cutâneas foram interpretadas como psoríase ou eczema, e a história dentária, desde a infância, foi valorizada apenas mais tarde. Assim, é essencial que a anamnese não se limite à recolha isolada de sintomas, mas permita relacionar manifestações que, muitas vezes, foram observadas separadamente (28,32,35).

4.1.2. Exame clínico cutâneo

No exame cutâneo, o objetivo é caracterizar o padrão das lesões e não apenas confirmar a presença de queratodermia. A localização, a simetria, a espessura da pele, a presença de descamação, fissuras, dor, alterações funcionais e eventual extensão para além das regiões palmo-plantares são avaliadas. A manifestação mais sugestiva corresponde a um espessamento da pele das palmas e plantas difuso, geralmente bilateral e simétrico, com superfície áspera e descamativa. Em alguns doentes, pode existir uma fase inicial de eritema antes do espessamento. Com a evolução, as lesões tornam-se mais amareladas, espessas, crostosas ou fissuradas, sobretudo nas zonas sujeitas a maior pressão. A distribuição é também observada com atenção. O envolvimento pode estender-se a áreas dorsais das mãos e dos pés, superfícies extensoras e zonas de maior atrito, como os joelhos, os cotovelos e o tendão de Aquiles. Quando as lesões assumem um aspeto eritemato-descamativo ou psoriasiforme, podem aproximar-se de outras dermatoses e complicar a identificação da síndrome (3,28–30,32).

A avaliação dermatológica deve ainda procurar sinais de gravidade local, como fissuras profundas, dor à marcha ou limitação da função manual. A presença de hiperidrose ou alterações ungueais também deve ser registada. Finalmente, importa reconhecer que a expressão cutânea pode ser discreta em alguns doentes. Uma queratodermia pouco marcada não exclui a SPL quando existem sinais periodontais compatíveis e uma história clínica sugestiva. Por isso, estes achados devem ser interpretados em conjunto com os restantes sinais clínicos (29,32–34,36).



Figura 4- Lesões hiperqueratósicas nas palmas, nas faces dorsais das mãos e nas plantas dos pés em doente com síndrome de Papillon-Lefèvre (Caso 5, adaptado de (37), sob licença Creative Commons Attribution 4.0 International License CC BY 4.0).

4.1.3. Exame clínico intraoral

No exame intraoral, o ponto mais importante é avaliar se os sinais periodontais observados são compatíveis com a idade da criança. Quando existe inflamação gengival persistente associada a perda de suporte, mobilidade dentária ou perda precoce de dentes em dentição decídua ou mista, a hipótese de SPL é mais relevante (3,32).

Os relatos clínicos mostram que a apresentação oral pode ser muito severa. Foram descritas crianças com perda precoce de grande parte da dentição

decídua, mobilidade dentária avançada dos dentes remanescentes, inflamação gengival dolorosa, bolsas periodontais e episódios de abscesso dentário ou periodontal. Em formas mais avançadas, a perda de suporte pode ser tão marcada que os dentes apresentam mobilidade extrema e pouca ancoragem alveolar residual, e a situação ser qualificada “floating in the soft tissue” segundo os autores (33,34).



Figura 5- Aspeto intraoral com perda dos dentes anteriores permanentes, inflamação severa e aumento gengival em doente com síndrome de Papillon-Lefèvre (Caso 5, adaptado de (37), sob licença Creative Commons Attribution 4.0 International License CC BY 4.0).

Algumas descrições documentam ainda sinais periodontais avançados já na dentição decídua, como hemorragia e supuração à sondagem, placa generalizada, bolsas profundas e envolvimento de furca. Por exemplo, em dois irmãos, foram registadas profundidades de sondagem muito elevadas, de mais de 9 mm, associadas a lesões de furca (38).

Portanto, o exame intraoral apresenta elevado valor diagnóstico, mesmo quando as alterações cutâneas são pouco expressivas. Em casos com queratose palmoplantar discreta, a presença de mobilidade em dentes decíduos, bolsas periodontais de pelo menos 4 mm e reabsorção óssea alveolar em torno da dentição temporária foi suficiente para levantar a suspeita clínica. Assim, a ausência de um fenótipo cutâneo expressivo não exclui a possibilidade de SPL quando o padrão periodontal é sugestivo (36).

Em síntese, a suspeita clínica de SPL deve surgir diante da combinação de sinais cutâneos compatíveis e de história clínica ou familiar prévia. A avaliação clínica orienta o diagnóstico inicial, mas deve ser complementada por exames objetivos que permitam avaliar e documentar a extensão da perda óssea da doença (3,28,32).

4.2. Exames complementares de diagnóstico

4.2.1. Avaliação periodontal

Após a suspeita clínica inicial, a avaliação periodontal permite diagnosticar e documentar de forma mais precisa a gravidade e a extensão do envolvimento oral. Nos casos descritos na literatura, esta avaliação baseia-se sobretudo no registo de parâmetros clínicos como a profundidade de sondagem, a hemorragia e a supuração à sondagem, a mobilidade dentária, a perda de inserção clínica e, quando presente, o envolvimento de furca. Estes métodos permitem quantificar o grau de destruição periodontal e demonstrar, de forma objetiva, que se trata de um quadro anómalo para a idade do doente (3,38).

Alguns casos descritos na literatura apresentam uma avaliação periodontal particularmente detalhada, com registo em seis locais por dente e análise de parâmetros como profundidade de sondagem periodontal (PPD), perda de aderência clínica vestibular (PAL-V), hemorragia, supuração marginal e envolvimento de furca. Em dois irmãos avaliados ainda em dentição decídua, observaram-se profundidades de sondagem muito aumentadas, com valores máximos de 13 mm, bem como mobilidade dentária precoce e furcas de classe III em vários dentes (38).

Noutros casos, a documentação periodontal incluiu índices clínicos convencionais, como o Índice de Placa (IP), o Índice Gengival (IG), a profundidade média de sondagem e a perda média de inserção clínica. Nos dois casos descritos, a profundidade média de sondagem situava-se em cerca de 6 a 7 mm e a perda média de inserção clínica ultrapassava 7 mm, associadas a

mobilidade dentária de grau 2 a 3, hemorragia à sondagem e exsudado purulento em grande parte dos locais examinados (39).

Foi também descrito um quadro severo com dentes remanescentes apresentando mobilidade de grau III, bolsas periodontais, inflamação gengival marcada e abscessos dentários e periodontais, enquanto as áreas edêntulas apresentavam uma mucosa com aspeto relativamente preservado (33).

Mesmo em formas menos exuberantes, apesar de o componente cutâneo ser discreto, observavam-se mobilidade dos dentes decíduos, profundidades de sondagem de pelo menos 4 mm e destruição do osso alveolar em torno da dentição temporária (36).

Embora o principal interesse destes parâmetros seja a objetivação inicial do quadro, a literatura mostra que podem, também servir de referência para documentar a sua evolução ao longo do tempo. Neste estudo publicado em 2006, os autores descreveram, na reavaliação aos seis meses, uma redução global das profundidades de sondagem para valores entre 2 e 4 mm, permanecendo apenas um local com 5 mm, após valores iniciais que atingiam 13 mm (38,39).

4.2.2. Exames imagiológicos

Na SPL, os exames imagiológicos complementam a avaliação clínica na documentação da extensão da destruição dento-alveolar. A radiografia panorâmica bem como as radiografias intraorais são os meios mais utilizados para objetivar a perda de suporte ósseo, a distribuição do envolvimento dentário e o estado de desenvolvimento dos dentes não erupcionados (3,38).

A radiografia panorâmica é o exame mais frequentemente descrito, sobretudo pela sua utilidade na avaliação global da perda óssea alveolar. Em vários casos publicados, este exame revelou perda óssea generalizada, por vezes com predomínio horizontal, e um grau de destruição desproporcionado para a idade dos doentes. Foram também descritos dentes com aspeto de “dentes flutuantes”,

associados a perda óssea horizontal e vertical extensa, assim como situações de edentulismo maxilar com reabsorção marcada do rebordo alveolar (33,34,38).



Figura 6- Radiografia panorâmica evidenciando destruição periodontal severa e migração dentária em doente com síndrome de Papillon-Lefèvre (Caso 3, adaptado de (37), sob licença Creative Commons Attribution 4.0 International License CC BY 4.0).

Por outro lado, as radiografias intraorais podem fornecer informações mais detalhadas sobre a distribuição local da destruição periodontal. Num dos casos descritos, observou-se clinicamente mobilidade dos incisivos e de um molar decíduo. Ao mesmo tempo, a avaliação imagiológica mostrou destruição do osso alveolar em torno da dentição temporária residual, sem envolvimento ósseo dos molares permanentes. Este achado permitiu documentar um envolvimento predominante da dentição temporária, sugerindo uma distribuição compatível com a cronologia da doença, em fases em que a dentição permanente pode ainda encontrar-se relativamente preservada (36).

Além disso, a dentição não erupcionada pode manter um desenvolvimento normal, embora nalguns casos apresente posição anômala ou raízes incompletamente formadas. Deste modo, a imagiologia constitui um apoio importante na caracterização do quadro no momento do diagnóstico (3).

4.2.3. Exames laboratoriais e microbiológicos

Para além da avaliação periodontal e imagiológica, podem ainda ser realizados exames laboratoriais, embora o seu contributo diagnóstico seja geralmente mais limitado. Entre os exames descritos na literatura incluem-se análises hematológicas e bioquímicas de base, úteis para a apreciação global do doente e para o enquadramento do quadro clínico. Contudo, os resultados laboratoriais mostram alguma variabilidade entre os casos: nalguns doentes, as análises hematológicas e bioquímicas não revelaram alterações relevantes, enquanto noutros foram observados valores aumentados de leucócitos e da fosfatase alcalina, sugerindo que os exames laboratoriais, isoladamente, não são suficientes para o diagnóstico da síndrome (33,40).

A microbiologia foi explorada como complemento da documentação diagnóstica, sobretudo para caracterizar a flora periodontal associada à destruição dos tecidos de suporte. Em alguns estudos, a avaliação microbiológica baseou-se na recolha de placa subgingival após isolamento e remoção da placa supra gingival, com observação por microscopia de contraste de fase para estimar a proporção de espiroquetas e de bacilos móveis. Também foram realizadas culturas bacterianas a partir de amostras recolhidas das bolsas periodontais e do colutório. Em outros trabalhos, a análise foi realizada por PCR em tempo real em amostras de placa subgingival recolhidas das bolsas mais profundas. Entre os microrganismos identificados, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* surgiu de forma recorrente, tendo sido isolado em elevada proporção em algumas culturas e detetado, noutros casos, em todos os dentes analisados antes do tratamento (38,40).

A literatura também refere explorações imunológicas e da função leucocitária. A avaliação imunológica incluiu a medição dos títulos séricos de IgG contra várias bactérias periodontopatogénicas por micro-ELISA e a realização de *immunoblot* para analisar os antígenos de *A. actinomycetemcomitans*. Em alguns casos, observaram-se títulos séricos elevados de IgG. Noutros casos, a avaliação funcional dos leucócitos revelou resultados dentro dos limites normais, apesar de alterações na contagem granulocitária. Mais recentemente, a análise do microbioma oral por sequenciação de 16S rRNA evidenciou um predomínio de *A. actinomycetemcomitans* no microbioma subgingival de doentes com SPL.

Ainda assim, estes exames têm sobretudo um papel complementar e são descritos com mais frequência em contexto de investigação do que como parte central da confirmação diagnóstica (30,36,40).

4.3. Investigação genética

A investigação genética é particularmente relevante na confirmação do diagnóstico da síndrome de Papillon-Lefèvre. O seu interesse não reside no diagnóstico inicial do quadro, mas na possibilidade de apoiar molecularmente uma suspeita já formulada com base nos achados clínicos e periodontais. Nos estudos analisados, a pesquisa centrou-se no gene CTSC, procurando identificar alterações compatíveis com a síndrome (33,38).

A tendência mais consistente descrita é a identificação de alterações bialélicas do CTSC. Numa série de nove famílias de diferentes origens geográficas, foram identificadas mutações em todas as famílias estudadas, em homozigotia nas famílias consanguíneas e em heterozigotia composta nas não consanguíneas. Noutra série, envolvendo cinco famílias turcas consanguíneas, as alterações identificadas nos doentes eram homozigóticas, enquanto os progenitores eram portadores heterozigóticos. Além disso, a mutação nova descrita nesse estudo não foi encontrada em 110 indivíduos saudáveis da mesma população (10,26).

A investigação genética incluía a análise molecular do CTSC, com extração de ADN a partir de amostras de sangue venoso, saliva ou sangue periférico, seguida de amplificação por PCR e sequenciação das regiões codificantes e zonas flangeantes. Esta abordagem permitiu identificar diretamente a alteração genética em vários casos. Contudo, quando a análise inicial não foi conclusiva, foi por vezes necessário recorrer a abordagens complementares. Foi esse o caso de uma observação em que a sequenciação dos exões 3 a 7 não revelou alterações, mas a ausência de amplificação dos exões 1 e 2 levou à suspeita de uma deleção homozigótica envolvendo a região 5'UTR e os exões 1 e 2 (19,33,38).

4.4. Diagnóstico pré-natal

De forma geral, o diagnóstico pré-natal molecular das doenças monogénicas baseia-se na análise de ADN fetal obtido por biópsia de vilosidades coriônicas no primeiro trimestre ou por amniocentese numa fase mais avançada da gravidez. No caso da síndrome de Papillon-Lefèvre, esta possibilidade pode ser considerada em gestações de risco, quando a alteração familiar no gene CTSC já foi identificada. No entanto, a literatura específica sobre este tema é muito limitada. Um estudo japonês de atividade laboratorial incluiu o gene CTSC entre os testes realizados num contexto que também envolvia diagnóstico pré-natal, o que apoia a viabilidade desta abordagem, embora sem descrever de forma explícita casos de SPL diagnosticados por biópsia de vilosidades coriônicas (6,41,42).

4.5. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial permite distinguir a SPL de outras patologias com manifestações clínicas semelhantes. Entre estas, a síndrome de Haim-Munk é a mais frequentemente descrita. Para além deste, devem também ser consideradas algumas patologias sistémicas com manifestações orais semelhantes e doenças cutâneas associadas a queratodermia palmoplantar.

