

Ekonomik fiyatla nemlendirmek de bizim işimizdir!

ÜRE İÇERMEZLER



DERİNİN HIÇ BİR SORUNU OLMASA BİLE, VAR OLAN DENGESİNİ KORUMAK

ve DIŞ ETKİLERİN NEDEN OLACAĞI HASARI ÖNLEMELİK İÇİN;

SERAMİD, HİYALURONİK ASİT ve SHEA YAĞI İÇEREN NEMLENDİRİCİLER KULLANILMALIDIR.

Kindler Sendromu

Dr. Erol ÇENESİZOĞLU*, Dr. Burak ARI*, Dr. Gaye D. ÖZYÜREK*

* Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

Özet

Kindler sendromu, bebeklik ve çocukluk çağında akrall bül oluşumu, ilerleyici poikiloderma, deri atrofisi ve ışık duyarlılığı ile karakterize, nadir görülen, otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır. Kindler'in orijinal tebliğinden bu yana 100'den fazla olgu bildirilmiştir. Bu bildirimde bebeklik ve çocukluk çağında bül oluşumu ve daha sonra poikiloderma gelişimi gibi majör klinik bulguların mevcut olduğu 34 yaşında kadın hasta sunulmaktadır. Hastada ayrıca oral mukozada lökokeratoz, diş çürükleri ve periodontit, palmoplantar hiperkeratoz, ayak parmaklarında proksimal perdelene ve fotofobi de mevcuttur.

Anahtar kelimeler: Kindler sendromu, fotosensitivite, poikiloderma, deri atrofisi

Summary

Kindler syndrome is a rare autosomal recessive hereditary disorder characterized by acral blister formation in infancy and childhood, progressive poikiloderma, cutaneous atrophy and photosensitivity. More than 100 cases have been reported since the original report by Kindler. This report describes a 34-year-old female patient with major clinical findings like blistering in infancy and childhood and the subsequent development of poikiloderma. The patient had also leukokeratosis of the oral mucosa, dental caries and periodontitis, palmoplantar hyperkeratosis, proximal webbing of the toes and photophobia.

Key words: Kindler syndrome, photosensitivity, poikiloderma, skin atrophy

Kindler sendromu (KS) ilk defa 1954 yılında 14 yaşındaki bir kız çocuğunda Theresa Kindler tarafından tanımlanmıştır. Kindler'in ilk tebliğinden bu yana 100'den fazla olgu bildirilmiştir. Hastalığın tanısında herediter akrokeratotik poikiloderma (Weary) ve distrofik epidermolizis bulloza (DEB) ile karışıklık yaşanmaktadır. Bu sendromun klinik özellikleri birçok otör tarafından gözden geçirilmiş ve son zamanlarda kesin tanı kriterleri teklif edilmiştir (1,3,4,5).

Olgu

Otuz dört yaşındaki kadın hasta yüzündeki renk değişikliği, güneş duyarlılığı, ellerindeki ve ayaklarındaki deri incilmesi şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Ailesinden alınan öyküsünden, doğumdan üç gün sonra başlayarak, bacaklarda, eller ve ayaklarda su dolu kabarcıklar oluştuğu öğrenildi. Mevcut yaralar iyileşirken yeni yaraların oluştuğu, iyileşen yaraların yerinde iz kaldığı belirtildi. Yüzde, genital bölgede hiç yara olmadığı, gövdede ise kol ve

bacaklara nazaran daha az yara oluştuğu ifade ediliyor. Yaralar yedi-sekiz yaşlarından sonra hiç olmamış. Dokuz aylıktan itibaren yüzünde, 15 yaşından sonra gövde, kol ve bacaklarda benekli tarzda koyulaşma başlamış. Hasta lekelerin güneş ışığı ile temas ettikçe daha çok arttığını ifade ediyordu. Anne ve babası akraba olmayan hastanın ailesinde başka kimsede benzer şikayetler yoktu.

Hastanın genel durumu iyi, vital bulguları ve sistemik muayene bulguları doğal idi. Dermatolojik muayenesinde saç-saçlı deri doğal idi; sol bukkal mukozada üç santimetre uzunluğunda çizgi şeklinde beyaz keratotik plak; yüzde, alın ve yanaklarda daha belirgin, boyun, gövde, her iki üst ve alt ekstremitelerde poikiloderma (Resim 1); her iki el ve ayak sırtında sigara kağıdı görünümü deri atrofisi; ayak parmaklarında proksimal perdelene (Resim 2, 4); palmoplantar diffüz hiperkeratoz (Resim 3); el tırnaklarında düzleşme ve longitudinal çizgilenme, ayak tırnaklarında sarı renk değişikliği gözlemlendi.



