

ASOCIACIÓN DE SÍNDROME PAPILLON-LÉFÈVRE CON RABDOMIÓLISIS E HIPOGAMMAGLOBULINEMIA: DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MOLECULAR EN UN PACIENTE LATINOAMERICANO

Papillon-Léfévre syndrome associated with rhabdomyolysis and hypogammaglobulinemia: clinical and molecular diagnosis in a latinamerican patient

Manuela Olaya¹, Laura Torres-Canchala^{2,3}, Brenda Coll-Tello⁴, Daniela Cleves^{1,3}, Paola Pérez^{1,5}, Jaime Patiño^{1,5}, Diego Medina-Valencia^{1,6}, Harry Pachajoa^{2,7,8}

Palabras claves: Papillon-Léfévre, genodermatosis, pediatría, hipogammaglobulinemia, rabdomiólisis.

Keywords: Papillon-Léfévre, genodermatosis, pediatrics, hypogammaglobulinemia, rhabdomyolysis.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(3):119-122

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Papillon-Léfévre (SPL) es una genodermatosis rara con herencia autosómica recesiva, con una prevalencia estimada de 1-4 casos por millón de personas^{1,2}. La incidencia de SPL es mayor en países con altas tasas de endogamia, sin predilección

por género^{3,4}. Actualmente se desconoce la etiología, se ha asociado con enfermedades inmunes y genéticas^{4,5}. El SPL se considera una enfermedad dentro de los Errores Innatos del Sistema Inmune, clasificado actualmente dentro del grupo de los Defectos Congénitos de Número o Función de los Fagocitos.

El SPL se caracteriza por hiperqueratosis palmoplantar, pérdida temprana de dientes primarios y permanentes e infecciones cutáneas piógenas frecuentes asociado a hiperhidrosis, calcificaciones intracraneales y retraso en el desarrollo neurológico⁵⁻⁷. Las manifestaciones clínicas comienzan a los 2 años de vida con pérdida temprana de los dientes temporales, mientras que los dientes permanentes suelen erupcionar con problemas periodontales graves a pesar del tratamiento, con pérdida en la adolescencia⁷. Es una patología poco frecuente, encontrando en la estadística de LASID para diciembre de 2020 solo 2 pacientes reportados. Igualmente se encontraron dos reportes en Latinoamérica 1 en Colombia y otro en Costa Rica, ambos por su compromiso dentario.

Describimos el caso de un paciente de 11 años con diagnóstico genético de SPL asociado a rabdomiólisis e hipogammaglobulinemia.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 11 años, sin antecedentes familiares relevantes, los padres sin antecedentes de con-

1. Servicio de Alergología e Inmunología, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia.

2. Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

3. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

4. Universidad del Valle, Cali, Colombia.

5. Servicio de Infectología Pediátrica, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia.

6. Servicio de Trasplante de Médula Ósea, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia.

7. Servicio de Genética Clínica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

8. Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

Correspondencia: Manuela Olaya. manuela.olaya@fvl.org.co

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 08/09/2021 | Aceptado: 01/12/2021

TABLA I. Determinantes inmunológicos básicos.

Determinante inmunológico	Valor del paciente	Límites normales
IgG (mg/dl)*	933	1042-2134
IgM (mg/dl)*	131	122-364
IgA (mg/dl)*	146	84-436
IgE (ui/ml)	562	0 - 200
IgG contra rubéola (mg/dl)	21.3	>10
IgG contra hepatitis B (mg/dl)	244	>2
CD3 (cél/m3)	1902	700-4200
CD4 (cél /m3)	865	300-2000
CD8 (cél /m3)	949	300-1800
CD19 (cél /m3)	402	200-1600
NK (cél /m3)	336	90-900
Basal sCKP (U/L)	98	32 - 294
Crisis sCKP (U/L)	35240	32 - 294

*Tablas de Inmunoglobulinas Séricas de Referencia en Colombia¹²

sanguinidad, ni de áreas de endogamia. Durante la primera infancia desarrolló múltiples abscesos periodontales, con múltiples extracciones dentales y múltiples lesiones cutáneas localizadas en tronco y extremidades tratadas como molusco contagioso (**Figura 1**). Había presentado múltiples episodios de neumonía severa, que requirieron varias hospitalizaciones, en dos de ellas se aisló *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

A los 10 años consultó por vómitos persistentes, mialgias, astenia, fatiga y adinámica marcada. La creatinina fosfoquinasa sérica fue 35.000 U/l. Se manejó como rabdomiólisis grave. Se descartaron enfermedades metabólicas, autoinmunes y fibrosis quística. Los estudios de inmunidad evidenciaron en repetidas ocasiones hipogammaglobulinemia a expensa de IgG, con respuesta vacunal proteica normal, linfoproliferación a mitógenos de PHA normal, respuesta vacunal polisacárida a neumococo basal baja para la edad y con duplicación del 85% posvacunal, con determinación de **la explosión** respiratoria de los granulocitos normal. Se realizó biopsia de músculo debido a los eventos de rabdomiólisis que resultó normal.

