

Geç Tanı Almış Kindler Sendromu Olgusu

A Case of Delayed Diagnosis of Kindler Syndrome

Ali Murat Ceyhan, Gonca Meriç

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Kindler sendromu (KS) bebeklik ve erken çocukluk döneminde ortaya çıkan travmatik akral bülleler, ilerleyici poikiloderma, deri atrofisi ve artmış fotosensitivite ile karakterize otozomal resesif kalıtım gösteren bir deri hastalığıdır. Bu sendrom kalıtsal epidermolizis bülloza ve konjenital poikilodermanın klinik bulgularının birlikte görüldüğü nadir bir genodermatozdur. KS'li hastalar genellikle hayatın ilk yıllarında başlangıç deri bulgusu olan travmatik akral bülleler nedeni başvurmaktadırlar. Bu dönemde distrofik epidermolizis bülloza ile ayırıcı tanısının yapılması oldukça zordur. FERMT1 geni tarafından kodlanan ve hücre matriks adezyonunda önemli rol oynayan yeni tanımlanmış fermitin familye homologue 1 proteinindeki fonksiyon kaybı mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. İlk defa Kindler'in tanımladığı 1954 yılından günümüze değin 100'ün üstünde olgu bildirilmiştir. Bu makalede 15 yıldır ilerleyici disfaji hikayesi olan ve eşlik eden bulgular ile birlikte ilk defa 32 yaşında KS tanısı alan kadın hastayı sunuyoruz. (Türkderm 2012; 46: 156-9)

Anahtar Kelimeler: Kindler sendromu, gecikmiş tanı

Summary

Kindler syndrome (KS) is an autosomal recessive skin disorder characterized by traumatic acral blister formation in infancy and early childhood, progressive poikiloderma, cutaneous atrophy and increased photosensitivity. This rare genodermatosis represents combination of clinic features of hereditary epidermolysis bullosa and poikiloderma congenitale. Patients usually present with initial skin manifestations, i.e. traumatic acral bullous lesions, during the first year of life. In this period, it is difficult to make a differential diagnosis with dystrophic epidermolysis bullosa. KS is caused by loss-of-function mutations in a newly recognized protein, fermitin family homologue 1, encoded by the gene FERMT1, that plays crucial role in cell-matrix adhesion. To date, more than 100 cases have been described since the original report by Kindler in 1954. In this report, we described a female patient with 15-year history of progressive dysphagia who was first diagnosed as KS with associated cutaneous findings at the age of 32 years. (Türkderm 2012; 46: 156-9)

Key Words: Kindler syndrome, delayed diagnosis

Giriş

Kindler sendromu (KS) ilk olarak 1954 yılında Alman pediatrist Theresa Kindler tarafından ekstremitelerde konjenital travmatik bülöz lezyonları, gövde yerleşimli alacalı pigmentasyonu ve fotosensitivitesi olan 14 yaşındaki kız çocuğunda tanımlanmıştır. O yıllarda Kindler, bu tablonun konjenital

genodermatozlardan distrofik epidermolizis bülloza ve konjenital poikilodermanın nadir bir birlikteliği olabileceği hipotezini ortaya atmıştır¹. Bu tarihten 17 yıl sonra Weary ve ark. bebeklik döneminde ortaya çıkan akral bülleler, yaygın ekzematöz dermatit, akral keratoz ve ilerleyici poikiloderması olan benzer bir çocuk olgu bildirmiş ve otozomal dominant kalıtım gösteren bu tabloyu kalıtsal akrokeratotik poikiloderma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ali Murat Ceyhan, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
Tel.: +90 246 211 93 15 E-posta: amuratceyhan@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 19.01.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.03.2011

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

olarak tanımlanmıştır². Kindler'in tanımladığı olgu ile benzer klinik özellikler göstermesinden dolayı takip eden yıllarda bu tablo Weary-Kindler sendromu olarak adlandırılmıştır³. Ancak sonraki yıllarda bildirilen olguların klinik özellikleri, genetik analizleri ve aile soyağaçları dikkate alındığında, KS'nin Weary'nin bildirdiği olgudan farklı olarak otozomal resesif kalıtım gösteren ayrı bir genetik deri hastalığı olduğu ortaya konmuştur⁴⁻⁹. Oldukça nadir görülen KS ile ilgili olarak günümüze kadar 100'den fazla olgu tanımlanmıştır^{5,10}.