4.5.1. Síndrome de Haim-Munk

- Doença rara de transmissão autossómica recessiva, associada a alterações do gene CTSC.
- Do ponto de vista genético, a síndrome de Haim-Munk e a SPL não se distinguem por genes distintos: ambas estão associadas ao gene CTSC. A distinção entre as duas síndromes reside sobretudo na expressão clínica do quadro.
- Partilha com a SPL duas manifestações centrais: a queratodermia palmoplantar e a periodontite precoce grave, o que explica a sua importância no diagnóstico diferencial. Bem como na SPL, podem observar-se destruição periodontal precoce, perda prematura da dentição decídua e comprometimento da dentição permanente.

- A síndrome de Haim-Munk distingue-se pela presença de manifestações adicionais que não fazem parte do fenótipo clássico da SPL, nomeadamente onicogribose (espessamento e curvatura acentuada das unhas), aracnodactilia (dedos anormalmente longos e finos), acro-osteólise (reabsorção óssea das falanges distais) e pé plano.
- O diagnóstico diferencial baseia-se sobretudo na identificação das alterações ungueais e esqueléticas associadas (43–45).

4.5.2. Patologias sistémicas com manifestações orais

Hipofosfatasia

- Doença metabólica hereditária rara, causada por alterações no gene ALPL.
- Transmissão autossómica dominante ou recessiva, resultante de uma diminuição da atividade da fosfatase alcalina, com repercussões na mineralização óssea e dentária.
- Partilha com a SPL algumas manifestações orais, nomeadamente a perda precoce de dentes decíduos e o envolvimento periodontal.
- Em crianças, a perda dentária precoce pode constituir uma das manifestações mais precoces da doença.
- Distingue-se da SPL pela associação a alterações da mineralização esquelética, como raquitismo, osteomalácia, atraso de crescimento, fraqueza muscular e fraturas, bem como pela perda precoce dos dentes decíduos com raiz intacta. Não se associa tipicamente a queratodermia palmoplantar.
- Pode ser sugerida por valores de fosfatase alcalina persistentemente baixos para a idade e o sexo, determinados por dosagem sérica. O diagnóstico diferencial é apoiado por imagiologia esquelética e estudo genético do ALPL (46,47).

Neutropenia cíclica

- Doença hematológica rara, caracterizada por episódios recorrentes de neutropenia.
- Associa-se a variantes heterozigóticas do gene ELANE, geralmente com transmissão autossômica dominante.
- Pode partilhar com a SPL algumas manifestações orais, como gengivite, periodontite severa, mobilidade dentária e perda dentária precoce.
- Distingue-se da SPL pela ausência de queratodermia palmoplantar e pela presença de episódios recorrentes de febre, úlceras orais e infeções associadas à neutropenia.
- O diagnóstico diferencial pode ser orientado por diminuição da contagem de neutrófilos no hemograma, complementada por monitorização seriada da contagem absoluta de neutrófilos e por estudo genético do ELANE (3,48,49).

Deficiência de adesão leucocitária tipo I (LAD-I)

- Imunodeficiência hereditária rara, de transmissão autossômica recessiva, associada a mutações no gene ITGB2.
- Resulta de um defeito de adesão e extravasamento de neutrófilos, com neutrofilia sanguínea e suscetibilidade aumentada a infeções recorrentes.
- Partilha com a SPL algumas manifestações orais como gengivite, periodontite severa e perda dentária precoce.
- Distingue-se da SPL pela ausência de queratodermia palmoplantar e pela presença de infeções cutâneo-mucosas recorrentes, atraso na queda do cordão umbilical e leucocitose/neutrofilia persistente.
- O diagnóstico diferencial pode ser orientado por leucocitose com neutrofilia no hemograma, estudo por citometria de fluxo com défice de expressão de CD18/CD11b e estudo genético do ITGB2 (50–52).

Síndrome de Chediak-Higashi

- Imunodeficiência hereditária rara, de transmissão autossômica recessiva, associada a alterações no gene LYST.
- Pode apresentar periodontite severa, mobilidade dentária e perda dentária, associadas à destruição periodontal.
- Partilha com a SPL a gravidade do envolvimento periodontal.
- Distingue-se da SPL pela presença de albinismo oculocutâneo parcial, infecções recorrentes e tendência hemorrágica. Podem também surgir ftofobia, alterações neurológicas, linfadenopatia e hepatosplenomegalia.
- O diagnóstico diferencial é orientado pela presença de grânulos gigantes nos leucócitos no esfregaço de sangue periférico. O estudo genético do LYST pode apoiar o diagnóstico (52–54).

4.5.3. Patologias cutâneas com queratodermia palmoplantar

Queratodermia palmoplantar epidermolítica (Vörner)

- Genodermatose rara, geralmente de transmissão autossômica dominante, associada sobretudo aos genes KRT9 e KRT1.
- Caracteriza-se por queratodermia palmoplantar difusa, simétrica e espessa, geralmente com início precoce.
- Pode também associar-se a hiperidrose, mau odor e, por vezes, bolhas nas extremidades durante a infância.
- Partilha com a SPL a presença de queratodermia palmoplantar
- Distingue-se pela ausência de periodontite precoce grave e de acometimento dentário típico.
- O diagnóstico diferencial pode ser apoiado pela histologia com hiperqueratose epidermolítica, pelo estudo genético dos genes KRT9 e KRT1, bem como observação clínica (55,56).

Mal de Meleda (Meleda disease ou MdM)

- Transmissão autossômica recessiva, associada a alterações no gene SLURP1.
- Caracteriza-se por queratoderma palmoplantar difusa, simétrica, progressiva e transgrediente, com início precoce, geralmente desde a infância.
Pode também associar-se a hiperidrose, mau odor, infecções secundárias, alterações ungueais e, nas formas mais severas, contraturas, pseudoainhum e mutilação progressiva.
- Partilha com a SPL a presença de queratoderma palmoplantar.
- Distingue-se pela ausência de periodontite precoce grave típica, embora possam existir algumas manifestações orais, como palato alto, eritema perioral e queilite angular.
- Diagnóstico diferencial estabelecido com base no padrão clínico da queratoderma e no estudo genético do SLURP1 (55,57).

Síndrome de Howell-Evans

- Modo de transmissão autossômico dominante, associado a alterações no gene RHBDF2.
- Caracteriza-se por queratoderma palmoplantar, habitualmente focal, localizada sobretudo nas zonas de pressão e fricção.
- Partilha com a SPL a presença de queratoderma palmoplantar.
- Difere da SPL por ausência de periodontite precoce grave típica e por associação a leucoplasia oral e a risco elevado de carcinoma do esófago.
- Diagnóstico diferencial por meio da história familiar, da vigilância esofágica e do estudo genético do RHBDF2 (55,58,59).

Doença de Greither

- Genodermatose rara, de transmissão autossômica dominante, associada a alterações no gene KRT1.
- Caracteriza-se por queratodermia palmoplantar difusa, transgrediente e progressiva, com extensão para o dorso das mãos e dos pés, tornozelos, tendão de Aquiles, joelhos e cotovelos.
- Pode também associar-se a hiperidrose.
- Difere da SPL pela ausência de periodontite precoce grave típica e pela predominância de um fenótipo essencialmente cutâneo.
- O diagnóstico diferencial depende da avaliação histológica e da investigação genética do KRT1 (55,60).

Doença	Herança/ Genética	Queratodermi a palmoplantar	Envolvimento oral/ Periodontal	Outras características distintivas	Exames de diagnóstico
SPL (referência)	AR - CTSC	Difusa, espessa, precoce	Periodontite severa precoce, perdas de dentes decíduos e permanentes	-	Clínico, radiográfico, genético
Haim-Munk	AR - CTSC	Difusa, espessa, precoce	Periodontite severa precoce, perdas de dentes decíduos e permanentes	Onicogribose, aracnodactilia, acro-osteólise e pé plano	Clínico, radiográfico, genético
Hipofosfata sia	AD/AR - ALPL	Ausente	Perda precoce de dentes decíduos, envolvimento periodontal	Alterações da mineralização óssea, raquitismo, osteomalácia, fraturas	Fosfatase alcalina sérica, avaliação metabólica, genético
Neutropenia cíclica	AD - ELANE	Ausente	Gengivite, periodontite severa, mobilidade dentária,	Episódios recorrentes de febre, úlceras orais e infecções, neutropenia	Hemograma s seriados, genético

Doença	Herança/ Genética	Queratodermi a palmoplantar	Envolvimento oral/ Periodontal perda dentária precoce	Outras características distintivas	Exames de diagnóstico
LAD-I	AR - ITGB2	Ausente	Periodontite severa, perda dentária precoce	Infeções recorrentes, atraso na queda do cordão umbilical, leucocitose/neutro filia persistente	Hemograma, Citometria de fluxo, genético
Chediak- Higashi	AR - LYST	Ausente	Periodontite severa, mobilidade dentária, perdas precoces	Albinismo parcial, infeções recorrentes, tendência hemorrágica, fotofobia, alterações neurológicas, linfadenopatia e hepatosplenomeg alia	Esfregaço sanguíneo, genético
Vörner	AD - KRT9, KRT1	Difusa, espessa	Ausente ou sem envolvimento relevante	Hiperidrose, bolhas	Clínico, histológico, genético
Mal de Meleda	AR -SLURP1	Difusa, transgrediente, progressiva	Sem periodontite típica	Pseudoainhum, hiperidrose, fissuras, infeções secundárias	Clínico, genético
Howell- Evans	AD - RHBDP2	Focal ou difusa	Ausente	Leucoplasia oral, risco elevado de carcinoma do esófago	História familiar, clínico, genético
Greither	AD - KRT1	Difusa, transgrediente, progressiva	Ausente	Extensão dorsal	Clínico, histológico, genético

Tabela 2- Diagnóstico diferencial da SPL [Tabela elaborada pelo autor com base nas descrições de (43,46,48,50,53,55,57,58,60)].

5. Fisiopatologia

A destruição periodontal observada na SPL não pode ser explicada apenas pela presença de mutações no gene CTSC. Para compreender a sua origem, é também necessário considerar as consequências imunológicas e locais associadas ao déficit de catepsina C e a forma como estas favorecem a persistência microbiana e contribuem para a destruição progressiva dos tecidos de suporte dentário (61,62).

5.1. Alterações imunológicas

No periodonto, os neutrófilos têm um papel fundamental na defesa contra a agressão microbiana. Na SPL, o problema parece estar menos relacionado com a quantidade ou a morfologia destas células e mais com a forma como desempenham determinadas funções antimicrobianas. Assim, mesmo na presença de neutrófilos numericamente preservados, a sua eficácia funcional pode estar comprometida (13,63,64).

A catepsina C desempenha um papel importante na maturação de várias proteases serínicas dos neutrófilos, como a elastase, a catepsina G e a proteinase 3. Estas enzimas participam na resposta contra microrganismos e intervêm na regulação de processos inflamatórios. Quando a catepsina C está deficiente, esta ativação é insuficiente, o que pode reduzir ou abolir a atividade das proteases nos neutrófilos maduros e diminuir a resposta antimicrobiana inata (13,14,64).

Foram também descritos defeitos noutras células imunitárias, nomeadamente uma diminuição da citotoxicidade das células Natural Killer (NK). No entanto, o impacto destas alterações na destruição periodontal parece ser menos claro do que o papel das disfunções dos neutrófilos (65,66).

A redução da atividade das proteases serínicas também pode afetar outros mecanismos de defesa. Um exemplo é a formação das Neutrophil Extracellular Traps ou NETs. Estas estruturas ajudam os neutrófilos a reter e limitar a disseminação de microrganismos. Na SPL, este mecanismo pode ficar

diminuído, o que contribui para um controlo menos eficaz dos microrganismos no periodonto (64–66).

Outro ponto importante diz respeito ao *Human Cationic Antimicrobial Protein* de 18 kDa (*hCAP-18*), o precursor do LL-37. O LL-37 é um péptido antimicrobiano com espectro de ação amplo e efeito imunomodulador, que atua na defesa das mucosas, nomeadamente a mucosa oral. Como a proteinase 3 participa no processamento do hCAP-18, a sua ativação insuficiente pode reduzir a disponibilidade de LL-37 funcional. No periodonto, esta diminuição enfraquece a defesa local e facilita a persistência bacteriana (64,66).

Assim, para além da redução da eficácia antimicrobiana, a resposta inflamatória também pode tornar-se desregulada, com uma maior libertação de mediadores pró-inflamatórios e um aumento da produção de espécies reativas de oxigénio. Este conjunto de alterações cria um ambiente periodontal mais vulnerável à inflamação persistente e à destruição precoce dos tecidos de suporte dentário (38,62,66).

5.2. Mecanismo de destruição periodontal

No periodonto, as alterações da resposta do hospedeiro dificultam o controlo do biofilme subgengival. Quando os microrganismos persistem no sulco gengival e nas bolsas periodontais, a inflamação mantém-se ativa e favorece a progressão da perda de suporte dentário (30,38,62).

Entre os microrganismos descritos na SPL, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* é o mais frequentemente descrito na literatura devido à sua frequência de identificação e à associação entre sua persistência e a evolução da doença periodontal. A sua presença foi observada em vários doentes, tanto na dentição decídua como na dentição permanente. Outros periodontopatógenos, como *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e espécies do género *Prevotella*, também foram identificados em diferentes estudos (30,38,40,62).

A capacidade de *A. actinomycetemcomitans* de persistir em comunidades bacterianas organizadas e a dificuldade do hospedeiro em controlar a infeção local parecem favorecer a manutenção da inflamação. Este efeito pode ser

agravado pela redução da disponibilidade de mecanismos antimicrobianos locais, como o LL-37 funcional, o que compromete ainda mais a defesa inata no periodonto (30).

Além disso, o *A. actinomycetemcomitans* tem fatores de virulência capazes de intensificar a resposta inflamatória. Entre eles, a leucotoxina exerce efeito citotóxico sobre células imunitárias e pode estimular a liberação de mediadores inflamatórios, como a interleucina-1 β . O aumento deste mediador favorece a ativação osteoclástica, contribuindo para a reabsorção do osso alveolar e para a progressão da destruição periodontal (38,67,68).

Clinicamente, este processo manifesta-se por sinais característicos de periodontite, como hemorragia à sondagem, supuração, bolsas periodontais profundas, mobilidade dentária e perda progressiva de inserção. Radiograficamente, pode observar-se reabsorção do osso alveolar, por vezes em idades muito precoces (38,40,68).

A destruição periodontal instala-se pouco tempo após a erupção dentária. Compromete inicialmente a dentição decídua e, pode afetar depois a dentição permanente, de forma recorrente e agressiva (40,67).

