

Asitretin Tedavisine Oldukça İyi Yanıt Veren Vohwinkel's Sendromu Olgusu

A Case of Vohwinkel's Syndrome Successfully Treated with Acitretin

Ali Murat Ceyhan, Mehmet Yıldırım,
Vahide Baysal Akkaya, Nilüfer Şahin Calapoğlu*

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Isparta
*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Vohwinkel's sendromu (keratoderma herediterya mutilans), karakteristik bal peteği görünümünde diffüz palmoplantar hiperkeratoz, el ve ayakların dorsal yüzünde yıldız şeklinde keratotik plaklar ve interfalangial eklemlerde konstriktif fibröz bantlar (psödoainhum) ile karakterize oldukça nadir görülen genodermatozudur. Skatrisyel alopesi, iktiyoziform dermatoz, işitme azlığı, sağırılık, spastik paropleji, miyopati ve tırnak anomalileri eşlik edebilen diğer bulgulardır. Vohwinkel's sendromlu birçok hastada psödoainhum ve keratodermanın tedavisinde etretinat ve isotretinoin ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu makalede generalize iktiyozis, diffüz palmoplantar keratoderma, psödoainhum, onikogrifoz, ektropion ve bilateral sensörinöral işitme azlığı saptanan ve 35 mg/gün oral asitretin tedavisine oldukça iyi yanıt veren Vohwinkel's sendromu olgusu sunulmaktadır. (*Türkderm 2009; 43: 180-2*)

Anahtar Kelimeler: Vohwinkel's sendromu, tedavi, asitretin

Summary

Vohwinkel's syndrome (Keratoderma hereditaria mutilans) is a rare genodermatosis consisting of hyperkeratosis of the palms and soles with a characteristic "honeycomb" appearance, "starfish-shaped" keratotic plaques on the dorsum of hands and feet and fibrous constricting bands (pseudoainhum) at the interphalangeal joints. Associated findings with the disease are cicatricial alopecia, ichthyosiform dermatoses, acoustic impairment, deafness, spastic paraplegia and myopathy, and nail anomalies. Etretnate and isotretinoin have been used successfully in several patients with Vohwinkel's syndrome to reverse both the keratoderma and pseudoainhum. In this report, we described a case with Vohwinkel's syndrome that presented with generalized ichthyosis, diffuse palmoplantar keratoderma, pseudoainhum, onychogryphosis, ectropion and bilateral sensorineural hearing loss and was successfully treated with acitretin, 35 mg/day orally. (*Türkderm 2009; 43: 180-2*)

Key Words: Vohwinkel's syndrome, treatment, acitretin

Giriş

Vohwinkel's sendromu (VS) (keratoderma hereditaria mutilans), bal peteği görünümünde diffüz palmoplantar hiperkeratoz, otoamputasyonla sonuçlanabilen parmaklarda konstriktif fibröz bantlar (psödoainhum), el ve ayak parmakları ekstansör yüzünde yıldız şeklinde hiperkeratoz ile karakterize oldukça nadir görülen genodermatozudur. Genellikle otozomal dominant kalıtım göstermekle birlikte literatürde otozomal resesif geçiş gösteren Vohwinkel's sendromlu vakalar da rapor edilmiştir¹⁻³. Loricrin geninde ortaya çıkan mutasyonlar sonucunda gelişen ve iktiyozun eşlik ettiği Camisa tipi ve Connexin 26 genindeki mutasyonların neden olduğu, sağırılık ile seyreden VS olmak üzere (kla-

sik tip) iki tipi tanımlanmıştır. Sistemik retinoidler iktiyoz, keratoderma ve parmaklarda oluşan konstriktif bantların tedavisinde oldukça etkilidir⁴⁻⁶.

Bu makalede asitretin tedavisine oldukça iyi yanıt veren ve hem işitme azlığı hem de iktiyozun eşlik ettiği VS'li bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Kırk üç yaşında erkek hasta, üç yaşından itibaren ortaya çıkan avuç içi, ayak tabanı derisinde kalınlaşma ve tüm vücutta yaygın kuruluk yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Bu yakınmaları nedeni ile uzun süre vazelin ve salisilik asit ihtiva eden topikal ilaçlar kullanan hasta, mevcut şikayetlerinde belirgin gerileme olmadığını ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ali Murat Ceyhan, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye. Tel.: +90 246 211 25 01 E-posta: amuratceyhan@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 31.10.2007 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.12.2007

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



zaman içinde el ve ayak parmak derisinde parmakları boğan, sıkıştırıcı, band tarzında sertliklerin eşlik ettiğini ifade etti. Özgeçmişinde hafif şiddette işitme azlığı dışında belirgin bir özellik yoktu. Soygeçmiş sorgulamasında ailenin diğer bireylerinde benzer deri bulgularının olmadığı ancak kız kardeşinde orta şiddette işitme azlığı olduğu öğrenildi.

