

Kindler Sendromu: Olgu Sunumu

A Case of Kindler Syndrome

Mukaddes Kavala, Sibel Südoğan, Burçe Can, Özlem Albayrak
Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Kindler sendromu herediter epidermolizis bülloza ve konjenital poikiloderma bulgularının bir arada görüldüğü otozomal resesif nadir bir hastalıktır. Hayatın ilk yıllarında görülen akrall büller ve fotosensitiviteyi progresif poikiloderma ve deri atrofisinin izlemesi ile karakterizedir. Kindler sendromu hücre-matriks adezyonunda rol oynayan kindlin-1 proteinindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Burada ailesinde benzer lezyonlar olmayan parmaklarda kontraktür ve büller, jeneralize deri atrofisi, periodontit ve yutma güçlüğü olan 27 yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır. (*Türkderm 2007; 41: 28-30*)

Anahtar Kelimeler: Kindler sendromu, poikiloderma

Summary

Kindler syndrome is a rare, autosomal recessive disorder that combines clinical features of hereditary epidermolysis bullosa and poikiloderma congenitale. It is characterized by acral blistering and photosensitivity early in life, followed by progressive poikiloderma and cutaneous atrophy. Kindler syndrome is caused by mutations in skin protein, named kindlin-1, which plays a role in cell-matrix adhesion. Here we report a 27-year-old man presented with acral blistering, contracture of the fingers, generalized cutaneous atrophy, periodontitis and difficulty in swallowing. None of the other members of the family are affected. (*Türkderm 2007; 41: 28-30*)

Key Words: Kindler syndrome, poikiloderma

Kindler sendromu herediter epidermolizis bülloza ve konjenital poikiloderma klinik bulgularının birlikte görüldüğü nadir bir genodermatozdu. Başlıca bulguları konjenital veya travmaya bağlı akrall büller, fotosensitivite, jeneralize progresif poikiloderma ve belirgin deri atrofisidir. Karakteristik histolojik bulgularından biri olan büller, epidermal bazal membran zonunda oluşan ayrışmaya bağlıdır. Kindler sendromunda büller kaybolduktan sonra tanı konulduğundan, ayrışmanın yeri konusunda farklı görüşler vardır¹⁻³.

Olgu

Yirmiyedi yaşında erkek hasta yüzde kızarıklık, yanma, deride incelme ve renk değişikliği, ellerde su toplayan yaralar, avuç içlerinde ve parmaklarda sertlik şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden çocuklukta daha yoğun olan el ve ayaklarda büller, fotosensitivite, tırnaklarda kırılma, parmak uçlarında incelme,

ağzını açmada zorluk, yutma güçlüğü ve dişlerinde kanama olduğu öğrenildi. Anne ve babası arasında akrabalık olmayan hastanın, birinci derece yakınlarında da benzer şikayetler yoktu.

Dermatolojik muayenede, yüzde, boyun ve kulaklarda telenjektaziler ve eritem, gövdede, ekstremitelerde, el ve ayak sırtlarında daha belirgin atrofi, sırtta hiperhipopigmente maküller, diz ve dirseklerde atrofik skatrisler izlendi (Resim 1,2). Sağ el sırtında 1 cm çapında hemorajik bül, avuç içlerinde hipotenar kaslarda atrofi, parmaklarda skleroz, parmak aralarında perdelenme, tırnaklarda distrofik değişiklikler, plantar bölgede sarı renkli kalluslar ve difüz hiperkeratoz izlendi (Resim 3). Oral mukozada ve alt dudakta erozyonlar, hemorajik jinjivit ve diş kayıpları görüldü (Resim 4).

Laboratuvar tetkiklerinde periferik kan ve rutin biyokimya değerleri normal sınırlarda olup ANA negatif bulundu. Özefagus-mide-duodenum grafisinde patoloji saptanmadı. Üreterosistografide darlık saptandı

Yazışma Adresi: Dr. Mukaddes Kavala, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Kadıköy, İstanbul, Türkiye
E-mail: mkavala2004@yahoo.com **Alındığı tarih:** 14.06.2005 **Kabul tarihi:** 10.05.2006



ancak sistoskopik inceleme üretral mukozanın aşırı frajilitesi nedeniyle tamamlanamadı. Diş hekimliği konsültasyonu sonucu periodontit tanısı konuldu. Sırttan alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde epidermal atrofi, bazal tabakada vakuoler değişiklikler ve yer yer küçük ayrışmalar; üst dermiste ödem, damar ektazileri ve neovaskülarizasyon izlendi (Resim 5). Oral mukozadan alınan biyopside iltihabi infiltrasyon dokusu ile uyumlu görünüm saptandı.

Bu klinik ve histopatolojik bulgulara dayanarak olguya Kindler sendromu tanısı konuldu.