Sospechando un síndrome de hiper IgE, se estudiaron STAT 3 y DOCK 8, que se encontraron sin alteraciones. Se realizó secuenciación y análisis de exoma de paciente y padres (trío) que mostró dos variantes en el gen *CTSC*; *CTSC* (NM_001814.6): c.706delG (p.Asp236ThrfsTer32) heredado de la madre; esta es una variante de cambio de marco, actualmente está clasificada como “patogénica” de acuerdo con *The American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (PVS1, PM2, PP3). La otra variante es *CTSC* (NM_001814.6): c.1201G > A (p.Glu401Lys) heredado del padre, es una variante por sentido erróneo. Se realizó análisis bioinformático de la varian-

te y FATHMM clasificó la variante como “dañina”, *PolyPhen-2*: “posiblemente dañina”, mientras que *Mutation Taster* la clasificó como “causante de enfermedad”. Actualmente se clasifica como de “significado incierto”, de acuerdo con *The American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (PM2, PP2, PP3)” (**Tabla 1**)⁸.

Se consideró que cumplía criterios para SPL dado a los antecedentes dentarios, de piel y la rabdomiólisis frecuente que se desencadenaba por cuadros virales no relevantes y lo evidenciado en estudios genéticos. Se decidió en junta médica multidisciplinaria iniciar manejo con inmunoglobulina humana endovenosa (IGIV). Tras el inicio de la reposición con IGIV ha presentado buena evolución clínica sin alteraciones cutáneas, disminución de infecciones virales y sin episodios de rabdomiólisis.

DISCUSIÓN

El síndrome de Papillon-Léfévre (SPL) es una enfermedad rara con múltiples manifestaciones. Papillon y Léfévre fueron los primeros en describirlo en 1924, Gorlin et al. agregaron la calcificación de la duramadre y la discapacidad intelectual al cuadro clínico, y Almuneef et al. reconocieron el absceso hepático como una complicación frecuente.^{5,9} Describimos el primer caso de SPL asociado con rabdomiólisis e hipogammaglobulinemia.

Esta patología se encuentra en niños en zonas donde se practica la endogamia.^{4,5} La variante patogénica en el gen *CTSC* es heterocigota compuesta, lo cual concuerda con que ambos padres proceden de diferentes regiones del país y no son consanguíneos.

La etiología de SPL es genética. Una variante patogénica en el gen que codifica *CTSC* se ha relacionado con SPL provocando una producción defectuosa de *CTSC*. El locus de esta mutación se ha descrito en el cromosoma 11q14-q21 y tiene una herencia autosómica recesiva. Se expresa en regiones epiteliales como palmas, plantas, rodillas y encía oral, así como en polimorfonucleares (PMN), macrófagos y precursores.⁵ Hasta la fecha se han reportado más de 75 mutaciones en el gen *CTSC*.⁵ En nuestro paciente encontramos dos variantes en el gen *CTSC*; *CTSC* (NM_001814.6): c.706delG (p.Asp236ThrfsTer32) heredado de la madre, y *CTSC* (NM_001814.6): c.1201G > A (p.Glu401Lys) heredado del padre. Una, reportada previamente; y la otra, como una nueva mutación. Aunque esta última variante ha sido clasificada como de significado incierto, pero va acompañada de otra variante patogénica, por lo que ambas variantes en el paciente se consideran causantes de enfermedad.⁸

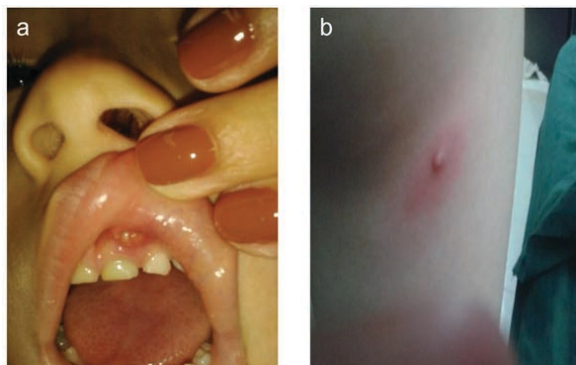


Figura 1. a) Lesión dentaria. b) Lesión en la piel del dorso a los 5 años de edad.