Dermatolojik muayenede alt göz kapağında ektropion, tüm vücutta yaygın iktiyozis, el dorsal yüzünde eritemli, skuamli psoriasiform plaklar, palmoplantar bölgede diffüz hiperkeratozis, her iki el 2. ve 5. parmakta ve sağ ayak 5. parmakta transvers fibrotik bantlar, dizlerin ekstansör yüzünde simetrik yerleşimli eritemli zeminde üzeri beyaz skuamla kaplı psoriasiform lezyonlar ve ayak başparmak tırnağında onikogrifoz tespit edildi (Resim 1). Nörolojik bakıda eşlik eden patolojik bir bulgu saptanmadı ve diğer sistemlere ait muayene bulguları da olağan olarak değerlendirildi. Göz hastalıkları kliniği konsültasyonunda ektropiona ilaveten bilateral punktat stenoz tespit edildi ve lokal anestezi altında punktat dilatasyon yapıldı. Kulak burun boğaz hastalıkları kliniği tarafından değerlendirilen hastada yapılan odyometrik inceleme sonucunda bilateral sensorinöral işitme azlığı saptandı. El parmaklarındaki transvers fibrotik bantlar nedeni ile plastik cerrahi tarafından değerlendirilen hastanın sol el 2 ve 5. parmağındaki fibrotik bantlar lokal anestezi altında gevşetildi.

İşitme azlığının tespit edilmesi üzerine eşlik edebilecek genetik mutasyonlar açısından tıbbi biyoloji bölümü ile konsülte edilen hastanın yapılan genetik analizinde Connexin 26 (Cx 26) geninde (35 delG) heterozigot mutasyon saptandı.

Olgunun tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, idrar analizi ve rutin biyokimyasal değerleri normal sınırlarda idi. Akciğer grafisinde patolojik bulguya rastlanmadı. Gövde ön yüzündeki iktiyoziform lezyondan alınan biyopside hiperkeratoz, parakeratoz ve akantoz ile birlikte granüler tabakada kalınlaşma izlendi (Resim 2).



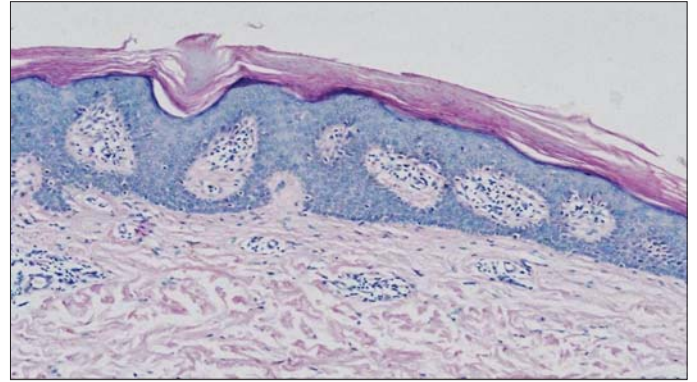
Resim 1. Tedavi öncesi klinik görünüm

Klinik ve histopatolojik bulgular eşliğinde Vohwinkel's sendromu tanısı alan hastaya sistemik tedavi olarak 35 mg/gün asitretin, topikal olarak vazelin, %10'luk üre ihtiva eden nemlendirici ve %5'lik vazelin salisile uygulandı. İkinci ayın sonunda palmoplantar keratozik lezyonlar ve iktiyoziform lezyonlarda belirgin gerileme ile birlikte interfalangial eklem hizasındaki fibroz sıkıştırıcı bantlarda gevşeme gözlemlendi (Resim 3).

Tartışma

Vohwinkel's sendromu, ilk defa 1929 yılında birbirlerinden bağımsız olarak Vohwinkel ve Wigley tarafından tanımlanan, deformite bırakan ve mutilasyonla sonuçlanabilen palmoplantar keratoderma ile karakterize genodermatozdur¹⁻⁷. Simetrik yerleşimli, bal peteği görünümünde diffüz palmoplantar hiperkeratoz, el ve ayak parmakları ekstansör yüzünde yıldız şeklinde keratotik plaklar ve distal interfalangial eklemler hizasında fibröz sıkıştırıcı bantlar (psödoainhum) ile karakterizedir^{1,2}.