Resim 1. Malar bölgeleri ve yanaklarda daha yoğun, retiküle hiperpigmentasyon ve telenjektaziler.



Resim 2. Her iki önkolda poikiloderma. Her iki el ve parmak sırtlarında belirgin deri atrofisi.



Resim 3. Her iki avuç içerisinde diffüz hiperkeratoz.

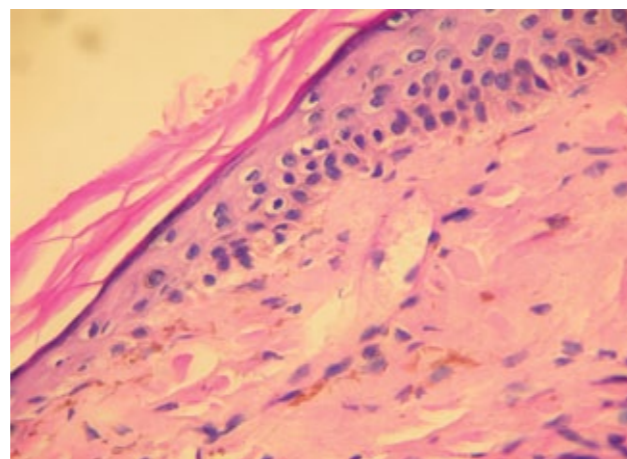


Resim 4. Her iki ayak sırtında belirgin deri atrofisi; ayak parmaklarında proksimal perdelene.

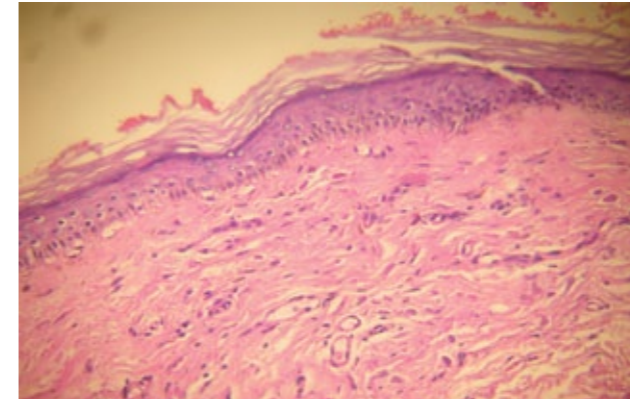
Terlemede azalma tespit edilmedi. El ve ayak tırnaklarından yapılan direkt mantar bakılarında mantar elemanlarına rastlanmadı.

Hastanın FSH, LH, Prolaktin, Testosteron, DHEA ve serum immünoglobulin (IgA, IgE, IgG) düzeyleri normal sınırlarda idi. Serum Fe ve Ferritin düzeyleri düşük, doymamış demir bağlama kapasitesi yüksek bulunan hasta için tam kan sayımı ve periferik yayma neticesiyle Dahiliye konsültasyonu istendi; hipokrom normositer anemi tespit edildi. Hastanın EKG'sinde, her iki el AP direkt grafi ve Waters grafisinde patoloji saptanmadı. Hasta, oral panoramik grafi çekilerek Çene Cerrahisi'ne danışıldı; yaygın periodontitis ve diş çürükleri tespit edildi. Kulak-Burun-Boğaz ve Oftalmolojik muayenelerinde patoloji tespit edilmedi. Psikiyatri konsültasyonu istendi; hastada depresyon teşhis edildi.

Hastanın sağ önkol ekstansör yüzünün derisinden alınan dört milimetre çaplı punch biyopsi materyalinin histopatolojik muayenesinde epidermiste atrofi, dermiste pigment inkontinansı, elastik liflerde artma ve fibrohalinize görünüm, küçük damar proliferasyonları izlendi (Resim 5, 6).