Clinicamente se caracteriza por lesiones dermatológicas, principalmente queratosis palmoplantar.⁵⁻⁷ Otros sitios que pueden verse afectados, las uñas pueden presentar surcos transversales y fisuras.⁵⁻⁷ Estas lesiones suelen aparecer alrededor de los 2 años y empeorar con el frío.⁵⁻⁷ En nuestro paciente no hubo queratosis característica que sugiriera SPL. Presentó lesiones cutáneas sobre el tronco y las extremidades tratadas como molusco y abscesos cutáneos que se desarrollaron alrededor de los 5 años. Estas infecciones piógenas también se han descrito en otros casos de SPL y se han atribuido a una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas.⁵⁻⁷

Otra característica clínica del SPL es la periodontitis,⁷ aparece aproximadamente a los 3 años.⁷ La erupción de los dientes temporales avanza normalmente, en algunos casos puede ocurrir microdoncia o formación incompleta de la raíz, también pueden presentar una inflamación gingival grave después de la destrucción periodontal que conduce a la pérdida de la dentición temporal.⁷ Nuestro paciente igualmente presentó abscesos dentales y requirió de múltiples extracciones dentarias a los 4 años de edad (**Figura 1**).

Hasta la fecha no ha habido asociación entre hipogammaglobulinemia o rabdomiólisis y SPL. La hipogammaglobulinemia no se asocia con susceptibilidad a caries, gingivitis o periodontitis. Por tanto, esto podría ser un hallazgo incidental en este paciente o haber sido simplemente transitorio, pero dado que ha

presentado mejoría clínica y no recaída de sus cuadros de rabdomiólisis, se ha continuado con la reposición de IGIV.

Entre los diagnósticos diferenciales es importante descartar el síndrome de Haim Munk (HMS), una variante alélica de SPL, además de queratodermia palmoplantar y la periodontitis, donde los pacientes suelen presentar aracnodactilia, acroosteólisis y deformidad de las falanges de la mano, las cuales no se han observado en nuestro paciente.¹⁰

Nuestro caso refleja la importancia del estudio genético para un diagnóstico preciso y adecuado de una patología tan poco frecuente. Estos casos muestran como es más costo efectivo el realizar secuenciación por exoma completo y no la secuenciación por paneles de Inmunodeficiencias Primarias, dado que muchos genes aun no son incluidos en estos últimos

El manejo de SPL requiere un enfoque multidisciplinario. Hasta la fecha no existe una guía para el manejo específico de pacientes con SPL y los síntomas se tratan de forma independiente. Las manifestaciones cutáneas se tratan tanto con emolientes como con ácido salicílico y urea.^{4,5,7} Ullbro et al. propusieron un protocolo para la terapia periodontal en pacientes con SPL.⁷ Esto incluye retinoides orales, los cuales deben administrarse antes de la erupción de los dientes permanentes.⁷ También se ha recomendado la extracción temprana de los dientes temporales y el tratamiento con antibióticos para prevenir la pérdida ósea y la bacteriemia y permitir la preservación de dientes permanentes.⁷ En nuestro paciente, desde el inicio de IGIV ha permanecido sin infecciones virales ni rabdomiólisis ni daño dentario, mejorando así su calidad de vida.

CONCLUSIONES

El SPL es una enfermedad rara que puede resultar difícil de diagnosticar por el desconocimiento y la escasa información existente. Aunque el pronóstico de SPL puede mejorar si se diagnostica a una edad temprana, generalmente se necesitan años para poder dar un diagnóstico definitivo, lo que afecta el bienestar psicológico, social y estético del paciente a una edad muy temprana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh AP, Chaitra TR, Singh SP, Kulkarni AU. Initial expression of the Papillon-Lefèvre syndrome in consanguine family. *BMJ Case Rep.* 1–5 (2012) doi:10.1136/bcr-2012-006313.
2. Sreeramulu B, Shyam NDVN, Ajay P, Suman P. Papillon Lefèvre syndrome: Clinical presentation and management options. *Clin Cosmet Investig Dent* 2015;7:75-81 .
3. AIBarrak ZM, Alqarni AS, Chalisserry EP, Anil S. Papillon-Lefèvre syndrome: a series of five cases among siblings. *J Med Case Rep* 2016;10:1-6.
4. Dalgic B, Bukulmez A, Sari S. Eponym: Papillon-Lefevre syndrome. *Eur J Pediatr* 2011;170:689-91.
5. Silva TS, Lacerda PN, Editor D. Papillon-Lefèvre syndrome. *An Bras Dermatol* 2018;93:771-2.
6. Taiwo A, Soyele O. Papillon-Lefèvre syndrome: Clinical presentation and literature review. *J Orofac Sci* 2015;7:54.
7. 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;48:345-51.
8. Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
9. Almuneef M, Khenazian S, Ajaji S, Al-anazi A. Pyogenic Liver Abscess and Papillon-Lefèvre Syndrome: Not a Rare Association 2003;111:85-8.
10. Janjua SA, Iftikhar N, Hussain I, Khachemoune A. Dermatologic, periodontal, and skeletal manifestations of Haim-Munk syndrome in two siblings. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:339-44.