El ve ayak parmaklarında özellikle de 5. parmakta yoğun hiperkeratozun neden olduğu konstrüktif fibrotik bantların iskemik



Resim 2. Gövde ön yüzündeki iktiyoziform lezyondan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik değerlendirmesinde hiperkeratoz, parakeratoz ve akantoz izlenmektedir (Henatoksil-eozin, orjinal büyütme X 10)



Resim 3. Tedavi sonrası klinik görünüm

hasara yol açması sonucu oluşan otoamputasyonlar hastalığın seyri esnasında görülebilmektedir⁷. İktiyozis, tırnak distrofileri, alopesi, onikogriroz, nörolojik anomali ve işitme azlığı hastalığa eşlik edebilen diğer bulgulardır¹⁻⁹.

Literatürde VS'li olguların ailelerinde de işitme azlığı rapor edilmiştir. Vohwinkel yayınladığı ilk hastanın ailesinde benzer şekilde işitme azlığı tanımlanmıştır⁷. Olgumuzda saptanan palmoplantar diffüz hiperkeratoz, el ve ayak parmak ekstansör yüzündeki hiperkeratoz, psödoainhum, iktiyoz, onikogriroz ve bilateral sensörinöral işitme azlığı VS'nin klinik özelliklerini taşımaktaydı. Ayrıca olgunun kız kardeşinde de benzer şekilde orta şiddette işitme azlığı ve bilateral sensörinöral işitme kaybının saptanması VS tanısını destekleyen diğer bir bulgu idi.

İktiyozun eşlik ettiği VS'de kornifiye hücre zarfının bir komponenti olan lorikrin'i kodlayan gende mutasyonlar saptanmıştır. Connexin'ler gap junction bloklarını inşa eden ve hücreler arasındaki küçük moleküllerin geçişini düzenleyen ve kolaylaştıran plazma membran kompleksleridir. Birçok sendromik ve non-sendromik kalıtsal sağırlık tablosunda Cx26 mutasyonları gösterilmiştir. İşitme azlığının eşlik ettiği VS'de de bu lokusta GJB2 geni ve D66H'de heterozigot mutasyonlara rastlanmıştır. Yapılan çalışmalarda Cx26'daki spesifik mutasyonların iç kulak fonksiyonlarına ek olarak epidermal diferansiyasyonu da bozabildiği kanıtlanmıştır^{6,7,10,11}. Olgumuzda işitme azlığının eşlik etmesi üzerine yapılan genetik analizde Cx26'da (35delG) heterozigot mutasyonun saptanması VS tanısını destekleyen bir başka bulgu idi.

VS'de histopatolojik bulgular nonspesifik olup, hiperkeratoz, akantozis ve granüler tabakada kalınlaşma gözlenmektedir¹.

Vohwinkel palmoplantar keratodermasını (PPK) özellikle erken dönemde ve hastalığın diğer klinik belirtileri tam oturmadan, diğer PPK formlarından ayırdetmek güç olabilir. Herediter keratoderma ile birlikte parmaklarda konstriktif bantlar ve otoamputasyonların eşlik edebildiği Mal de Meleda, Olmsted sendromu, Greither-Sybert keratoderması, ve Gamborg-Nielsen keratoderması ayırıcı tanıda düşünülmelidir⁴.

Genellikle doğumdan hemen sonra veya birkaç ay içerisinde ortaya çıkan ve otozomal resesif kalıtım gösteren Mal de Meleda diffüz, simetrik PPK, el ve ayak sırtlarına daha sonra da ekstremitelere yayılan eldiven çorap tarzında eritem ve hiperkeratoz ile karakterizedir. Yüksek damak, pitted keratoderma, korneal anomaliler, subungal hiperkeratoz ve psödoainhum eşlik edebilen diğer bulgulardır. Ekstremitelerdeki tipik dağılım şekli (eldiven-çorap) ve hızlı progresyon göstermesi ayırt edici özellikleri olup, alopesi, sağırlık, iktiyoziform dermatozlar gibi diğer bulguların olmaması ile VS'den ayrılır¹².

El ve ayak dorsal yüzeyine taşın ve mutilasyona yol açabilen PPK ile seyreden Olmsted sendromu ağız, göz, burun çevresi ve genital bölge gibi periorifisiyel alanlarda yerleşen karakteristik hiperkeratotik lezyonların görülmesi ile diğer PPK formlarından ayrılır¹³.