Apesar desta evolução típica, alguns estudos mostram que a progressão periodontal pode ser atenuada quando o diagnóstico é precoce e o controlo periodontal é realizado de forma adequada. Num caso clínico de uma criança acompanhada durante 26 meses, a combinação de terapêutica periodontal mecânica e antibioterapia sistémica foi acompanhada de uma melhoria marcada dos parâmetros clínicos. Ao longo do seguimento, os parâmetros clínicos melhoraram, com redução de 54% das bolsas periodontais profundas aos 7 meses e de 67% aos 26 meses, bem como diminuição de 41% do sangramento à sondagem aos 7 meses, até 65% no final do tratamento. O seguimento microbiológico apresentou evolução favorável, com a eliminação de *A. actinomycetemcomitans* após o tratamento. Paralelamente, os dentes que erupcionaram nesse período mantiveram-se estáveis do ponto de vista periodontal. Outros casos sugerem que a evolução da saúde periodontal tende a ser mais favorável quando *A. actinomycetemcomitans* é controlado. Estes

dados reforçam a importância de uma abordagem que prioriza o controle microbiológico para limitar a progressão da doença (38,62,68).

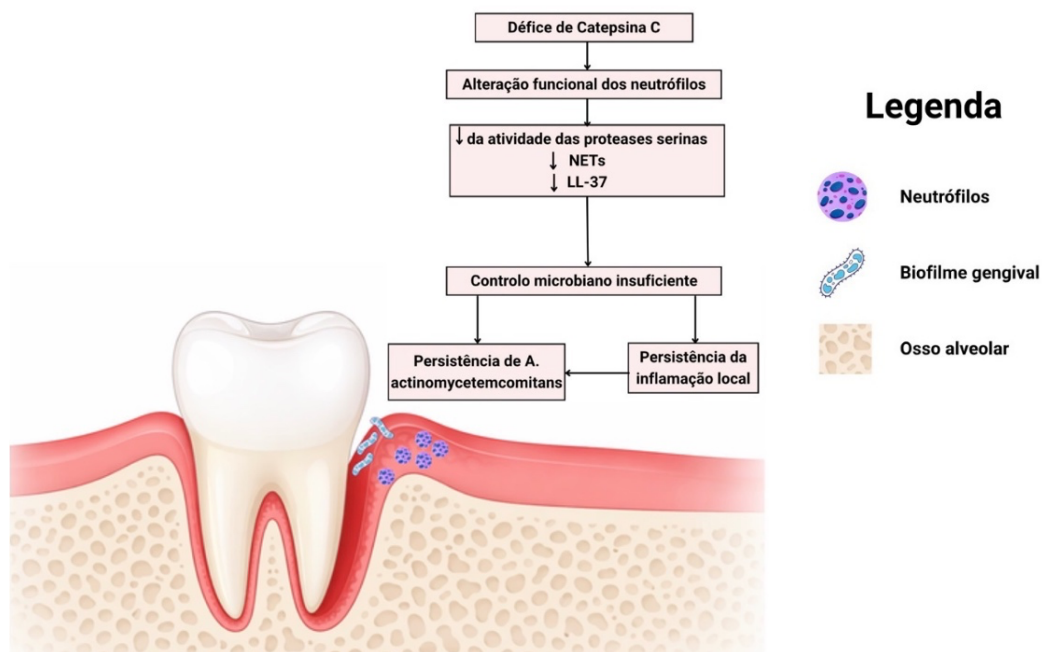


Figura 7- Esquema simplificado dos mecanismos fisiopatológicos da destruição periodontal na SPL [Esquema elaborado pelo autor com base nas descrições de (30,64,66)].

6. Manifestações extraorais da SPL

6.1. Alterações cutâneas

Na SPL, a pele é um dos primeiros elementos a orientar a suspeita clínica. As manifestações cutâneas tendem a surgir muito cedo, por vezes antes de qualquer sinal oral evidente. A hiperqueratose palmo-plantar é a alteração mais característica e corresponde a um espessamento progressivo da pele das palmas e, sobretudo, das plantas. Num conjunto de 47 doentes, o início das alterações dermatológicas foi descrito nos primeiros anos de vida, com aparecimento particularmente precoce durante o primeiro ano (67).

De forma semelhante, numa outra investigação, os sinais cutâneos surgiram antes das manifestações orais, aproximadamente aos 10,5 meses, comparativamente a 5,23 anos para os primeiros sinais orais (7).

Estas lesões apresentam-se clinicamente como áreas de pele espessada, descamativa e com limites bem definidos. A superfície pode ter aspeto rugoso com descamação mais ou menos espessa, e tonalidade eritematosa, amarelada ou castanho-amarelada. Embora as palmas e as plantas estejam habitualmente envolvidas, a componente plantar parece ser mais evidente e intensa do que a palmar (26,67).

A expressão inicial das lesões não é a mesma em todos os doentes. Mesmo dentro da mesma família, podem observar-se graus distintos de envolvimento cutâneo, desde formas discretas até queratodermias marcadas. Assim, a intensidade das lesões dermatológicas deve ser entendida como variável, mesmo em doentes com um contexto genético parecido (16).



Figura 8- Hiperqueratose palmo-plantar bilateral típica da síndrome de Papillon-Lefèvre com eritema, descamação e fissuração. (Adaptado de (69), sob a licença Creative Commons Attribution License CC BY).

Com o tempo, a expressão dermatológica pode evoluir em formas mais extensas e sintomáticas. As lesões podem espessar, ultrapassar as áreas inicialmente afetadas e associar-se ao aparecimento de fissuras, sobretudo nas zonas

plantares sujeitas a maior pressão. Estas fissuras precisam de vigilância porque têm impacto funcional direto no quotidiano do doente. Podem provocar dor, desconforto, dificuldade na marcha e favorecer sobreinfecção local em alguns casos (7,16,70).

Embora a hiperqueratose palmo-plantar constitua a manifestação cutânea mais típica, a distribuição das lesões pode ser mais ampla. Em alguns doentes, atinge outras áreas próximas das mãos e dos pés, como as superfícies dorsais, as regiões sujeitas a atrito ou pressão, incluindo zonas como cotovelos e joelhos, as superfícies extensoras e áreas próximas do tendão de Aquiles. Também podem ser observadas lesões nos segmentos mais proximais dos membros inferiores (7,26,70).

Quando a extensão é maior, as lesões podem apresentar eritema e descamação, o que remete para o aspeto clínico das dermatoses psoriasiformes. Esta apresentação pode dificultar o reconhecimento inicial da síndrome e justificar a comparação com outras queratodermias (67,70).

O envolvimento ungueal é também variável e manifesta-se por alterações da superfície, da resistência ou da forma da unha. Entre os achados descritos encontram-se pitting, fragilidade, estrias horizontais, onicodistrofia, onicogribose, lúnula triangular e pseudoainhum incipiente. Além disso, as unhas refletem a variabilidade cutânea da SPL. A literatura inclui irregularidades da superfície ungueal, fragilidade e deformações da lâmina e aparecimento de quadros de onicodistrofia ou onicogribose. A lúnula triangular ou sinais iniciais de pseudoainhum foram também referidos em casos menos habituais (7,71).



Figura 9- Manifestações cutâneas extra-palmo-plantares e alterações ungueais na síndrome de Papillon-Lefèvre. (Reproduzido de (72), sob a licença Creative Commons Attribution–NonCommercial–NoDerivatives 4.0 International CC BY-NC-ND 4.0).

Nota: Os painéis A e B ilustram lesões psoriasiformes em localizações extra-palmo-plantares, nomeadamente ao nível do joelho e do dorso do pé com extensão para o tornozelo. O painel C mostra envolvimento ungueal e alterações cutâneas no dorso das mãos.

Assim, a apresentação cutânea da SPL pode ser bastante variável. A gravidade das lesões cutâneas não acompanha necessariamente a severidade da doença periodontal, e um fenótipo cutâneo também pode coexistir com a ausência de periodontite na dentição permanente (8,26,67).

6.2. Suscetibilidade a infeções e manifestações sistémicas

6.2.1. Manifestações infecciosas associadas

Infeções cutâneas secundárias

Para além das manifestações cutâneas típicas, a SPL pode associar-se a uma maior suscetibilidade a infeções. Quando descritas, as infeções mais frequentes fora do contexto periodontal correspondem sobretudo a infeções cutâneas piogénicas (caracterizadas por formação de pus) como piodermites, furunculose ou episódios recorrentes de infeção da pele (13,25).

Esta predisposição parece atingir apenas uma parte dos casos. Alguns trabalhos referem que cerca de 15–25% dos doentes apresentam infeções recorrentes para além da periodontite, geralmente de forma cutânea e habitualmente ligeira (13,25).

Em alguns relatos clínicos, estes antecedentes surgem desde a infância e acompanham complicações infecciosas mais profundas (73).

Abscessos piogénicos

Os abscessos hepáticos piogénicos são a complicação visceral mais consistentemente descrita. Correspondem a acumulações de pus no fígado, geralmente associadas a infeções bacterianas. Vários casos pediátricos relatam febre prolongada, dor abdominal ou no hipocôndrio direito, hepatomegalia e confirmação imagiológica de coleções hepáticas (73,74).

O agente microbiológico mais frequentemente identificado foi *Staphylococcus aureus*, embora também tenham sido descritos vários microrganismos como *Escherichia coli* e outros agentes atípicos (73,74).

Alguns relatos sugerem que os abscessos hepáticos na SPL podem ter evolução mais difícil, com melhoria após associação de corticoterapia à antibioterapia (69). Foi também descrito um caso de abscesso hepático complicado por trombose da veia hepática direita e da veia cava inferior, compatível com a síndrome de Budd–Chiari secundária (75).

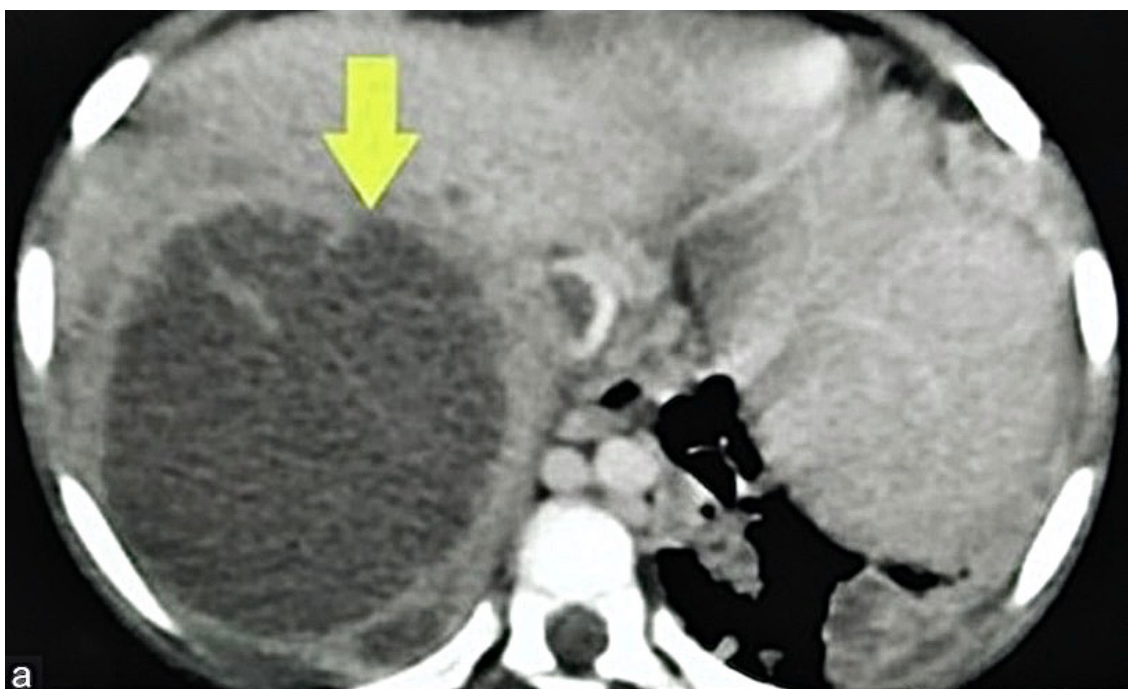


Figura 10- Aspeto imagiológico de abscesso hepático piogénico na SPL em tomografia computadorizada abdominal. (Adaptado de (75), sob a licença Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International CC BY-NC-SA 4.0).

Nota: A seta assinala o abscesso hepático.

Osteomielite

Em casos mais raros, a infeção pode atingir o tecido ósseo e manifestar-se como osteomielite. Num dos casos revistos, foi identificado um abscesso de Brodie ao nível do fémur distal, com isolamento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (72).

Infeções profundas

As infeções profundas incluíram também formas com envolvimento cerebral e abdominal. Um caso pediátrico colocou em evidência múltiplos abscessos cerebrais com isolamento de *S. aureus*, com abordagem neurocirúrgica e antibioterapia prolongada (76).

Noutro caso, foi referida a associação de envolvimento abdominal e cerebral no mesmo doente (13).

6.2.2. Outras manifestações sistémicas raras

Para além das manifestações infecciosas melhor documentadas, algumas séries clínicas recentes têm também chamado a atenção para outras manifestações sistémicas menos frequentes associadas à SPL. Na série latino-americana de 17 doentes, foram descritos casos de sudoreses excessivas em 52,94% dos doentes, separação tardia do cordão umbilical em 23,53% e aracnodactilia em 17,65% (7).

Numa revisão clínica de um caso pediátrico com a SPL, são referidas calcificações intracranianas, nomeadamente ao nível da dura-máter, da foice cerebral, do tentório do cerebelo e do plexo coroide, como achados minor já associados à síndrome (73).

De forma excecional, foi também descrita a associação da SPL à inflamação xantogranulomatosa renal e hepática. A pielonefrite xantogranulomatosa corresponde a uma forma inflamatória crónica rara do rim, caracterizada clinicamente por febre, dor abdominal, perda de peso e anorexia, podendo apresentar aspeto tumoral nos exames de imagem. Histologicamente, a pielonefrite xantogranulomatosa distingue-se pela presença de macrófagos carregados de lípidos. No caso descrito, o rim ressecado apresentava múltiplos abscessos amarelo-esverdeados, com diminuição do parênquima e substituição por infiltrado rico em polimorfonucleares e histiócitos com citoplasma espumoso (77).