Tartışma

Kindler sendromu büllöz poikiloderma ile karakterize otozomal resesif bir deri hastalığıdır ancak otozomal dominant geçiş de bildirilmiştir³. Erken bulgusu konjenital veya erken bebeklik döneminde oluşan akral büller ve fotosensitivitedir. Yaşla birlikte, travmaya bağlı büller ve fotosensitivitenin derecesi azalırken, genellikle 5 yaş civarında başlayan, güneş gören ve görmeyen yerleri tutan, progresif poikiloderma hayat



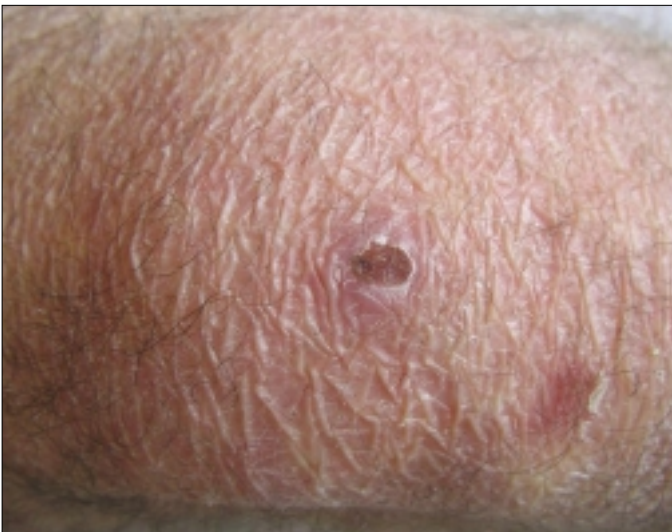
Resim 3. Sklerotik parmaklar arasında perdelenme



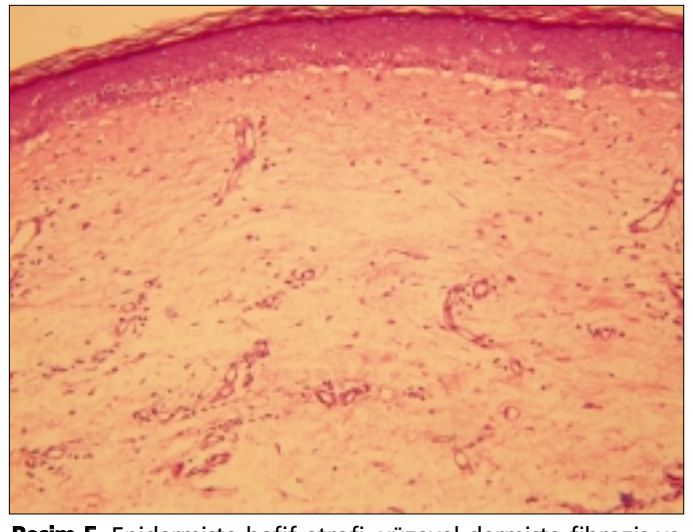
Resim 1. Yüzde, yaygın eritem ve telenjektaziler



Resim 4. Dudakta erozyon, hemorajik jinjivit ve diş bozukluğu



Resim 2. Dirsekte sigara kağıdı görünümünde atrofi ve krut



Resim 5. Epidermiste hafif atrofi, yüzeyel dermiste fibrozis ve kollajen homojenizasyonu, neovaskülarizasyon (Hex100)

boyu devam eder^{1,4}. Güneşe maruz kalmayan yerlerde poikilodermanın görülmesi, sadece ultraviyole hasarının rol oynamadığını göstermektedir⁵. Belirgin klinik bulgulardan olan sigara kağıdı benzeri difüz deri atrofi ileri yaşlarda, sıklıkla el ve ayaklarda görülür. Deri bulguları çoğunlukla kronik inflamasyon sonucu gelişir. Avuç içi ve ayak tabanında hiperkeratoz, parmak aralarında perdelenmeler, özofageal ve üretral stenoz ile ektropion tarzında mukozal tutulumlar, jinjivada fralijite, periodontal hastalıklar, diş kayıpları, tırnak distrofileri, parmaklarda sklerodaktili sendromun diğer bulgularını oluşturur^{3,5,6}.

Elektron mikroskopide en belirgin bulgu lamina lusida içinde, lamina densa ile keratinosit hücre membranı arasında ayrışma ve lamina densa yapısında reduplikasyon, immünfloresan tetkiklerde tip IV ve tip VII kollajene karşı antikorlarla dermoepidermal bileşkede retiküler boyanmış geniş bantlar görülür⁵⁻⁷. Histolojik olarak olguların çoğunda poikilodermada görülen epidermal atrofi, bazal tabakada vakuolizasyon, kapiller dilatasyon ve bazı olgularda görülen dermo-epidermal bileşkede ayrışmalar bizim olgumuzda da izlendi¹⁻³.