Olgu

Gastroenteroloji polikliniğinde yutma güçlüğü nedeni ile takip edilen 32 yaşındaki kadın hasta avuç içi ve el parmaklarında daha belirgin olmak üzere tüm vücut derisinde sertlik ve kahverengi benekli renk değişikliği yakınması nedeni ile değerlendirildi. Öyküsünden ilk olarak dört aylık iken el ve ayaklarda su dolu kabarcıkların olduğu ve bu yakınmalarının zamanla azalarak 12-13 yaşlarına kadar devam ettiği öğrenildi. Çocukluk döneminden itibaren özellikle yüz, boyun ve kollarda giderek artan benekli koyu renk değişikliği tarifleyen hasta, zamanla derisinin incelendiğini ve avuç içi, ayak tabanı ve parmaklarda sertleşme olduğunu ifade etti. Ayrıca hasta ışığa karşı duyarlılık ile birlikte yaz aylarında bu lekelerin belirgin olarak arttığını da belirtti. Anne ve babası arasında akrabalık ilişkisi olmayan hastanın diğer kardeşlerinde ve ailesinde benzer hastalık öyküsü yok idi. Özgeçmiş sorgulamasında yutma güçlüğü yakınmasının yaklaşık olarak 15 yıldır olduğu ve son zamanlarda bu şikayetin belirgin olarak arttığı ve son 10 yıl içerisinde özefajial web (darlık) tanısı ile 3 kez endoskopik dilatasyon uygulandığı belirtildi.

Dermatolojik muayenede yüz, boyun ve ekstremitelerde daha belirgin olan hipo ve hiperpigmente maküllerin oluşturduğu retiküler diskromik poikiloderma (Resim 1), gövde, ekstremiteler ve el-ayak dorsal yüzlerinde atrofi, el parmakları arasında proksimal perdelene, el-ayak başparmak tırnaklarında subungal hiperkeratoz ve sarı renk değişikliği, diffüz palmoplantar keratoderma ve fleksiyon kontraktürü saptandı (Resim 2). Oral mukozada gingivalarda hiperemi, sağ üst kesici diş komşuluğunda kanama alanları ve sol alt göz kapağında ektropiyon mevcuttu. Serum demir düşüklüğü (41 µg/ dl, normal aralık: 70-180 µg/ dl) ve demir bağlama kapasitesindeki yükseklik (368 µg/ dl, normal aralık: 155-300 µg/ dl) dışında hemogram, kan biyokimyası ve tam idrar tetkikini içeren rutin laboratuvar değerleri ve otoimmün paneli normal sınırlarda idi.