No mesmo paciente, foi ainda descrita a presença de hepatite xantogranulomatosa, uma alteração muito raramente reportada. A biópsia

hepática mostrou áreas líticas, focos fibróticos lineares e nódulos amarelados e o estudo histopatológico revelou infiltrado inflamatório com neutrófilos, macrófagos espumosos, fibroblastos e células mononucleares, por vezes associado a necrose e histiócitos epitelioides (77).

6.2.3. Variabilidade clínica entre indivíduos

A expressão infecciosa e sistémica da SPL é claramente heterogénea. Nem todos os doentes desenvolvem infeções recorrentes ou complicações viscerais, e a gravidade da suscetibilidade infecciosa não segue um padrão uniforme (13,25).

Esta variabilidade observa-se tanto entre famílias como entre indivíduos da mesma família. Alguns doentes apresentam apenas o quadro cutâneo-periodontal clássico, enquanto outros desenvolvem infeções cutâneas recorrentes, abscessos hepáticos ou outras infeções profundas, como osteomielite (13,25,72).

Outras formas de apresentações atípicas como casos sem envolvimento periodontal evidente no momento do diagnóstico reforçam a necessidade de considerar a síndrome mesmo perante sintomas menos usuais (72).

6.3. Repercussões funcionais, psicossociais e na qualidade de vida

Quando o envolvimento cutâneo, sobretudo plantar, é mais marcado, a SPL pode repercutir-se diretamente na funcionalidade quotidiana. As fissuras, o espessamento cutâneo e o desconforto associado podem comprometer a marcha e limitar as atividades do dia a dia. Numa série latino-americana de 17 doentes, 64,71% referiram dificuldades na marcha e 70,59% consideraram que a síndrome tinha um impacto negativo na sua qualidade de vida (7).

Para além da limitação funcional, estas manifestações podem também refletir-se no plano psicossocial. Na mesma série, 11,76% dos participantes relataram problemas sociais relacionados com a síndrome (7).

Mais raramente, podem observar-se repercussões no crescimento. A avaliação pediátrica de uma criança de 5 anos na Faculdade de Medicina Dentária da Kırıkkale University revelou estatura no 3.º percentil, e admitiu-se que os problemas associados ao quadro clínico periodontal poderiam ter condicionado a alimentação e, indiretamente, o crescimento (78).

7. Manifestações orofaciais da SPL

7.1. O periodonto

Em conjunto, gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar formam uma unidade de suporte especializada que assegura proteção, inserção, estabilidade e função. A compreensão da sua organização é essencial para interpretar as alterações observadas na SPL. As manifestações orofaciais desta doença correspondem, maioritariamente, à desorganização progressiva da unidade periodontal, com repercussões clínicas e radiográficas significativas (79).

7.1.1. Apresentação geral

O periodonto corresponde ao conjunto de tecidos que circundam e suportam o dente. É composto por quatro componentes principais: a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento radicular e o osso alveolar. Em conjunto, estes tecidos formam o aparelho de inserção e de suporte dentário. A sua principal função é fixar o dente ao osso dos maxilares e manter a integridade da mucosa mastigatória. Assim, o periodonto constitui uma unidade anatómica, biológica e funcional, sujeita a alterações relacionadas com a idade, com a função e com o meio oral (79).

7.1.2. A gengiva e a unidade dentogengival

A gengiva é a porção da mucosa mastigatória que recobre o processo alveolar e circunda a região cervical dos dentes. Divide-se em gengiva livre e gengiva aderida.

A gengiva livre situa-se em torno do dente e delimita a margem gengival. A gengiva aderida é delimitada apicalmente pela junção mucogengival. Ao contrário da mucosa alveolar, que é mais móvel e frouxa, a gengiva aderida tem consistência firme e é fortemente ligada ao osso subjacente e ao cimento por fibras do tecido conjuntivo.

Microscopicamente, a gengiva divide-se em três tipos epiteliais principais: o epitélio oral, o epitélio sulcular e o epitélio juncional. Este último é fundamental para unir a gengiva à superfície dentária. Desta forma, a unidade dentogengival corresponde a uma interface essencial para a proteção dos tecidos periodontais e estabelece a ligação entre o meio oral, o dente e os tecidos moles de suporte (79).

7.1.3. O ligamento periodontal

O ligamento periodontal é um tecido conjuntivo mole, vascularizado e celular, que une o cimento radicular ao osso alveolar. As suas fibras principais organizam-se em grupos bem definidos e permitem a inserção do dente no alvéolo. Além da sua função de suporte, o ligamento periodontal participa na distribuição e absorção das forças mastigatórias e é determinante para a mobilidade fisiológica dentária.

Clinicamente, quando este tecido é destruído, o dente perde estabilidade, ganha mobilidade, pode migrar mais facilmente e apresentar alterações funcionais (79).

7.1.4. O cimento radicular

O cimento é um tecido mineralizado especializado que recobre a superfície radicular. A sua função principal é permitir a inserção das fibras do ligamento periodontal na raiz, ligando o dente aos tecidos de suporte. Ao contrário do osso, o cimento não apresenta vascularização nem inervação, e não sofre remodelação fisiológica. Assim, este tecido participa de forma direta na manutenção da inserção periodontal (79).

7.1.5. O osso alveolar

O osso alveolar corresponde à porção dos maxilares que forma e sustenta os alvéolos dentários. Inclui o osso alveolar propriamente dito, que reveste a parede do alvéolo e corresponde radiograficamente à lâmina dura, e o restante processo alveolar. O osso alveolar, o ligamento periodontal e o cemento constituem, em conjunto, o suporte mineralizado do dente.

É um tecido dinâmico que se remodela continuamente e se adapta às exigências funcionais. Estas características são fundamentais para compreender por que razão a destruição periodontal se traduz por perda progressiva de suporte ósseo (79).

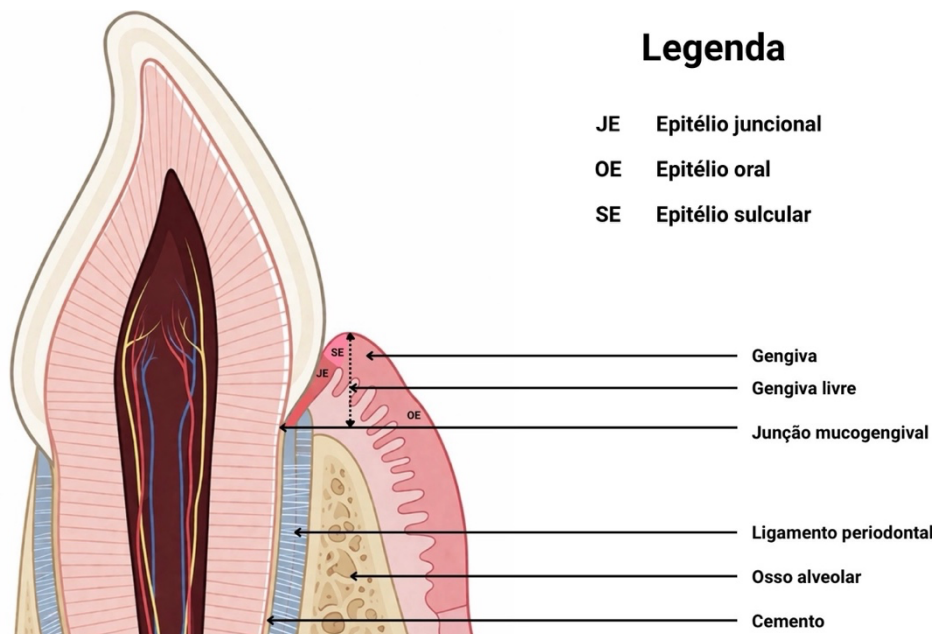


Figura 11- Representação esquemática das principais estruturas anatómicas do periodonto e da unidade dentogengival [Esquema elaborado pelo autor com base na descrição anatômica apresentada no manual de (79)].

7.1.6. Vascularização, drenagem linfática e inervação do periodonto

O periodonto é ricamente vascularizado. A gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar recebem suprimento sanguíneo através de vasos que se anastomosam entre si e formam uma rede integrada. O sistema linfático assegura a drenagem dos tecidos periodontais para os gânglios da cabeça e do pescoço. O periodonto é também ricamente inervado e contém fibras sensitivas

capazes de detetar dor, toque e pressão. No ligamento periodontal, existem mecanorreceptores que asseguram a percepção funcional e a regulação dos movimentos mastigatórios (79).

7.2. Manifestações periodontais clínicas

A principal manifestação orofacial da SPL corresponde a uma periodontite de início muito precoce, geralmente grave, rapidamente destrutiva e recorrente (40,67).

Não se limita a uma inflamação gengival superficial, mas compromete os tecidos de suporte dentário e a estabilidade das peças dentárias, conduzindo frequentemente à sua perda prematura (33,67).

Um dos aspetos clínicos mais característicos da síndrome é a sua evolução em duas fases: afeta primeiro a dentição decídua e volta a manifestar-se depois na dentição permanente (40,67).

Os primeiros sinais clínicos periodontais surgem pouco tempo após a erupção dentária (40).

A instalação dos sinais inflamatórios logo após a erupção dos dentes é um dos aspetos mais característicos da SPL, distinguindo-a das formas periodontais habitualmente observadas no adulto (40,80).

Nessa fase inicial, observa-se habitualmente gengiva eritematosa, edemaciada, dolorosa e friável, com hemorragia fácil, por vezes acompanhada de halitose, supuração ou exsudado purulento (39,40).

Foram também descritos casos de abscessos dentários ou periodontais desde idades muito precoces (33).

Sem controlo, esta inflamação evolui rapidamente para uma destruição periodontal estabelecida (39,68).

Observam-se bolsas periodontais profundas, perda de inserção, recessão gengival e mobilidade dentária que podem evoluir em migração dentária, extrusão e exfoliação espontânea (19,39,68).

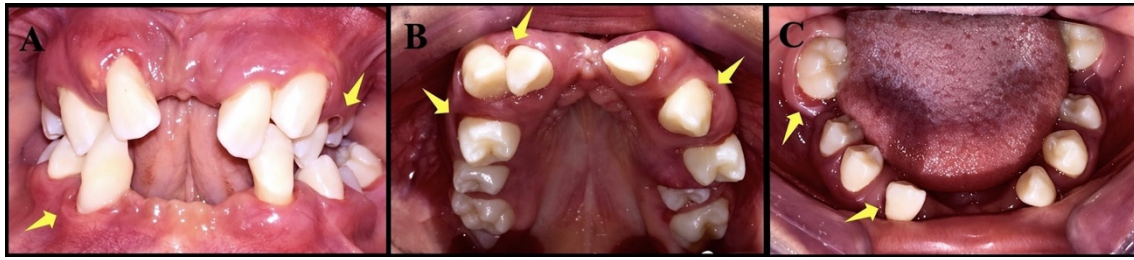


Figura 12- Fotografias intraorais de doente com SPL, evidenciando inflamação gengival severa e hiperplasia gengival. (Adaptado de (81), sob a licença Creative Commons Attribution CC BY).

Nota: As setas amarelas assinalam bolsas periodontais profundas

A mobilidade dentária pode atingir graus elevados e associar-se à perda precoce de dentes (33).

As repercussões clínicas desta destruição são significativas. A mastigação torna-se dolorosa ou difícil, pela inflamação dos tecidos e pela mobilidade dentária progressiva (39,82).

Com a perda precoce de dentes e o colapso do suporte periodontal, podem surgir desorganização das arcadas, colapso maxilar, palato profundo e diminuição da dimensão vertical nas formas evoluídas (19,82).

Nas formas de edentulismo precoce e avançado, pode ainda observar-se um aspeto facial envelhecido associado ao encurtamento do terço inferior da face (80).

Em alguns doentes, a evolução conduz a quadros muito avançados de perda dentária, com permanência de muito poucos dentes residuais (19).

Embora este fenótipo clássico permaneça o mais frequentemente descrito, a expressão clínica da síndrome não é absolutamente uniforme. De forma excecional, foram descritos doentes com diagnóstico genético confirmado de SPL e envolvimento periodontal na primeira infância que mantiveram a dentição permanente sem sinais de doença periodontal (8).

7.3. Evolução cronológica do envolvimento da dentição decídua e permanente

As manifestações orais da SPL seguem habitualmente uma sequência temporal cronológica. De forma geral, as alterações cutâneas surgem primeiro, nos primeiros meses ou anos de vida. O envolvimento periodontal instala-se na infância e a perda de dentes permanentes ocorre mais tarde, na adolescência ou no início da idade adulta (7,67).

Uma série latino-americana reportou uma mediana de aparecimento dos primeiros sinais orais aos 5,23 anos e da perda de pelo menos um dente permanente aos 12,5 anos de idade (7).

Cronologicamente, a erupção dentária pode ser inicialmente normal, mas os primeiros sinais clínicos tendem a surgir pouco tempo depois da erupção dos dentes decíduos (33,40).

Nessa fase, a gengiva é o primeiro tecido visivelmente afetado e apresenta sinais de inflamação, eritema e edema, seguidos rapidamente por destruição periodontal (39,40).

Muitas vezes, é durante a fase da dentição decídua que se observam algumas das formas mais severas de destruição periodontal. A destruição periodontal pode progredir rapidamente, com aumento da mobilidade dentária e perda prematura dos dentes decíduos, podendo culminar na perda ou extração de toda a dentição temporária por volta dos 4–5 anos de idade (34,40). Numa coorte de 47 doentes, a infecção periodontal era significativamente mais grave nos doentes mais jovens, em dentição decídua, do que nos doentes com dentição permanente (67).

Após a exfoliação dos dentes decíduos, pode seguir-se um período de remissão clínica transitória. Nas zonas edêntulas, a gengiva readquire um aspeto clinicamente saudável, o que cria uma impressão de melhoria (33,80). No entanto, esta fase não indica a cura definitiva da destruição periodontal. O processo pode voltar a manifestar-se com a erupção da dentição permanente (80).

Voltam a surgir inflamação gengival, perda de suporte periodontal, mobilidade dentária até à perda de dentes permanentes (19,68,82).

Esta evolução foi observada num seguimento clínico de 17 anos, no qual os tecidos gengivais readquiriram um aspeto saudável após as extrações, antes de nova progressão do atingimento periodontal com o crescimento do doente (82).

Ainda assim, o percurso clássico da doença não parece ser universal. Existem trajetórias melhoradas pela intervenção precoce, com preservação periodontal, bem como casos raros de doentes com SPL geneticamente confirmada que mantiveram a dentição permanente sem envolvimento periodontal significativo (8,61).