Greither-Sybert keratoderması oldukça nadir görülen ve ekstansör yüzeylerin de belirgin olarak tutulduğu herediter PPK tipidir. Aşıl tendonunun tutulması karakteristik olup psödoainhum ve parmaklarda otoamputasyonlar gelişebilir ve diğer herediter PPK'lardan farklı olarak genellikle 8-10 yaşlarında başlangıç göstermektedir¹³.

Palmoplantar bölgeye sınırlı hiperkeratoz ve eşlik eden knuckle padlar ile karakterize Gamborg-Nielsen keratoderması, Mal de Meleda'nın bir formu olarak kabul edilmekle birlikte hastalığın seyri esnasında parmaklarda ağır mutilasyonlar da görülebilmektedir^{12,13}.

Tedavide kullanılan topikal keratolitikler ve nemlendiriciler kısmen yararlı olsalar da genellikle yetersiz kalmaktadır. Oral retinoidler palmoplantar keratoderma ve iktiyoziform lezyonların tedavisinde faydalı oldukları gibi otoamputasyonların gelişimini de engelleyebilmektedir. Konstrüksiyon oluşturan bantların serbestleştirilmesi için cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulabilir^{1,2,8,14,15}. Olgumuz, ulaşılabildiği kadarı ile ve internet ortamında yapılan tarama sonuçlarına göre, Türkçe yayınlanan online dermatoloji dergilerinde tanımlanan ilk vaka olması ve oldukça nadir görülmesinin yanısıra erken tanı ve tedavi ile hastalığın seyri esnasında gelişebilecek otoamputasyonların ve parmaklarda fonksiyon kaybına neden olan kalıcı deformitelerin önlenebilirliğinin vurgulanması amacı ile sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Stevens HP, Kelsel DP, Leigh IM: The inherited keratodermas of palms and soles. Fitzpatrick's Dermatology in General medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz ZI, Fitzpatrick TB. 6. baskı. Newyork, The Mc Graw-Hill 2003;505-15.
2. Krol AL: Keratodermas. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Edinburgh, Mosby Company 2003; 809-21.
3. Vijaikumar M, Thappa DM, Jeevankumar B. An Indian case of keratoderma hereditarium mutilans (Vohwinkel's syndrome) associated with ichthyosiform dermatosis. J Dermatol 2001;28:560-3.
4. Ali MM, Upadya GM. Variant of Vohwinkel's syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006;72:449-51.
5. Atabay K, Yavuzer R, Latifoğlu O, Özmen S. Keratoderma hereditarium mutilans (Vohwinkel syndrome): an unsolved surgical mystery. Plast Reconstr Surg 2001;108:1276-80.
6. Takahashi H, Yamamoto AI, Kishi A, Ohara K, Lizuka H. Lorixin gene mutation in Japanese patient of Vohwinkel's syndrome. J Dermatol Sci 1999;19:44-7.
7. Maestrini E, Korge BP, Ocano-Sierra J et al. A missense mutation in connexin 26, DHH6, causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkel's syndrome) in three unrelated families. Hum Mol Genet 1999;8:237-23.
8. Parlak AH: Palmoplantar keratodermalar. Pediyatrik Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S. İstanbul, Nobel Kitabevleri 2005; 212-24.
9. Peris K, Salvati EF, Torlone G, Chimenti S. Keratoderma hereditarium mutilans (Vohwinkel's syndrome) associated with congenital deaf-mutism. Br J Dermatol 1995;132:617-20.
10. Soils RR, Diven DG, Trizna Z. Vohwinkel's syndrome in three generations. J Am Acad Dermatol 2001;44:376-8.
11. Maestrini E, Monaco AP, McGrath JA et al. A molecular defect in lorixin, the major component of cornified cell envelope, underlies Vohwinkel's syndrome. Nat Genet 1996;13:70-7.
12. Baysal V, Erdem C, Alan H. Mal de Meleda; A Report of Three Cases. Turk J Dermatopathol 1996;4:170-2.
13. Judge MR, Mclean WHI: Disorders of keratinization. Rook's Textbook of Dermatology. ED. Burrows T, Breatnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Oxford, Blackwell Publishing Company 2004;34:79-104.
14. Camisa C, Rossana C. Variant of keratoderma hereditaria mutilans (Vohwinkel's syndrome). Treatment with orally administered isotretinoin. Arch Dermatol 1984;120:1323-8.
15. Goldfarb MT, Woo TY, Rasmussen JE. Keratoderma hereditaria mutilans (Vohwinkel's syndrome): A trial of isotretinoin. Pediatr Dermatol 1985;2:216-8.