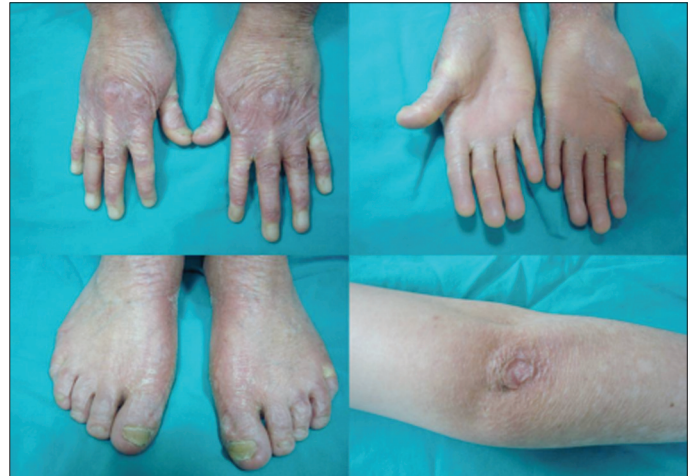


Resim 1. Yüz boyun ve kollardaki poikilodermik görüntü

Abdominopelvik ultrasonografik inceleme ve akciğer grafisi olağan olarak değerlendirildi. Endoskopik incelemede üst özefagusda darlık saptandı ve buji dilatasyonla genişletildi. Sistoskopi ve üreterosistografide anormal bulguya rastlanmadı. Diş hekimi konsültasyonu sonucunda hastada periodontit tespit edildi. Histopatolojik inceleme için deri biyopsi alınmasını reddeden hastaya klinik bulgular eşliğinde Kindler sendromu tanısı konuldu.

Tartışma

KS travmaya yatkın akrak bölgelerde yerleşim gösteren büller, ilerleyici poikiloderma, yaygın deri atofisi ve fotosensitivite ile karakterize nadir görülen genetik deri hastalığıdır. Hastalığın ilk bulgusu olan büllöz lezyonlar genellikle doğumda veya doğumdan hemen sonra görülmekte ve sıklıkla el ve ayak gibi travmaya maruz kalan akrak bölgelerde ortaya çıkmaktadır^{4,5}. Yaşla birlikte gerileme eğilimi gösteren bu lezyonlar çoğu zaman geç çocukluk döneminde kaybolmaktadır. Poikiloderma 5-6 yaşlarından itibaren görülmeye başlamakta ve ilerleyici bir seyir göstererek geç çocukluk döneminde özellikle yüz ve boyun bölgesi gibi güneşe maruz kalınan alanlarda belirgin olarak dikkati çekmektedir. Sigara kağıdı görünümündeki diffüz deri atrofisi tüm vücudu etkileyebilse de özellikle el-ayak dorsal yüzeyleri ve karın bölgesinde belirgin olarak izlenmektedir. Fotosensitivite çocukluk döneminde daha şiddetli seyretmekte ve hafif şiddette güneş maruziyeti sonrasında dahi güneş yanığı ve büll oluşumuna neden olabilmektedir. İlerleyen yaşlarda fotosensitivite de azalma eğilimi göstermektedir^{6,7}. Palmoplantar keratoderma, el ve ayak parmaklarında yapışiklık ve perdelene, sklerodaktili, psödöainhum, tırnaklarda distrofik değişiklikler, hipohidrozis KS'ye eşlik edebilen diğer bulgulardır. Ayrıca erken başlangıç gösteren destrüktif periodontit, deskumatif gingivitis, hemorajik mukozit, oral lökokeratoz, ektropion, özefajial, anal, vajinal ve üretral stenoz gibi hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen mukozal bulgular da hastalık seyri esnasında gelişebilmektedir⁴⁻¹⁰. Son yıllarda yapılan moleküler genetik çalışmalarda KS'de 20. kromozomun kısa kolunda yer alan ve yeni tanımlanan FERMT1 geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar olduğu gösterilmiştir. Bu gen aktin hücre iskeleti ile ilişkili protein olan ve önceleri Kindlin-1



Resim 2. El ve ayak dorsal yüzünde atrofik değişiklikler, el parmaklarındaki perdelene, palmoplantar keratoderma, tırnak değişiklikleri ve dirsekteki sigara kağıdı görünümünde atrofik deri

olarak da bilinen fermitin family homologue-1 (FFH1) proteinini kodlamaktadır. Bazal keratinositlerdeki aktin hücre iskeletinin ekstraselüler matrikse tutunmasını sağlayan bu protein aynı zamanda keratinositlerin adhezyon, proliferasyon, polarizasyon ve migrasyonunda da önemli rol oynamaktadır^{4,9}.