7.4. Achados radiográficos característicos

Neste sentido, a SPL é descrita radiograficamente por um conjunto de sinais de destruição dentoalveolar desproporcionada para a idade. A sua expressão típica agrupa perda óssea alveolar extensa, frequentemente generalizada, às vezes com casos de perdas horizontais e verticais no mesmo doente (33,39).

Um dos aspetos radiográficos mais característicos é o de dentes com aparência de “flutuar”, resultando da redução importante do osso de suporte ao redor das raízes (33,80).

Nas formas mais evoluídas e tardias da doença, a radiografia pode evidenciar perda de altura dos rebordos alveolares, contornos alveolares irregulares e adelgaçamento dos processos alveolares (19,82).

Contudo, a imagiologia pode também documentar sinais de estabilização periodontal. Num caso acompanhado durante 16 meses, a avaliação radiográfica foi compatível com estabilização da destruição periodontal, sem perda adicional da altura óssea alveolar, com aumento da altura óssea em várias peças dentárias e reaparecimento da lâmina dura crestal (62).

8. Papel do médico dentista na gestão da síndrome

8.1. Reconhecimento clínico precoce e orientação diagnóstica

A deteção precoce é fundamental para melhorar o prognóstico dos doentes com SPL, pois permite reconhecer mais cedo uma doença cuja progressão periodontal pode comprometer a dentição decídua e permanente. Quando o diagnóstico é feito tardiamente, a destruição periodontal pode já ter afetado uma parte importante da dentição permanente, e as possibilidades de preservação são consideravelmente reduzidas. De facto, depois dos 13 anos de idade, muitos doentes já se encontram numa fase de perda dentária muito avançada. Nestes casos, os terceiros molares podem ser os últimos dentes remanescentes na cavidade oral, devido à sua erupção mais tardia (19).

Neste contexto, a deteção precoce é essencial para permitir a implementação de medidas de controlo e vigilância de modo a preservar tanto quanto possível a dentição, a função e a estética (83).

A literatura indica frequentemente que os casos com melhores resultados de estabilização periodontal foram aqueles em que o reconhecimento rápido permitiu a realização de extrações atempadas dos dentes decíduos afetados, controlo rigoroso de placa bacteriana, consultas regulares de suporte periodontal e antibioterapia adjuvante (2).

Durante as consultas de medicina oral, o médico dentista ocupa uma posição central na suspeita inicial da síndrome (84).

Perante uma criança com periodontite destrutiva precoce, mobilidade dentária exagerada ou perda dentária prematura, o médico dentista deve considerar a possibilidade de uma doença subjacente e adotar uma atitude clínica orientada. Nesta altura, é primordial reconhecer que se trata de um quadro pouco habitual para a idade, verificar se existem alterações cutâneas palmoplantares associadas, procurar antecedentes familiares ou consanguinidade e relacionar o aparecimento das manifestações orais com os sinais extraorais (75,78).

Perante uma suspeita de SPL, o papel do médico dentista consiste em encaminhar rapidamente o doente para uma avaliação especializada em periodontologia, dermatologia, pediatria e genética médica, de forma a confirmar o diagnóstico, estruturar o seguimento e iniciar as medidas terapêuticas mais adequadas (78,83).

8.2. Controle da infecção periodontal e preservação da dentição

Nos doentes com SPL, o controle inicial da infecção periodontal é o principal objetivo terapêutico do tratamento dentário. A destruição dos tecidos de suporte dentário resulta de uma interação entre a infecção bacteriana e uma resposta imunitária local comprometida. A deficiência funcional da catepsina C compromete a ativação de proteases serínicas dos neutrófilos, o que pode reduzir a eficácia da resposta antimicrobiana local (14).

Do ponto de vista microbiológico, o envolvimento de periodontopatógenos no biofilme subgengival como o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* pode limitar a eficácia de uma intervenção exclusivamente mecânica, baseada apenas no controle de placa e no desbridamento (40,61,68).

Por este motivo, o tratamento deve ser orientado para um controle infeccioso global, associando motivação para a higiene oral, controle da placa bacteriana, remoção mecânica do biofilme através do desbridamento supra e subgengival, consultas regulares de suporte periodontal e exodontia dos dentes decíduos irreversivelmente afetados (2,61).

Quando o controle mecânico não é suficiente, pode ser necessário associar uma antibioterapia adjuvante para ajudar na eliminação de periodontopatógenos persistentes. A literatura mostra que as estratégias terapêuticas têm evoluído à medida que se tem melhor compreendido a componente bacteriana da doença. Estudos mais antigos, por exemplo, descrevem a utilização de antibióticos sistêmicos como minociclina, eritromicina e ofloxacina (40).

No estudo de Umeda et al., a antibioterapia foi integrada no tratamento periodontal de duas crianças com SPL, mas os resultados variaram de acordo com o estadió da doença e com a resposta microbiológica ao tratamento. Numa das doentes com 4 anos, o médico dentista realizou a exodontia dos dentes decíduos afetados e foram implementadas medidas de controlo periodontal regular, profilaxia oral e controlo microbiológico. Após a exodontia desses dentes, *A. actinomycetemcomitans* deixou de ser detetado, e os primeiros molares permanentes e incisivos erupcionaram sem sinais de destruição periodontal ativa (40).

Na segunda doente de 7 anos, o envolvimento periodontal era mais avançado na dentição mista. O tratamento consistiu inicialmente em motivação para a higiene oral, destartarização e alisamento radicular, realizados a cada duas semanas, associados à antibioterapia com minociclina por duas semanas. Perante resultados microbiológicos e periodontais insatisfatórios, a cirurgia periodontal foi realizada nos setores com maior perda óssea. A eritromicina foi prescrita por um mês. Mais uma vez, a doença periodontal continuou a progredir. Só após um mês de administração de ofloxacina, os investigadores observaram a eliminação de *A. actinomycetemcomitans*, a melhoria da inflamação gengival, a redução das profundidades de sondagem e a estabilização da perda óssea durante três anos de seguimento (40).

Mais recentemente, a literatura tem valorizado os resultados obtidos com a associação de amoxicilina e metronidazol como antibioterapia sistémica adjuvante. No caso descrito por Eickholz et al., um doente de 7 anos e 9 meses diagnosticado com SPL foi tratado com desbridamento subgengival e administração de 250 mg de amoxicilina três vezes por dia e 250 mg de metronidazol duas vezes por dia durante uma semana. Aos 7 e 26 meses, *A. actinomycetemcomitans* deixou de ser detetado por cultura e por sondas de ADN/ARN em todos os locais avaliados. A situação clínica também melhorou, com redução da hemorragia à sondagem de 75% para 8% aos 26 meses, diminuição dos locais com bolsas patológicas de 73% para 6% e ganhos de inserção até 6,5 mm (68,83).

Nos casos de inflamação localizada ou de mobilidade dentária, a literatura também propõe a aplicação local de gel de doxiciclina a 8,8% como complemento ao tratamento periodontal convencional. Nos doentes com maior risco de reativação inflamatória ou com estabilidade periodontal insuficiente, a utilização de doxiciclina sistémica em baixa dose durante três meses mostrou excelentes resultados de estabilização periodontal (61,83).

Em 2022, Schnabl et al. publicaram uma revisão sistemática de 12 estudos que descreveram o seguimento da doença em nove doentes. Os investigadores definiram o sucesso periodontal como a perda de menos de quatro dentes permanentes por periodontite associada à estabilização da doença periodontal ou à presença de profundidades de sondagem iguais ou inferiores a 5 mm após

pelo menos 24 meses de seguimento. Nos casos com melhor evolução, a antibioterapia baseou-se geralmente na associação amoxicilina-metronidazol e foi reforçada por medidas de higiene oral, utilização de colutório com clorhexidina, acompanhamento clínico regular e remoção dos dentes com prognóstico desfavorável, quando indicada (61).

Referência	Avaliação microbiológica inicial	Antibioterapia	Extração de todos os dentes decíduos	Presença de <i>A. actinomycetemcomitans</i> após a terapêutica
Preus et al. (1987)	Não avaliada	Tetraciclina	Sim	Não avaliada
Ishikawa et al. (1994)	<i>A. actinomycetemcomitans</i> ; <i>P. gingivalis</i> ; <i>P. intermedia</i> ; <i>F. nucleatum</i> ; <i>C. rectus</i> ; <i>E. corrodens</i>	Sem antibioterapia	Sim	Negativo após a extração de todos os dentes decíduos
Ishikawa et al. (1994)	<i>A. actinomycetemcomitans</i> ; <i>P. gingivalis</i> ; <i>P. intermedia</i> ; <i>F. nucleatum</i> ; <i>C. rectus</i> ; <i>E. corrodens</i>	Minociclina; eritromicina; ofloxacina	Não	Positivo após minociclina; positivo após eritromicina; negativo após ofloxacina
Rüdiger et al. (1999); Kressin et al. (1995)	<i>A. actinomycetemcomitans</i> ; <i>P. gingivalis</i>	Amoxicilina e metronidazol	Não	Negativo após 3 anos
Wiebe et al. (2001); French et al. (1995)	<i>P. gingivalis</i> ; <i>T. forsythia</i>	Sem antibioterapia	Sim	Não avaliada
Nickles et al. (2011); Schacher et al. (2006)	<i>A. actinomycetemcomitans</i> ; <i>P. gingivalis</i> ; <i>T. forsythia</i> ; <i>T. denticola</i>	Amoxicilina e metronidazol	Não	Negativo após 1 e 5 anos
Nickles et al. (2013); Lux et al. (2005); Eickholz	<i>A. actinomycetemcomitans</i> ; <i>P. gingivalis</i> ; <i>P. intermedia</i> ; <i>F.</i>	Amoxicilina e metronidazol	Não	Negativo após 7 meses, 2, 3 e 4 anos; positivo após 7 anos; negativo após 8 e 12 anos

Referência	Avaliação microbiológica inicial	Antibioterapia	Extração de todos os dentes decíduos	Presença de <i>A. actinomycetemcomitans</i> após a terapêutica
et al. (2001)	<i>nucleatum</i> ; <i>C. rectus</i> ; <i>E. corrodens</i>			
Nickles et al. (2013)	<i>A. actinomycetemcomitans</i>	Amoxicilina/ácido clavulânico e metronidazol inicialmente e nas recorrências após 3 e 8 anos	Não	Positivo após 3 e 8 anos; negativo após 9 anos
Umlauf et al. (2021)	Não avaliada	Amoxicilina e metronidazol	Não	Não avaliada

Tabela 3- Avaliação dos periodontopatógenos antes e após a antibioterapia e a terapêutica periodontal nos casos de SPL incluídos em 12 estudos (Adaptada de (61), sob a licença Creative Commons Attribution 4.0 International CC BY 4.0).

Nota: A presente tabela foi elaborada a partir dos dados extraídos da revisão sistemática de Schnabl et al. As referências apresentadas nesta tabela correspondem aos estudos incluídos na revisão original e são apresentadas tal como reportadas pelos autores.

8.3. Reabilitação oral dos pacientes com SPL

8.3.1. Gestão do edentulismo precoce e reabilitação protética transitória

Em crianças e adolescentes com SPL, o edentulismo pode comprometer a mastigação, a fonação e a estética facial, além de representar um obstáculo à integração social. Assim, quando a preservação dentária já não é possível, o papel do médico dentista passa também por limitar as consequências funcionais e psicossociais da perda dentária, através de uma reabilitação adaptada à idade e à fase de crescimento do doente (85,86).

Por essa razão, a prótese removível pode ser uma solução transitória que permita à criança manter uma função oral aceitável, uma aparência mais favorável e maior segurança nas atividades diárias. Contudo, a reabilitação

protética nesta fase deve ser entendida como dinâmica, uma vez que a cavidade oral da criança continua a desenvolver-se. Com a erupção dos dentes permanentes, o crescimento dos arcos maxilares e mandibulares e as alterações dos tecidos de suporte, a prótese pode desadaptar-se ao longo do tempo e podem ser necessários ajustes, rebasamentos ou substituições durante o seguimento (33).

Chedid et al. descreveram o seguimento de uma criança de 5 anos que já apresentava perda de vários dentes decíduos, mobilidade severa dos dentes remanescentes e perda óssea generalizada, tanto horizontal quanto vertical. O acompanhamento consistiu, nomeadamente, numa reabilitação oral com próteses removíveis totais bimaxilares, sem zonas de pressão nem interferências oclusais. As impressões das duas arcadas foram realizadas com os dentes remanescentes ainda em boca para preservar as referências oclusais para a confecção das próteses. Em seguida, todos os dentes decíduos restantes foram extraídos e os alvéolos foram irrigados com solução de cloro-hexidina. Foram programadas consultas de controlo uma semana após a colocação das próteses e de três em três meses, para avaliar a necessidade de substituir ou rebasar os aparelhos (33).

No caso apresentado por Melchor-Soto et al., as próteses foram perdendo adaptação durante o crescimento e os rebasamentos foram realizados até deixarem de ser funcionais. Com a ausência de seguimento regular do doente na adolescência, a reabilitação protética inicialmente com próteses removíveis parciais evoluiu para uma reabilitação total em ambas as arcadas (82).

Assim, a reabilitação protética e a ortodontia, quando indicadas, são alternativas úteis para manter a função oral durante a adolescência. As reabilitações definitivas, como as implanto-suportadas, só devem ser consideradas após a maioridade do doente e a estabilização do crescimento ósseo (87).

8.3.2. Implantologia e reabilitação fixa

Quando o edentulismo já é avançado e as próteses removíveis deixam de ser funcionais, a reabilitação implanto-suportada pode ser uma opção válida. Contudo, a implantologia não deve ser considerada uma solução de primeira

intenção, nem aplicada sistematicamente a todos os doentes. A sua indicação exige uma avaliação do controlo periodontal, da quantidade e qualidade óssea, da idade do doente e da estabilidade do crescimento. Embora a evidência disponível sobre este assunto continue limitada a relatos de caso, pequenas séries clínicas e revisões, vários estudos destacam os seus resultados positivos quando a abordagem é realizada em doentes selecionados, com planeamento personalizado e manutenção regular (88,89).

Na revisão sistemática publicada por Moghadam et al., os autores analisaram 11 artigos, incluindo 15 doentes com SPL reabilitados com implantes dentários, num total de 136 implantes colocados. A idade dos doentes e a estabilidade do crescimento foram avaliadas antes da decisão terapêutica, uma vez que os implantes são estruturas anquilosadas e não acompanham o crescimento craniofacial. Por esse motivo, a maioria dos casos incluídos na revisão foi tratada após os 18 anos de idade, quando o crescimento craniofacial estava estabilizado (88).