Kindler sendromunda, fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar FLJ20116 lokusunda, 48.5 kb ve 677 aminoasit proteinin kodladığı, 77.3 kDa moleküler ağırlığında saptanmış ve KIND1 geni olarak isimlendirilmiştir. KIND1 geni ile kodlanan Kindlin-1 proteininde çeşitli etnik gruplarda 17 fonksiyon kaybettirici mutasyon bulunmuştur^{6,8,9}. Kindlin-1 proteini en yüksek keratinositler, kolon, böbrek ve plasentada eksprese olur. Keratinositler içinde aktin hücre iskeletinin fokal değinmelerle plazma membranına çapalanmasında gereklidir. Fokal kontaktlar ekstrasellüler matriks ve aktin hücre iskeletinin transmembran bağlantılarıdır ve hücre migrasyonunun yönetilmesi, adezyonu, morfojenezi, farklılaşması ve iletişimde kritik rol oynar^{3,6,7}.

Kindler sendromunda yenidoğan döneminde görülen büller nedeniyle distrofik epidermolizis bülloza ile, ileri yaşlarda ise diğer poikilodermalar ile seyreden hastalıklarla ayırıcı tanıya gidilmelidir. Distrofik epidermolizis büllozada lamina densa altında ayrışma ve çapa atan fibrillerde morfolojik bozukluklar görülürken Kindler sendromunda hastalığın patognomik bulguları olan bazal keratinositler arasında ve/veya lamina lusidada çok sayıda ayrışmalar ve lamina densada aşırı reduplikasyon görülür. Bu bulgular Kindler sendromunu distrofik epidermolizis bülloza ve diğer genodermatozlardan ayırmaktadır^{1,3,7}. Kindler sendromu herediter akrokeratotik poikiloderma ile de karışabilir. Kindler sendromunda belirgin fotosensitivite, tırnak distrofi, parmaklarda perdelenme görülür-

ken, otozomal dominant geçiş gösteren ve el sırtında, diz ile dirseklerde keratotik papüllerle seyreden akrokeratotik poikilodermada fotosensitivite nadir olup, mukoza ve tırnak tutulumu görülmez¹⁰. Kindler sendromunda dudakta ve mesane- de gelişen maliniteler bildirilmiştir¹¹. Ancak fotosensitivite ve poikilodermanın nedeni gibi mukokutane malinite riskinin artış nedeni de henüz bilinmemektedir⁶. Tedavisi semptomatik olan sendromda stenozla sonlanan komplikasyonlarda cerrahi girişim gerekebilir¹².

Kindler sendromunda altta yatan defekt, fotosensitivite ve sikatriz oluşumu ile birlikte deride ve oral mukozada inflamasyona neden olduğundan, hastaların ileri yaşlarda oluşabilecek malinite ve stenoz gibi klinik değişiklikler açısından gözlem altında tutulmaları gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Hovnanian A, Blanchet-Bardon C, de Prost Y: Poikiloderma of Theresa Kindler: report of a case with ultrastructural study, and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1989; 6:82-90.
2. Forman AB, Prendiville JS, Esterly NB, Hebert AA et al: Kindler syndrome: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1989;6: 91-101.
3. Patrizi A, Paulizzi P, Neri I, et al: Kindler syndrome: report of a case with ultrastructural study and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1996;13:397-402.
4. Haber RM, Hana WM: Kindler syndrome, clinical and ultrastructural findings. *Arch Dermatol* 1996;132:1487-90.
5. Penagos H, Jaen M, Sandho MT et al: Kindler syndrome in Native- Americans from Panama: report of 26 cases. *Arch Dermatol* 2004;140:939-44.
6. Ashton G.H.S: Kindler syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:116-21.
7. Shimizu H, Sato M, Ban M et al: Immunohistochemical ultrastructural, and molecular features of Kindler syndrome distinguish it from dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1997;133:1111-7.
8. Jobar F, Bouadjar B, Caux F et al: Identification of mutations in a new gene encoding a FERM family protein with a pleckstrin homology domain in Kindler syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12:925-35.
9. Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG et al: Loss of kindlin-1, a human homolog of the Caenorhab abditis elegans actin-extracellular-matrix linker protein VNC-II2, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet* 2003;73:174-87.
10. Weary PE, Manley WF, Graham GF: Hereditary akrokeratotik poikiloderma. *Arch Dermatol* 1971;103:409-22.
11. Alper JC, Baden HP, Goldsmith LA: Kindler's syndrome. *Arch Dermatol* 1978;114:457-9.
12. Aboud KA, Hawsawi KA, Aboud DA, Githami AA: Kindler syndrome in a Saudi kindred. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:673-6.