Yenidoğan ve bebeklik döneminde büllöz lezyonlar dışındaki diğer bulgular olmadığından KS tanısını koymak ve klinik olarak kalıtsal mekanobüllöz bir genodermatoz olan distrofik epidermolizis büllözadan ayırımını yapmak oldukça güçtür. Bu dönemde elektron mikroskopik değerlendirmeler ve FERMT1 gen mutasyonlarının gösterilmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir. KS'de elektron mikroskopisindeki en belirgin bulgu lamina lusida içinde ve lamina densa ile keratinosit hücre membranı arasında ayrışma ve lamina densa tabakasında reduplikasyonlardır (iki misli kalınlaşma). Distrofik epidermolizis büllözada ise ayrışma lamina densanın altında lokalize olup çapa atan fibrillerde morfolojik bozukluk söz konusudur^{4,7,9}. KS ayırıcı tanısına giren bir diğer genodermatoz kalıtsal akrokeratotik poikilodermadır. (Weary sendromu) KS'den farklı olarak otozomal dominant geçiş gösteren bu sendromda fotosensitivite nadir olup, tırnak ve mukoza tutulumu görülmemektedir. Ayrıca el dorsal yüzeyinde, diz ve dirseklerde belirgin hiperkeratotik papüller eşlik etmektedir¹⁰. Poikilodermik dönemde KS, Rothmund-Thomson sendromu, Bloom sendromu, Cockayne sendromu, diskeratozis konjenita ve kseroderma pigmentozum ile ayırıcı tanıya girmektedir. Fakat bu sendromların hiçbirisinde yenidoğan döneminde veya sonrasında akral büller görülmemektedir^{7,11}. İlerleyen yaşlarda ise

sklerotik deri değişiklikleri ve disfajinin birlikte görüldüğü durumlarda skleroderma ile karışabilmektedir¹².

KS'de histopatolojik bulgular spesifik değildir. Büllöz dönemde dermoepidermal ayrışma, poikilodermik dönemde ise hiperkeratoz, epidermal atrofi, bazal tabakada vakuolizasyon, üst dermiste hafif lenfositik infiltrat ve pigment inkontinansı saptanmaktadır. İmmühistokimyasal incelemede anti tip IV ve VII kollajen antikoru ile dermoepidermal bileşkede yama tarzında geniş bantlar görülmektedir⁴⁻⁷. C-terminal anti FFH1 antikoru ile yapılan immünflöresan incelemede ise dermoepidermal bileşkede, bazal keratinositlerde FFH1 ile immün boyanma azalmış olarak saptanmaktadır⁴.

KS ile ilgili en geniş serili çalışma 2004 yılında Penagos ve ark. tarafından yapılmıştır⁸. Yazarlar bu çalışmalarında 26 KS hastasının klinik, genetik ve laboratuvar özelliklerini gözden geçirmiş ve hastaların tamamında deri frajilitesi ve büll, %96'sında poikilodermi, %92'sinde fotosensitivite, %89'unda kutanöz atrofi, %81'inde palmoplantar hiperkeratoz, konjenital akral büll ve ciddi periodontal hastalık olduğunu bildirmişlerdir⁸. Angelova-Fischer ve ark. 2005 yılında KS tanı kriterlerini geliştirmişler ve bu kriterleri karşılayıp karşılamama durumuna göre hastalığı kesin KS, yüksek olasılıkla KS ve olası KS olarak sınıflandırmışlardır¹¹ (Tablo 1). Buna göre tüm major ve minör kriterleri sağlayan olgumuz kesin KS olarak kabul edilmektedir. İlaveten olgumuzda ilişkili bulgulardan tırnak distrofisi, palmoplantar keratoderma, hipohidrozis, periodontit ve ektropion da mevcut idi.

KS'li hastalarda mesane malinileri, nonmelanotik deri kanserleri, özellikle de mukozal ve akral yerleşimli skuamöz hücreli kanser sık olup hastaların %10'unda görülebilmektedir. KS'de malinite gelişme riskinin neden daha yüksek olduğu tam olarak bilinmemektedir. Artmış FERMT-1 gen ekspresyonunun malinite gelişiminin sorumlu olduğu ve karsinogenezin önemli bir basamağı olan mezenşimal transizyonu tetiklediği iddia edilmektedir^{4,9,12}.