Os resultados reunidos mostram que a reabilitação com implantes pode ser bem-sucedida, mas também apresenta limitações importantes. Nos 136 implantes avaliados, 20 falharam em três doentes, o que corresponde a uma taxa de falha de 14,70%. A probabilidade de falha foi estimada em 7% para os implantes maxilares e 2% para os mandibulares, sendo a peri-implantite mais frequente nos maxilares. Os autores associaram os casos de peri-implantite e perda de implantes sobretudo a uma higiene oral deficiente e a baixa adesão ao programa de manutenção (88).

A falta de volume ósseo disponível foi uma das principais dificuldades cirúrgicas nestes doentes. Em vários casos, a reabilitação implanto-suportada exigiu procedimentos adicionais como aumento ósseo, elevação do seio maxilar, regeneração óssea guiada ou reposicionamento do nervo alveolar inferior (88).

Ahmadian et al., apresentaram o caso de uma doente de 21 anos com perda dentária extensa, rebordos alveolares severamente reabsorvidos, diminuição da altura do terço inferior da face e preocupações estéticas. Antes da reabilitação definitiva, foram avaliadas diferentes possibilidades terapêuticas, incluindo próteses convencionais, sobredentaduras implanto-suportadas e próteses fixas sobre implantes. Após discussão das limitações, custos, duração e riscos do

tratamento, foi selecionada uma reabilitação fixa bimaxilar implanto-suportada. As próteses totais provisórias foram inicialmente confeccionadas para restabelecer temporariamente a função e a dimensão vertical. Em seguida, foi realizada cirurgia ortognática mandibular para melhorar a relação intermaxilar. Oito implantes foram colocados na mandíbula após reposicionamento do nervo alveolar inferior nas regiões posteriores. Na mesma sessão cirúrgica, foi realizada elevação bilateral do seio maxilar, com enxerto ósseo de origem tibial, para preparar a arcada superior para a colocação dos implantes. Nove meses depois, os oito implantes restantes foram colocados na maxila. Posteriormente, os investigadores confirmaram a osteointegração dos 16 implantes e realizaram uma vestibuloplastia para melhorar as condições dos tecidos peri-implantares. No seguimento de quatro anos, a doente apresentou melhoria da função oral e das atividades psicossociais, sem complicações protéticas relatadas (88,90).

8.4. Educação terapêutica e acompanhamento a longo prazo

O tratamento dos doentes com SPL não se limita à fase inicial de controlo periodontal e de reabilitação oral. Após esta fase, a doença pode continuar a evoluir ao longo das diferentes fases da dentição e exigir reajustes do plano terapêutico. Embora as recomendações da European Federation of Periodontology (EFP) não sejam específicas para a SPL, elas permitem enquadrar a importância de uma fase de suporte periodontal organizada e individualizada para doentes com periodontite em estádios I a III. Esta fase inclui a reavaliação regular da situação periodontal, o reforço das instruções de higiene oral, a motivação do doente para manter os cuidados em casa, a remoção profissional do biofilme e a intervenção localizada em bolsas residuais quando necessário. A frequência das consultas de suporte é definida de acordo com o risco individual, com o estado da estabilidade periodontal, e varia geralmente entre 3 e 12 meses (91).

Nas formas de periodontite associadas à SPL, esta lógica de manutenção é particularmente importante e tem revelado excelentes resultados de estabilização periodontal. A adesão do doente e da família é determinante para

evitar que a falha no acompanhamento ou nos cuidados domiciliários favoreça a recorrência da doença periodontal (2,61).

A literatura reforça também a importância de iniciar a educação terapêutica desde as primeiras consultas, de forma adaptada à idade do doente. Na criança, o acompanhamento envolve os pais ou cuidadores, com reforço da importância da escovagem, do controlo de placa, das consultas regulares e da vigilância dos sinais de inflamação. O objetivo não é apenas transmitir instruções técnicas, mas também ajudar a família a compreender que a SPL exige um seguimento prolongado e a manutenção de cuidados tanto em casa quanto no consultório (2,91).

Em muitos casos, o acompanhamento evolui conforme o estágio dentário e as necessidades reabilitadoras. Durante a dentição decídua e mista, a prioridade recai sobre a vigilância da erupção, o controlo periodontal e a preservação da dentição permanente, sempre que possível. Na adolescência, com a progressão do edentulismo, o plano terapêutico pode ser reajustado e incluir reabilitações com próteses removíveis e tratamento ortodôntico (82,87).

Nos doentes reabilitados com implantes ou próteses implanto-suportadas, o acompanhamento regular é particularmente importante. Estes doentes são descritos na literatura como pacientes de alto risco para complicações peri-implantares, como a peri-implantite, a perda óssea peri-implantar e a perda de implantes. Nas consultas de manutenção, o papel do médico dentista passa por controlar a higiene oral, verificar a adaptação da prótese, avaliar os tecidos peri-implantares e identificar sinais de inflamação, desadaptação ou perda óssea (92).

9. Abordagem multidisciplinar

9.1. Coordenação médico-dentária

A gestão da SPL é um processo complexo que requer uma articulação entre várias áreas médicas. A associação entre as diferentes componentes infecciosas e a origem genética da doença exige uma abordagem coordenada, envolvendo

medicina dentária, dermatologia, pediatria, genética médica e um apoio psicológico ou de saúde mental (78,84).

Devido ao caráter precoce do surgimento das manifestações cutâneas, a dermatologia desempenha papel central no diagnóstico da síndrome. Em alguns casos, as lesões cutâneas podem ser confundidas inicialmente com eczema, psoríase ou outras dermatoses. Neste sentido, a avaliação dermatológica permite confirmar o enquadramento sindrômico e orientar a terapêutica associada (78).

A dermatologia também participa diretamente no tratamento das lesões cutâneas. A literatura descreve o uso de emolientes, queratolíticos, ureia, ácido salicílico, corticosteroides tópicos e, nos casos mais severos ou persistentes, retinoides sistêmicos. Entre os retinoides orais usados no tratamento da queratodermia palmo-plantar, destacam-se a acitretina, o etretinato e a isotretinoína. Vários relatos também sugerem que estes fármacos podem ter um efeito favorável sobre as manifestações periodontais, embora não substituam o tratamento periodontal. Contudo, o seu uso deve ser ponderado e monitorizado, devido aos potenciais efeitos adversos dos retinoides sistêmicos. Em alguns casos, os retinoides podem provocar xerose cutânea e das mucosas, inflamação ou fissuração dos lábios, alterações dos lípidos sanguíneos, toxicidade hepática, alterações musculoesqueléticas em tratamentos prolongados e risco teratogénico, ou seja, risco de malformações fetais em gravidez. A decisão de iniciar estes fármacos tem em conta a idade do doente, a gravidade das lesões, a duração do tratamento e exige uma abordagem clínica e laboratorial regular (17,78,93).

A pediatria e a medicina geral têm igualmente um papel importante, sobretudo porque a SPL se manifesta durante a infância e pode associar-se a complicações sistêmicas. A presença em vários casos de infeções cutâneas, abscessos hepáticos, alterações imunológicas e outras manifestações infecciosas justifica uma vigilância clínica para além da cavidade oral. Neste âmbito, o pediatra ou o médico geral pode reconhecer uma doença genética subjacente em vez de tratar apenas a complicação infecciosa isolada (73,75).

A genética médica é particularmente relevante para confirmar a alteração molecular, compreender o padrão de transmissão e orientar a família. Estando

associada a mutações bialélicas no gene CTSC, a SPL ocorre com maior frequência em famílias consanguíneas. A realização de aconselhamento genético, sobretudo nestas famílias com consanguinidade, antecedentes familiares ou mais do que um caso suspeito permite explicar o risco de recorrência e orientar a avaliação de outros familiares potencialmente em risco (78,93).

O apoio psicológico ou psiquiátrico também faz parte da equipa multidisciplinar. De forma geral, os doentes e cuidadores afetados por doenças raras frequentemente relatam ansiedade, stress e sentimentos depressivos. Este impacto emocional agrava-se pela falta de conhecimento dos profissionais de saúde sobre a doença e pela coordenação insuficiente dos cuidados (94).

No contexto específico da SPL, as dificuldades mastigatórias, as alterações estéticas e a cronicidade da condição podem afetar a autoestima, a integração social e a qualidade de vida do doente. Desde muito cedo, a aparência facial, a fala e a alimentação são diretamente afetadas pela doença, o que implica um apoio psicológico até consultas de psiquiatria infantil quando necessário (84,95).

Assim, a coordenação entre as diferentes áreas médicas e odontológicas contribui para melhorar o diagnóstico da SPL, antecipar complicações e adaptar o tratamento às necessidades reais do doente. Esta abordagem interdisciplinar permite organizar um seguimento mais precoce, mais seguro e mais centrado no impacto global da doença para melhorar o bem-estar dos pacientes e das suas famílias (78,94).

9.2. Perspetivas preventivas e terapêuticas futuras

Atualmente, os resultados descritos na literatura sugerem que o controlo periodontal da SPL é possível, mas continua a depender de um seguimento cuidadoso e regular. Esta abordagem inclui instruções de higiene oral, controlo rigoroso do biofilme, desbridamento supra e subgengival em consultas de suporte periodontal e extração de dentes decíduos ou dentes gravemente afetados, quando indicado. Adicionalmente, a supressão dos periodontopatógenos associados à doença abaixo do limite de deteção foi, em

vários casos, associada à estabilização da periodontite, sobretudo quando a terapêutica mecânica e a antibioterapia sistêmica adjuvante foram aplicadas de forma combinada. No entanto, até à data, não existe uma terapêutica causal ou definitiva da SPL, e as terapêuticas atuais não corrigem a alteração genética subjacente nem eliminam a necessidade de seguimento periodontal prolongado. Neste sentido, as perspetivas futuras de gestão da doença visam avançar para estratégias que permitam melhorar a identificação dos doentes, orientar melhor as famílias e aprofundar a compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos na doença (61).

Entre as evoluções mais realistas, a melhoria do diagnóstico precoce e do rastreio familiar é particularmente importante. Nos doentes afetados, a expressão do gene *CTSC* pode manter-se presente, apesar de a atividade enzimática da catepsina C estar reduzida. Esta perda de função enzimática resulta de variantes mutacionais, frequentemente observadas nos doentes e nos seus familiares. Assim, o reforço das análises genéticas e do rastreio em famílias consanguíneas ou com um ou vários casos identificados pode ajudar a reconhecer indivíduos potencialmente em risco, compreender os padrões de transmissão dentro da família e antecipar o diagnóstico em contextos familiares onde já existe um ou vários casos de SPL, de forma a evitar a progressão para formas periodontais avançadas (96).

A formação dos profissionais de saúde oral também é um dos maiores desafios futuros. A SPL é rara, mas as suas manifestações orais surgem cedo e podem ser identificadas em consulta de medicina dentária pediátrica ou de odontopediatria. Em 2021, estudou-se o conhecimento de estudantes internos e de médicos dentistas generalistas sobre as manifestações orais de doenças sistêmicas em crianças. Em 381 participantes, o nível global de conhecimento e sensibilização encontrava-se abaixo do desejável. Para a SPL, 38,4% dos participantes apresentaram um nível baixo de conhecimento, 40,8% um nível moderado e 20,8% um nível elevado. Além disso, 86,1% dos participantes consideraram necessitar de mais conhecimento nesta área o que sugere a importância de uma melhor sensibilização dos futuros profissionais para doenças raras com repercussões orais precoces, como a SPL (97).

Adicionalmente, alguns estudos recentes apontam pistas moleculares e celulares promissoras que poderão abrir novas possibilidades terapêuticas. Num estudo experimental, foram analisados fibroblastos cutâneos de doentes com SPL. Observaram-se alterações do estado oxidativo, redução do consumo de oxigénio, disfunção autofágica, acumulação de autofagossomas, permeabilização lisossomal, libertação de catepsina B e ativação do inflamassoma NLRP3. Após tratamento com catepsina C recombinante, verificou-se melhoria do crescimento celular, recuperação parcial do fluxo autofágico e redução dos sinais de permeabilização lisossomal. Estes resultados são os primeiros a aproximar a investigação de uma possível terapêutica dirigida ao mecanismo biológico da doença. No entanto, trata-se de dados obtidos em modelos celulares, que ainda não permitem afirmar a existência de uma terapêutica causal aplicável na prática clínica. A sua utilidade principal é demonstrar que a disfunção autofágica e lisossomal pode constituir um alvo de investigação promissor (98).

Outra linha de investigação consistiu na análise da função mitocondrial em doentes com SPL. Os investigadores observaram aumento de marcadores de dano oxidativo, redução dos níveis de CoQ10, diminuição da massa mitocondrial e alterações estruturais das mitocôndrias. A suplementação com CoQ10 em cultura celular melhorou parâmetros de função mitocondrial, reduziu a produção de espécies reativas de oxigénio e favoreceu a proliferação celular. Após 60 dias de tratamento, a aplicação tópica de creme com CoQ10 a 0,1% num dos doentes pareceu ter totalmente removido as lesões cutâneas (99).

Por fim, os biomarcadores também poderão desempenhar um papel importante no diagnóstico e no acompanhamento futuro. Em dez doentes, os autores identificaram múltiplas variantes em *CTSC* e observaram que os produtos de ativação da catepsina C, nomeadamente as cadeias pesada e leve, estavam ausentes em quase todas as amostras urinárias dos doentes, exceto num caso em que se encontravam muito reduzidos. Cada doente apresentou um perfil urinário característico de formas maturadas, intermediárias ou acumuladas da proteína *CTSC*. Os perfis urinários de *CTSC* poderiam estar associados à gravidade da queratodermia palmoplantar. Assim, a catepsina C urinária poderá constituir, no futuro, um biomarcador diagnóstico complementar para o rastreio

bioquímico da SPL, embora sejam necessários estudos adicionais com mais controlos, portadores e avaliação funcional da atividade enzimática (100).

Em conjunto, estas perspetivas mostram que a evolução futura da gestão da SPL passa por uma identificação mais precoce dos doentes e das famílias em risco, uma melhor formação dos profissionais de saúde oral e pelo desenvolvimento de abordagens para atuar diretamente sobre os mecanismos celulares, moleculares e bioquímicos da doença (61,96,98–100).