Resim 5. Epidermal atrofi, dermiste pigment inkontinansı (H&E, X 40)



Resim 6. Dermiste pigment inkontinansı, küçük damar proliferasyonları (H&E, X 20)

Tartışma

Kindler sendromu (KS) bebeklik dönemi ve çocuklukta akral bül oluşumu, ilerleyici poikiloderma, deri atrofisi ve artmış ışık duyarlılığı ile karakterize, nadir görülen herediter bir bozukluktur. Bu sendrom ilk defa 1954 yılında Theresa Kindler tarafından tarif edilmiştir. Bu yazar bozukluğu poikilodermakonjenitale ve herediter epidermolizis büllöza gibi iki nadir konjenital deri hastalığının birlikte bulunması olarak tarif etmiş fakat yeni bir hastalık olarak kabul etmemiştir. Weary ve arkadaşları ise herediter akrokeratotik poikiloderma (AP) adı altında bebeklik ve çocukluğunda akral bülleri olan, yaygın ekzematöz dermatitli, tedricen diffüz poikiloderma gelişen ve çok sayıda akral keratozları olan benzer bir olguyu 1971 yılında tebliğ etmişlerdir(2). Kindler'in ilk tebliğinden bu yana 100'den fazla olgu bildirilmiştir(2,5). Yirmi altı olguluk en geniş seri 2004 yılında yayınlanmıştır(3). Bu olguların çoğu Kindler ve Weary sendromunun ortak özelliklerini gösteren olgulardır. Uzun zamandır Kindler ve Weary sendromlarının ayrı klinik antiteler mi yoksa aynı hastalık spektrumuna bağlı bozukluklar mı olduğu tartışılmaktadır. Tanı karışıklığını önlemek için 26 olguluk en geniş serideki bulgulara dayanarak majör ve minör tanı kriterleri teklif edilmiştir(2,3).

Majör kriterler:

1. Akral bül oluşumu: Genellikle doğumda veya hayatın ilk birkaç gününde küçük travmalarla oluşur. Bül oluşumuna meyil tedricen azalır ve yetişkinlikte semptomlar nadirleşir.
2. İlerleyici poikiloderma: En çok yüzün lateral bölgesinde ve boyunda belirgindir.
3. Deri atrofisi: Diffüz ve şiddetlidir. Deriye "sigara kağıdı" görüntüsü verir. Bu bulgular el ve ayak sırtları ile abdomende en belirgindir.
4. Artmış fotosensitivite: Bül oluşumuna yol açar ve hafifçe güneşe maruz kalmak güneş yanığına neden olur. Durum özellikle yazın kötüleşir.

5. Gingival frajilite ve/veya şişme.

Minör kriterler:

1. Sindaktili
2. Mukozal tutulum: Üretral, anal, özofageal, laringeal stenoz

İlave bulgular

Tırnak distrofisi, alt göz kapağının ektropiyonu, palmoplantar keratoderma, psödoainhum, dudakların lökokeratozu, yassı hücreli karsinom, anhidroz/hipohidroz, iskelet anomalileri, diş çürükleri/periodontitis.

Yukarıda belirtilmiş olan majör bulgular 26 olguluk serideki olguların % 80'inden fazlasında mevcuttu(3). Yazarlar dört majör kriterin mevcudiyeti durumunda kesin tanı konabileceğini belirtiyorlar(2).

Bizim olgumuzda majör kriterlerden dördü (akral bül oluşumu, ilerleyici poikiloderma, deri atrofisi, anormal fotosensitivite), bir minör kriter (oral lökokeratoz) ve iki adet ilave bulgu (palmoplantar hiperkeratoz, diş çürükleri/periodontitis) mevcuttu. Bu bulgularla hastamız klinik olarak kesin tanı Kindler sendromu idi.

KS'u otozomal resesif geçiş gösterir. Otozomal dominant geçiş de bildirilmiştir. 4 Hastamızın ailesinde başka kimsede hastalık mevcut değildi.