KS'nin tedavisi semptomatiktir. Erken dönemde travmadan kaçınılmalı, nemlendirici kullanılmalıdır. Daha da önemlisi güneşten koruyucu kullanımı ve malinite gelişim riski açısından hasta bilinçlendirilmelidir. Sindaktili ve darlığa yol açan mukozal komplikasyonlar açısından cerrahi gereksinim söz konusu olabilmektedir⁴.

Bu yazımızda, 32 yaşına kadar tanısı atlanmış oldukça nadir görülen bir KS olgusu literatür eşliğinde kapsamlı olarak gözden geçirilmiştir. Sonuç olarak oldukça nadir görülen ve klinik açıdan farklı dönemlerde farklı bulgular ile seyreden ve klinisyenin dikkatinden kaçabilen KS'de; hastalık seyri esnasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve özellikle de maliite gelişim riski açısından erken tanı ve takip büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Kindler T: Congenital poikiloderma with traumatic bulla formation and progressive cutaneous atrophy. Br J Dermatol 1954;66:104-11.
2. Weary PE, Manley WF Jr, Graham GF: Hereditary acrokeratotik poikiloderma. Arch Dermatol 1971;103:409-22.
3. Larréque M, Prigent F, Lorette G, Canuel C, Ramdenee P: Bullous and hereditary Weary-Kindler's acrokeratotik poikiloderma. Ann Dermatol Venereol 1981;10:69-76.
4. Lai-Cheong JE, Tanaka A, Hawche G, et al: Kindler syndrome: a focal adhesion genodermatosis. Br J Dermatol 2009;160:233-42.
5. Ashton GH: Kindler syndrome. Clin Exp Dermatol 2004;29:116-21.

Tablo 1. Kindler sendromu tanı kriterleri ve olgumuza eşlik eden bulgular

Kindler sendromu tanı kriterleri	Olgumuzdaki bulgular
Major kriterler	
Bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkan akral büller	+
Progresif poikiloderma	+
Deri atrofisi	+
Anormal fotosensitivite	+
Gingival frajilite ve/veya şişme	+
Minör kriterler	+
Sindaktili	+
Mukozal tutulum (Üretral, anal, özefagial, laringeal stenoz)	+
İlişkili bulgular	+
Tırnak distrofisi	+
Alt göz kapağı ektropionu	+
Palmoplantar keratoderma	+
Psödöainhum	-
Lökokeratoz	-
Skuamöz hücreli kanser	-
Anhidroz/ Hipohidroz	+
İskelet anomalileri	-
Periodontit, diş çürüğü, diş kaybı	+
Kesin KS	
Dört major kriter	+
Yüksek olasılıkla KS	
Üç major bulgu ve minör bulgulardan ikisi	

6. Kavala M, Südoğan S, Can B, Albayrak Ö: Kindler sendromu: Olgu sunumu. Türkderm 2007;41:28-30.
7. Çelik R, Koç K, Balaban D, Karaoğlu A: Kindler sendromu: Olgu sunumu. Türkderm 2009;43:68-9.
8. Penagos H, Jaen M, Sancho MT, et al.: Kindler syndrome in native Americans from Panama: report of 26 cases. Arch Dermatol 2004;140:939-44.
9. D'Souza MA, Kimble RM, McMillan JR: Kindler syndrome pathogenesis and fermitin family homologue 1 (kindlin-1) function. Dermatol Clin 2010;28:115-8.
10. Yazdanfar A, Hashemi B: Kindler syndrome: report of three cases in a family and a brief review. Int J Dermatol 2009;48:145-9.
11. Angelova-Fischer I, Kazandjieva J, Vassileva S, Dourmishev A: Kindler syndrome: a case report and proposal for clinical diagnostic criteria. Acta Dermatoven APA 2005;14:61-6.
12. Has C, Burger B, Volz A, Kohlhase J, Bruckner-Tuderman L, Itin P: Mild clinical phenotype of Kindler syndrome associated with late diagnosis and skin cancer. Dermatology 2010;221:309-12.