III. CONCLUSÃO

Este trabalho teve como objetivo aprofundar o conhecimento sobre a síndrome de Papillon-Lefèvre, com particular atenção às suas repercussões na medicina dentária. Ao longo da revisão, foram estudadas as formas de manifestação da doença, a sua identificação clínica e os principais desafios associados ao diagnóstico, ao acompanhamento e à reabilitação oral dos doentes afetados.

A análise da literatura demonstrou que a associação entre alterações cutâneas palmoplantares e destruição periodontal rápida em crianças constitui um sinal de alerta relevante para o médico dentista. O diagnóstico depende da articulação entre a anamnese dirigida, o exame clínico cutâneo e intraoral, a avaliação periodontal, os exames imagiológicos e a confirmação por investigação genética quando indicada. Esta abordagem é essencial para distinguir a síndrome de outras patologias com manifestações semelhantes e evitar atrasos no diagnóstico.

A gestão da condição depende, em grande parte, da participação ativa do médico dentista, desde a suspeita diagnóstica até ao acompanhamento após a reabilitação. A sua intervenção não se limita ao tratamento das consequências orais já estabelecidas, mas também passa por identificar sinais suspeitos, encaminhar os pacientes para avaliação especializada, controlar a infeção periodontal, promover a educação terapêutica e assegurar a manutenção a longo prazo após a reabilitação funcional e estética. Neste contexto, a abordagem é individualizada para cada doente e articulada com outras áreas médicas como a dermatologia, a pediatria, a genética médica e o apoio psicológico.

Apesar dos avanços no conhecimento e na abordagem, a gestão desta síndrome continua a apresentar limitações importantes, uma vez que ainda não existe uma terapêutica causal capaz de corrigir a alteração genética subjacente. Atualmente, o prognóstico depende sobretudo da precocidade do diagnóstico, da adesão ao seguimento e da implementação de estratégias preventivas e terapêuticas adequadas. Assim, os principais desafios futuros consistem em

melhorar a formação dos profissionais de saúde oral, reforçar o rastreio familiar e desenvolver novas abordagens biomoleculares. Estas medidas deverão contribuir para manter os médicos dentistas numa posição central na melhoria do prognóstico funcional, estético e psicossocial dos doentes.

IV. BIBLIOGRAFIA

1. 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(12). doi:10.1136/jmg.36.12.881
2. Haghighi R, Mehran M, Banakar M. Recent developments in the diagnosis, treatment, and management of Papillon-Lefèvre Syndrome. *Evidence-Based Dentistry.* 2024. doi:10.1038/s41432-023-00932-1
3. Sreeramulu B, Shyam NDVN, Ajay P, Suman P. Papillon Lefèvre syndrome: Clinical presentation and management options. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry.* 2015. doi:10.2147/CCIDE.S76080
4. Janjua SA. Papillon-lefèvre syndrome. All about palms, soles and gums: A brief review. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2004.
5. Toomes C, James J, Wood AJ, Wu CL, McCormick D, Lench N, et al. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. *Nat Genet.* 1999;23(4). doi:10.1038/70525
6. Orphanet: Síndrome Papillon-Lefèvre [Internet]. [cited 2026 Feb 23]. Available from: <https://www.orpha.net/pt/disease/detail/678>
7. Alfaro-Sepúlveda D, Salinas PP, Valenzuela F, Gonzalez CG, Burckhardt-Bravo V, Ferrari-Sande D. Self-reported clinical features and treatment effectiveness of Papillon–Lefèvre syndrome patients from five Latin American countries: A cross-sectional online survey study. *Australasian Journal of Dermatology.* 2024;65(4). doi:10.1111/ajd.14219
8. Umlauf J, Schnabl D, Blunder S, Moosbrugger-Martinz V, Kapferer-Seebacher I, Zschocke J, et al. Two patients with Papillon–Lefèvre syndrome without periodontal involvement of the permanent dentition. *Journal of Dermatology.* 2021;48(4). doi:10.1111/1346-8138.15720
9. Gorlin RJ, Sedano H, Anderson VE. The syndrome of palmar-plantar hyperkeratosis and premature periodontal destruction of the teeth. A clinical and genetic analysis of the Papillon-Lefèvre syndrome. *J Pediatr.* 1964;65(6 PART 1):895–908. doi:10.1016/S0022-3476(64)80014-7 PubMed PMID: 14244097.
10. Lefèvre C, Blanchet-Bardon C, Jobard F, Bouadjar B, Stalder JF, Cure S, et al. Novel point mutations, deletions, and polymorphisms in the Cathepsin C gene in nine families from Europe and North Africa with Papillon-Lefèvre syndrome. *Journal of Investigative Dermatology.* 2001;117(6). doi:10.1046/j.0022-202x.2001.01595.x

11. Laass MW, Hennies HC, Preis S, Stevens HP, Jung M, Leigh IM, et al. Localization of a gene for Papillon-Lefevre syndrome to chromosome 11q14-q21 by homozygosity mapping. *Hum Genet.* 1997;101(3). doi:10.1007/s004390050645
12. Hart TC, Bowden DW, Ghaffar KA, Wang W, Cutler CW, Cebeci I, et al. Sublocalization of the Papillon-Lefevre syndrome locus on 11q14-q21. *Am J Med Genet.* 1998;79(2). doi:10.1002/(sici)1096-8628(19980901)79:2<134::aid-ajmg9>3.0.co;2-q
13. Pham CTN, Ivanovich JL, Raptis SZ, Zehnbauser B, Ley TJ. Papillon-Lefèvre Syndrome: Correlating the Molecular, Cellular, and Clinical Consequences of Cathepsin C/Dipeptidyl Peptidase I Deficiency in Humans. *The Journal of Immunology.* 2004;173(12). doi:10.4049/jimmunol.173.12.7277
14. de Haar SF, Jansen DC, Schoenmaker T, De Vree H, Everts V, Beertsen W. Loss-of-function mutations in cathepsin C in two families with Papillon-Lefèvre syndrome are associated with deficiency of serine proteinases in PMNs. *Hum Mutat.* 2004;23(5). doi:10.1002/humu.9243
15. Nagy N, Valyi P, Csoma Z, Sulak A, Tripolszki K, Farkas K, et al. Ctsc and papillon-lefevre syndrome: Detection of recurrent mutations in hungarian patients, a review of published variants and database update. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;2(3). doi:10.1002/mgg3.61
16. Nazzaro V, Blanchet-Bardon C, Mimos C, Revuz J, Puissant A. Papillon-Lefèvre Syndrome Ultrastructural Study and Successful Treatment With Acitretin. *Arch Dermatol.* 1988;124(4). doi:10.1001/archderm.1988.01670040035018
17. Kowe P, Lavanya P, Wankhade V, Singh R. Response of papillon-Lefevre syndrome to acitretin. *Indian Journal of Paediatric Dermatology.* 2021;22(4). doi:10.4103/ijpd.ijpd_156_20
18. Korkmaz B, Caughey GH, Chapple I, Gauthier F, Hirschfeld J, Jenne DE, et al. Therapeutic targeting of cathepsin C: from pathophysiology to treatment. *Pharmacology and Therapeutics.* 2018. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.05.011
19. MACHADO RA, ZELAYA FJMC, MARTELLI-JÚNIOR H, CASARIN RCV, CORRÊA MG, NOCITI F, et al. CLINICAL AND MOLECULAR ANALYSIS IN PAPILLON-LEFÈVRE SYNDROME. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;130(3). doi:10.1016/j.oooo.2020.04.013
20. Pheasant M, Mattick JS. Raising the estimate of functional human sequences. *Genome Research.* 2007. doi:10.1101/gr.6406307
21. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Erratum: Initial sequencing and analysis of the human genome: International Human Genome Sequencing Consortium (Nature (2001) 409 (860-921)). *Nature.* 2001. doi:10.1038/35087627

22. Nakano A, Nakano H, Laforgia S, Pulkkinen L, Uitto J, Nomura K, et al. Papillon-Lefèvre syndrome: Mutations and polymorphisms in the cathepsin C gene. *Journal of Investigative Dermatology*. 2001;116(2). doi:10.1046/j.1523-1747.2001.01244.x
23. Zhang Y, Hart PS, Moretti AJ, Bouwsma OJ, Fisher EM, Dudliceck L, et al. Biochemical and mutational analyses of the cathepsin C gene (CTSC) in three North American families with Papillon-Lefèvre syndrome. *Hum Mutat*. 2002;20(1). doi:10.1002/humu.9040
24. Jouary T, Goizet C, Couprie I, Redonnet-Vernhet I, Levade T, Burgelin I, et al. Detection of an intragenic deletion expands the spectrum of CTSC mutations in Papillon-Lefèvre syndrome. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008;128(2). doi:10.1038/sj.jid.5700987
25. Noack B, Görgens H, Schacher B, Puklo M, Eickholz P, Hoffmann T, et al. Functional Cathepsin C mutations cause different Papillon-Lefèvre syndrome phenotypes. *J Clin Periodontol*. 2008;35(4). doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01201.x
26. Tekin B, Yucelten D, Beleggia F, Sarig O, Sprecher E. Papillon–Lefèvre syndrome: report of six patients and identification of a novel mutation. *Int J Dermatol*. 2016;55(8). doi:10.1111/ijd.13297
27. Abdel-Hamid MS, Abouzaid MR, Mostafa MI, Ahmed NE. Papillon-Lefevre syndrome in twelve Egyptian patients: Five novel CTSC variants and functional characterization of a missense variant and its effect on splicing. *Arch Oral Biol*. 2024;158. doi:10.1016/j.archoralbio.2023.105869
28. Ahmad M, Hassan I, Masood Q. Papillon-Lefevre Syndrome . *Journal of Dermatological Case Reports* (2009). 2009.
29. Shah AF, Tangade P, Agarwal S. Papillon-Lefevre syndrome: Reporting consanguinity as a risk factor. *Saudi Dental Journal*. 2014;26(3). doi:10.1016/j.sdentj.2014.02.004
30. Vályi P, Wirth R, Minárovits J, Strang O, Maróti G, Kovács KL. The oral microbiome of a family including Papillon-Lefèvre-syndrome patients and clinically healthy members. *BMC Oral Health*. 2024;24(1). doi:10.1186/s12903-024-03856-z
31. AlBarrak ZM, Alqarni AS, Chalisserry EP, Anil S. Papillon-Lefèvre syndrome: a series of five cases among siblings. *J Med Case Rep*. 2016;10(1). doi:10.1186/s13256-016-1051-z
32. Adamski Z, Burchardt D, Pawlaczyk-Kamieńska T, Borysewicz-Lewicka M, Wyganowska-Świątkowska M. Diagnosis of Papillon-Lefèvre syndrome: Review of the literature and a case report. *Postepy Dermatologii i Alergologii*. 2020. doi:10.5114/ada.2020.100480
33. Chedid JCA, Salameh M, El-Outa A, Noujeim ZEF. Papillon-Lefèvre syndrome: Diagnosis, dental management, and a case report. *Case Rep Dent*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/4210347

34. Zalan AK, Zubairy KK, Maxood A, Niazi M, Zaman H, Gul A, et al. Papillon Lefevre Syndrome: Diagnosis and Management in Two Affected Siblings – A Case Report. *Journal of the Pakistan Dental Association*. 2020;29(04). doi:10.25301/jpda.294.264
35. GÜNGÖR Ş, YÜKSEL T, SÖNMEZER S, KOCATÜRK GÖNCÜ E. Cases of Papillon-Lefèvre Syndrome with Delayed Diagnosis. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2015;25(1). doi:10.5336/dermato.2014-42363
36. Ikeshima A. Papillon-Lefèvre syndrome: a highly-suspected case. *J Oral Sci*. 2006;48(4). doi:10.2334/josnusd.48.257
37. AlBarrak ZM, Alqarni AS, Chalisserry EP, Anil S. Papillon-Lefèvre syndrome: a series of five cases among siblings. *J Med Case Rep*. 2016 Sep 22;10(1):1–6. doi:10.1186/s13256-016-1051-z
38. Schacher B, Baron F, Ludwig B, Valesky E, Noack B, Eickholz P. Periodontal therapy in siblings with Papillon-Lefèvre syndrome and tinea capitis: A report of two cases. *J Clin Periodontol*. 2006;33(11). doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00992.x
39. Cagli NA, Hakki SS, Dursun R, Toy H, Gokalp A, Ryu OH, et al. Clinical, Genetic, and Biochemical Findings in Two Siblings With Papillon-Lefèvre Syndrome. *J Periodontol*. 2005;76(12). doi:10.1902/jop.2005.76.12.2322
40. Ishikawa I, Umeda M, Laosrisin N. Clinical, Bacteriological, and Immunological Examinations and the Treatment Process of Two Papillon-Lefèvre Syndrome Patients. *J Periodontol*. 1994;65(4). doi:10.1902/jop.1994.65.4.364
41. Adachi K. Expansion of genetic testing in the division of functional genomics, research center for bioscience and technology, Tottori university from 2000 to 2013. *Yonago Acta Med*. 2014;57(1).
42. Prior-De Castro C, Gómez-González C, Rodríguez-López R, MacHer HC. Prenatal genetic diagnosis of monogenic diseases. *Advances in Laboratory Medicine*. 2023. doi:10.1515/almed-2023-0024
43. Hart TC, Soskolne WA, Hart PS, Michalec MD, Zhang Y, Firatli E, et al. Haim-Munk syndrome and Papillon-Lefevre syndrome are allelic mutations in cathepsin C. *J Med Genet*. 2000;37(2). doi:10.1136/jmg.37.2.88
44. Pahwa P, Lamba A, Faraz F, Tandon S. Haim-Munk syndrome. *J Indian Soc Periodontol*. 2010;14(3):201. doi:10.4103/0972-124x.75919
45. Rai R, Thiagarajan S, Mohandas S, Natarajan K, Shanmuga Sekar C, Ramalingam S. Haim Munk syndrome and Papillon Lefevre syndrome - allelic mutations in cathepsin C with variation in phenotype. *Int J Dermatol*. 2010;49(5). doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04300.x
46. Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed

- diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporosis International*. 2024. doi:10.1007/s00198-023-06844-1
47. Kiselnikova L, Vislobokova E, Voinova V. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: A series of clinical cases. *Clin Case Rep*. 2020;8(5). doi:10.1002/ccr3.2769
 48. Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL, Tidwell T. ELANE Mutations in Cyclic and Severe Congenital Neutropenia. *Genetics and Pathophysiology. Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2013. doi:10.1016/j.hoc.2012.10.004
 49. Lao Z, Fu J, Wu Z, Zhu L, Wu S, Lin Y, et al. Case report: Five-year periodontal management of a patient with two novel mutation sites in ELANE-induced cyclic neutropenia. *Front Genet*. 2022;13. doi:10.3389/fgene.2022.972598
 50. Hajishengallis G, Moutsopoulos NM. Etiology of leukocyte adhesion deficiency-associated periodontitis revisited: Not a raging infection but a raging inflammatory response. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014. doi:10.1586/1744666X.2014.929944
 51. Saad MM, Alkady R, Eldash A, El Hawary RE, Meshaal SS, Galal NM, et al. Analysis of Clinical, Immunological and Molecular Features of Leukocyte Adhesion Deficiency Type I in Egyptian Children. *J Clin Immunol*. 2024;44(4). doi:10.1007/s10875-024-01693-x
 52. Mhiri H, Chalbi M, Dridi N, Brahim FO, Chemli MA. Papillon-Lefèvre Syndrome and Vitamin D Deficiency: An Intriguing Clinical Observation. *OBM Genet*. 2025;9(2). doi:10.21926/obm.genet.2502297
 53. de Arruda JAA, Sousa-Neto SS, Abreu LG, Schuch LF, Souza VG, Alves TVL, et al. Oral manifestations of Chediak-Higashi syndrome: A systematic review. *Disease-a-Month*. 2023;69(1). doi:10.1016/j.disamonth.2022.101356
 54. Thumbigere Math V, Rebouças P, Giovani PA, Puppini-Rontani RM, Casarin R, Martins L, et al. Periodontitis in Chédiak-Higashi syndrome: An altered immunoinflammatory response. *JDR Clin Trans Res*. 2018;3(1). doi:10.1177/2380084417724117
 55. Dev T, Mahajan V, Sethuraman G. Hereditary palmoplantar keratoderma: A practical approach to the diagnosis. *Indian Dermatology Online Journal*. 2019. doi:10.4103/idoj.IDOJ_367_18
 56. Li C, Chen P, Sun S, Zeng K, Liang J, Wang Q, et al. Exome sequencing identifies a KRT9 pathogenic variant in a Chinese pedigree with epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(7). doi:10.1002/mgg3.703
 57. Dai Y, Zheng X, Zhang Q, Hu X, Wang P, Yang S. Case Report: Challenges in the Diagnosis of a Case of Mal de Meleda and a

- Therapeutic Attempt of Ixekizumab and Adalimumab. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9. doi:10.3389/fmed.2022.821301
58. Blaydon DC, Etheridge SL, Risk JM, Hennies HC, Gay LJ, Carroll R, et al. RHBDP2 mutations are associated with tylosis, a familial esophageal cancer syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(2). doi:10.1016/j.ajhg.2011.12.008
59. Jenkins LE, Abner S, Schadt C. A survey study with assessment of esophageal screening and genetic counseling in patients with Howel-Evans syndrome. *Dermatology Online Journal*. 2018. doi:10.5070/d3246040686
60. Gray T, White C, Farsi M, Dyer J, Miller R. A novel mutation resulting in keratin 1–linked palmoplantar keratoderma with epidermolytic ichthyosis. *JAAD Case Rep*. 2020;6(10). doi:10.1016/j.jdc.2020.08.016
61. Schnabl D, Thumm FM, Kapferer-Seebacher I, Eickholz P. Subsiding of Periodontitis in the Permanent Dentition in Individuals with Papillon-Lefèvre Syndrome through Specific Periodontal Treatment: A Systematic Review. *Healthcare (Switzerland)*. 2022;10(12). doi:10.3390/healthcare10122505
62. Pacheco JJ, Coelho C, Salazar F, Contreras A, Slots J, Velazco CH. Treatment of Papillon-Lefèvre syndrome periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002 Apr;29(4):370–4. doi:10.1034/j.1600-051X.2002.290414.x PubMed PMID: 11966936.
63. Hewitt C, McCormick D, Linden G, Turk D, Stern I, Wallace I, et al. The Role of Cathepsin C in Papillon-Lefèvre Syndrome, Prepubertal Periodontitis, and Aggressive Periodontitis. *Hum Mutat*. 2004;23(3). doi:10.1002/humu.10314
64. Sørensen OE, Clemmensen SN, Dahl SL, Østergaard O, Heegaard NH, Glenthøj A, et al. A patient with Papillon-Lefèvre syndrome reveals species-dependent requirements for neutrophil defenses. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(10). doi:10.1172/JCI76009
65. Klose FPS, Björnsdóttir H, Rudin AD, Persson T, Khamzeh A, Sundqvist M, et al. A rare CTSC mutation in Papillon-Lefèvre Syndrome results in abolished serine protease activity and reduced NET formation but otherwise normal neutrophil function. *PLoS One*. 2021;16(12 December). doi:10.1371/journal.pone.0261724
66. Roberts H, White P, Dias I, McKaig S, Veeramachaneni R, Thakker N, et al. Characterization of neutrophil function in Papillon-Lefèvre syndrome. *J Leukoc Biol*. 2016;100(2). doi:10.1189/jlb.5a1015-489r
67. Ullbro C, Crossner CG, Nederfors T, Alfadley A, Thestrup-Pedersen K. Dermatologic and oral findings in a cohort of 47 patients with Papillon-Lefèvre syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(3). doi:10.1067/mjd.2003.197

68. Eickholz P, Kugel B, Pohl S, Näher H, Staehle HJ. Combined Mechanical and Antibiotic Periodontal Therapy in a Case of Papillon-Lefèvre Syndrome. *J Periodontol.* 2001;72(4). doi:10.1902/jop.2001.72.4.542
69. Basu S, Tyagi R, Jindal AK, Medha A, Banday AZ, Babbar A, et al. Case report: Corticosteroids as an adjunct treatment for the management of liver abscess in Papillon–Lefèvre syndrome: A report on two cases. *Front Pediatr.* 2022;10. doi:10.3389/fped.2022.953033
70. Hernández Meza SA, Vergara Rodríguez MIV, Rodríguez D, Rodríguez MF, Meza EM. Hiperqueratosis palmoplantar en la infancia temprana: una pista clínica hacia el síndrome de Papillon-Lefèvre. *Piel.* 2025. doi:10.1016/j.piel.2025.05.010
71. Shiraz ZK, Faizullah F, Khan QA, Ullah I, Khan M, Semakieh B, et al. Triangular Lunulae in Papillon–Lefèvre Syndrome: A Case Report. *Clin Case Rep.* 2025;13(4). doi:10.1002/ccr3.70339
72. Mirza A, Basalom B, Almatrafi MH, Bukhari A, Khojah A. Papillon-Lefèvre syndrome presenting with early-onset Psoriasis and Osteomyelitis: A case report. *Clinical Immunology Communications.* 2025;8. doi:10.1016/j.clicom.2025.10.002
73. Almuneef M, Al Khenazian S, Al Ajaji S, Al-Anazi A. Pyogenic liver abscess and Papillon-Lefèvre syndrome: not a rare association. *Pediatrics.* 2003. doi:10.1542/peds.111.1.e85
74. Oğuzkurt P, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Increased risk of pyogenic liver abscess in children with Papillon-Lefèvre syndrome. *J Pediatr Surg.* 1996;31(7). doi:10.1016/S0022-3468(96)90420-0
75. Kumar M, Ray SK, Sinha D, Saha D, Karim R. Underlying Papillon–Lefèvre Syndrome Discovered in a Child with Pyogenic Liver Abscess with Budd–Chiari Syndrome: A Case Report with Review of Literature. *Indian Pediatrics Case Reports.* 2025;5(2). doi:10.4103/ipcares.ipcares_256_24
76. Kanthimathinathan HK, Browne F, Ramirez R, McKaig S, DeBelle G, Martin J, et al. Multiple cerebral abscesses in Papillon-Lefèvre syndrome. *Child's Nervous System.* 2013;29(8). doi:10.1007/s00381-013-2152-2
77. Mansur AT, Göktay F, Demirok N. A case of Papillon-Lefevre syndrome associated with xanthogranulomatous pyelonephritis and hepatitis. *Journal of Dermatology.* 2006;33(1). doi:10.1111/j.1346-8138.2006.00012.x
78. Karadeniz TB, Hato E, Şanlı C, Erkmen Almaz M, Alpcan A. Papillon-Lefèvre syndrome in early childhood: a case report with literature review. *Ankyra Medical Journal.* 2026;5(1). doi:10.51271/ankmj-0061
79. Watts T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 4th edition. *Br Dent J.* 2003;195(12). doi:10.1038/sj.bdj.4810851

80. Haneke E. The Papillon-Lefèvre syndrome: Keratosis palmoplantaris with periodontopathy - Report of a case and review of the cases in the literature. *Human Genetics*. 1979. doi:10.1007/BF00278288
81. Lettieri GM, Santiago LM, Lettieri GC, Borges LG dos A, Marconatto L, de Oliveira LA, et al. Oral Phenotype and Salivary Microbiome of Individuals With Papillon-Lefèvre Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11. doi:10.3389/fcimb.2021.720790
82. Melchor-Soto M, Arriola-Guillén LE, Ruíz-Mora GA, Rodríguez-Cárdenas YA, Melchor-Soto J, Romero-Quintana J, et al. PAPILLON-LEFÈVRE SYNDROME: 17-YEAR DENTAL FOLLOW-UP. CASE REPORT. *Journal of Oral Research*. 2023;12(1). doi:10.17126/joralres.2023.011
83. Ashri NY, AlMoharib HS. A Meticulous Periodontal Treatment Protocol for Papillon-Lefèvre Syndrome. *Annals of Dentistry and Oral Health*. 2020 Dec 30;3(1):1028.
84. Sachdeva S, Kalra N, Kapoor P. Papillon- Lefèvre Syndrome: Report of a case and its management. *J Clin Exp Dent*. 2012;4(1). doi:10.4317/jced.50594
85. Raja Rajeswari K, Almansour R, Alrajhi F, Fahad Binmeqren A, Shayan Albaqami M, Abdullah Albarrak R. Papillon-Lefèvre syndrome in dental pediatric patient: A comprehensive review. *Saudi Dental Journal*. 2024. doi:10.1016/j.sdentj.2024.02.003
86. Ahmed B. Prosthodontic rehabilitation of Papillon Lefevre syndrome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2014;24. doi:10.5005/jspd-2-2-61
87. MARTINS PL, MOREIRA F do CL, CAMPOS C de C, RORIZ VM. Multidisciplinary dental treatment for Papillon-Lefèvre syndrome: case report. *RGO - Revista Gaúcha de Odontologia*. 2020;68. doi:10.1590/1981-86372020000423635
88. Atarbashi-Moghadam F, Atarbashi-Moghadam S, Kazemifard S, Sijanivandi S, Namdari M. Oral rehabilitation of Papillon-Lefèvre syndrome patients by dental implants: A systematic review. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2020. doi:10.5125/jkaoms.2020.46.4.220
89. Kinaia B, Hope K, Zuhaili A, Tulasne J. Full-Mouth Rehabilitation with Calvarium Bone Grafts and Dental Implants for a Papillon-Lefèvre Syndrome Patient: Case Report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(6). doi:10.11607/jomi.6282
90. Ahmadian L, Monzavi A, Arbabi R, Hashemi HM. Full-mouth rehabilitation of an edentulous patient with Papillon-Lefèvre syndrome using dental implants: A clinical report. *Journal of Prosthodontics*. 2011;20(8). doi:10.1111/j.1532-849X.2011.00768.x

91. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020;47(S22). doi:10.1111/jcpe.13290
92. Nickles K, Krebs M, Schacher B, Petsos H, Eickholz P. Long-Term Results after Placing Dental Implants in Patients with Papillon-Lefèvre Syndrome: Results 2.5–20 Years after Implant Insertion. *J Clin Med*. 2022;11(9). doi:10.3390/jcm11092438
93. Siragusa M, Romano C, Batticane N, Batolo D, Schepis C. A new family with Papillon-Lefèvre syndrome: Effectiveness of etretinate treatment. *Cutis*. 2000;65(3).
94. Spencer-Tansley R, Meade N, Ali F, Simpson A, Hunter A. Mental health care for rare disease in the UK – recommendations from a quantitative survey and multi-stakeholder workshop. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1). doi:10.1186/s12913-022-08060-9
95. Aljabr AA. Clinical characteristics of Papillon-Lefèvre syndrome: A KSA perspective. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2025. doi:10.1016/j.jtumed.2025.07.002
96. Romero-Quintana JG, Frías-Castro LO, Arámbula-Meraz E, Aguilar-Medina M, Dueñas-Arias JE, Melchor-Soto JD, et al. Identification of novel mutation in cathepsin C gene causing Papillon-Lefèvre Syndrome in Mexican patients. *BMC Med Genet*. 2013;14(1). doi:10.1186/1471-2350-14-7
97. Almisfer AN, Alabbad HA, Alhudaithy HAA, Alsultan NH, Alobairi OK, Ansari SH. DENTAL STUDENTS AND DENTISTS' AWARENESS IN HANDLING PEDIATRIC PATIENTS HAVING SYSTEMATIC DISEASES IN RIYADH. *Annals of Dental Specialty*. 2021;9(2). doi:10.51847/5asKbDAz77
98. Bullón P, Castejón-Vega B, Román-Malo L, Jiménez-Guerrero MP, Cotán D, Forbes-Hernandez TY, et al. Autophagic dysfunction in patients with Papillon-Lefèvre syndrome is restored by recombinant cathepsin C treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142(4). doi:10.1016/j.jaci.2018.01.018
99. Castejón-Vega B, Battino M, Quiles JL, Bullon B, Cordero MD, Bullón P. Potential role of the mitochondria for the dermatological treatment of papillon-lefèvre. *Antioxidants*. 2021;10(1). doi:10.3390/antiox10010095
100. Sabry S, Abouzaid MR, Mostafa MI, Abdel-Hamid MS, Saad AK, Soliman HN, et al. Abnormal profiles of cathepsin C secreted in urine of Papillon-Lefèvre syndrome patients. *Eur J Med Genet*. 2022;65(10). doi:10.1016/j.ejmg.2022.104605

V. ANEXOS

Anexo I: Comprovativo de autorização para utilização de Figuras.

Figura na Tese	Fonte original	Figura original	Tipo de utilização	Comprovativo
Figura 3	Lefevre et al. (10)	Figura 2	Adaptada e traduzida para português	Autorização Elsevier Copyright Clearance Center, licença n.º6278121113065