KS'unun altında yatan moleküler patoloji son yıllarda gösterilmiştir. Genetik defekt 20. kromozomun kısa kolundaki KIND1 genindeki mutasyonlar olarak saptanmıştır. Bu gen kindlin-1 proteinini kodlar. Kindlin-1 proteini ise actin cytoskeleton'u ekstrasellüler matrikse (ECM) bağlar. KS'u aktin-ECM bağlantısındaki defekt sonucu oluştuğu tespit edilen genodermatozların ilkidir. Diğer herediter deri frajilite bozukluklarının nedeni keratin-ECM bağlantısındaki patolojidir. Kindlin-1 ile fotosensitivite ve poikiloderma arasındaki ilişki ise henüz saptanamamıştır. 4-7 Şimdiye kadar dünyanın her tarafından 41 ailede KIND1 geninde 17 farklı fonksiyon kaybı mutasyonu saptanmıştır(5). KS'unun histolojik özellikleri poikilodermankiyle aynıdır; yani epidermal atrofi, bazal hücrevakuolizasyonu ve üst dermiste hafif lenfositik infiltrasyonla birlikte pigment inkontinansı vardır. DEB'dan ayrımı elektron mikroskobu ile yapılabilir. KS'da bazal tabakanın altında dermoepidermal bileşke boyunca lamina densa iki misli kalınlaşmış ve ayrılmıştır. Desmozomlar, hemidesmozomlar, tonofilamentler, anchoring filamentler ve fibriller normal görülür. DEB'da ise ayrışma bazal laminanın altındadır ve anchoring fibriller azalmış veya yok olmuşlardır(4,5,8,9). Hastamızın histopatolojik özellikleri poikilodermada görülen ile aynıydı.

KS, en çok herediter AP ve DEB ile ayırıcı tanıya girer. Herediter AP, Weary ve arkadaşları tarafından tanımlanmış

otozomal dominant bir bozukluktur. Hem KS hem de herediter AP'de poikiloderma sıklıkla fakat herediter AP'de mukoza tutulum ve fotosensitivite yokken eller, ayaklar, dirsekler ve dizlerde inatçı keratotik papüller mevcuttur. Konjenital bülleri olan hastalar başlangıçta yanlılıkla DEB olarak tanı alırlar çünkü KS'nun karakteristik retiküle pigmentasyonu geç gelişir(1,2,4). Hastamızda akral büller doğumdan hemen sonra başlamış, yedi-sekiz yaşlarında kaybolmuştur. Onbeş yaşından sonra fotosensitivite ve poikilodermik değişiklikleri artmıştır, keratotik papülleri yoktur fakat palmoplantar hiperkeratozu mevcuttur.

KS'nun tedavisi semptomatiktir. İyi bir güneşten korunma gerekir. Stenotik komplikasyonlar için cerrahi tedavi gerekebilir(4). Herhangi bir deri operasyonu derinin frajil ve atrofik olmasından dolayı tehlikeli olabilir. Sekonder sindaktilliler plastik cerrahi girişimle düzeltilebilir(10).

Kaynaklar

1. Kaviarsan PK, Prasad PVS, Shradda, Viswanathan P. Kindler syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71: 348-350.
2. Angelova-Fisher I, Kazandjieva J, Vassileva S, Dourmishev A. Kindler syndrome: a case report and proposal for clinical diagnostic criteria. Acta Dermatoven APA 2005; 14(2): 61-67.

3. Penagos H, Jean M, Sancho MT, Saborio MR, Fallas VG, Siegel DH, Frieden IJ. Kindler syndrome in native Americans from Panama. Report of 26 cases. Arch Dermatol 2004; 140: 939-944.
4. Ow CK, Tay YK. What syndrome is this? Pediatr Dermatol 2006; 23: 586-588.
5. Ashton GHS. Kindler syndrome. Clin Exp Dermatol 2003; 29:116-121.
6. Burch JM, Fassihi H, Jones CA, Mengshol SC, Fitzpatrick JE, McGrath JA. Kindler syndrome. Arch Dermatol 2006; 142: 620-624.
7. Sadler E, Klausegger A, Muss W, Deinsberger U, Pohla-Gubo G, Laimer M ve ark. Novel KIND1 gene mutation in Kindler syndrome with severe gastrointestinal tract involvement. Arch Dermatol 2006; 142:1619-1624.
8. Shimizu H, Sato M, Ban M, Kitajima Y, Ishizaki S, Harada T ve ark. Immunohistochemical, ultrastructural, and molecular features of Kindler syndrome distinguish it from dystrophic epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 1997; 133: 1111-1117.
9. Suga Y, Tsuboi R, Hashimoto Y, Yaguchi H, Ogawa H. A Japanese case of Kindler syndrome. Int J Dermatol 2000; 39: 284-286.
10. Ad-El DD, Neuman A, Eldad A. Syndactyly repair in Kindler syndrome. J Am Soc Plast Surg 2003; 111: 504-505.