



Ayça Alan Atalay,
Özlem Fatoş
Karabudak Abuaf

Ektodermal Displazi Deri Frajilite Sendromu

Ectodermal Dysplasia Skin Fragility Syndrome

Özet

Ektodermal displazi-deri frajilite sendromu (EDDFS) 1997 yılında Mc Grath tarafından tanımlanmış, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir genodermatozudur. Plakofilin 1 (PKP1) fonksiyon kaybı mutasyonu sonucu oluşmaktadır. PKP1 desmozom, hücreler arası adezyon kompleksinin yapısal bir komponentidir. Ayrıca desmozomal bağlantıları olmayan bazı hücre tiplerinde nükleer protein olarak bulunur. Deride PKP1 ekspresyonu sadece suprabazal keratinositler ve kıl follikülünün dış kök kılıfıyla sınırlıdır. PKP1'deki fonksiyon kaybı mutasyonu; yaygın deri frajilitesi, minör travmayla bül, erozyon oluşumu, ağrılı fissürlerin eşlik ettiği fokal keratoderma, alopesi ve tırnak distrofsine yol açar. Bazı hastalarda hipohidroz eşlik edebilir. EDDFS artık epidermolizis bülloza simpleksin spesifik bir suprabazal formu olarak kabul edilmektedir. Burada 20 yaşında bir EDDFS olgusu bildirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Plakofilin, akantoliz, desmozom, ektodermal displazi, keratoderma, bül

Abstract

Ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome (EDSFS) is a rare autosomal recessive genodermatosis first described in 1997 by Mc Grath. EDSFS results from loss of function mutations in plakophilin-1 (PKP1). PKP1 is a structural component of desmosomes, cell-cell adhesion complexes. It is also found as a nuclear protein in several cell types that are lack of desmosomes. In skin, however, PKP1 expression is confined mainly to suprabasal keratinocytes and the outer root sheath of hair follicles. Loss of function mutation in PKP1 leads to extensive skin fragility, bullae and erosions following minor trauma, focal keratoderma with painful fissures, alopecia, and nail dystrophy. In some patients hypohidrosis may also be seen. EDSFS is now considered as a specific suprabasal form of epidermolysis bullosa simplex. In this report we describe a 20 year old EDSFS case.

Key words: Plakophilin, acantholysis, desmosome, ectodermal dysplasia, keratoderma, bullae

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Ayça Alan Atalay,
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Gsm: +90 531 790 78 22
E-posta: draycaalan@gmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 18.04.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 22.04.2013

@Telif Hakkı 2014 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2014 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Giriş

Ektodermal displazi-deri frajilite sendromu (EDDFS), Plakofilin 1 (PKP1) fonksiyon kaybı mutasyonu sonucu oluşan nadir görülen otozomal resesif bir genodermatozudur (1). Epidermolizis bülloza tanı ve sınıflaması için yapılan 3. Uluslararası Konsensus Toplantısı'nda epidermolizis bülloza simpleksin spesifik suprabazal bir formu olarak sınıflanmıştır (2). İlk olarak 1997 yılında Mc Grath ve ark. tarafından; deri frajilitesi, travmayla erozyon, bül oluşumu, kısa, seyrek saçları olan 6 yaşında bir erkek çocukta tanımlanmıştır (3). PKP1; desmozom, hücreler arası adezyon kompleksinin yapısal bir komponentidir. PKP1'deki fonksiyon kaybı mutasyonu yaygın deri frajilitesi, minör travmayla bül, erozyon oluşumu, ağrılı

fissürlerin eşlik ettiği fokal keratoderma, alopesi ve tırnak distrofsine yol açar (4). Bazı hastalarda hipohidroz eşlik edebilir (5). Burada 20 yaşında bir EDDFS olgusu bildirilmektedir.

Olgu

Yirmi yaşında erkek hasta el ayası ve ayak tabanında kalınlaşma ve çatlaklar oluşması, seyrek, cansız, kırılğan, kıvrıntılı saçlar, tırnaklarda şekil bozukluğu, travma ile deride içi su dolu kesecikler ve soyulmalar oluşması şikayetiyle başvurdu. Anamnezinden anne-babasının akraba olmadıkları, kardeşlerinde benzer bir şikayetin bulunmadığı öğrenildi. Annesi hastanın doğumda kızamık olduğunu, travma ile kolay deri hasarlanmasının doğumdan; avuç içi, ayak tabanındaki

kalınlaşma ve tırnak bozukluklarının 3-4 yaşından beri bulunduğunu ifade etti. Hasta, havanın çok sıcak olduğu zamanlar dışında terlemesi olmadığını ifade etti.

Yapılan dermatolojik muayenesinde palmar ve plantar alanlarda yer yer derin fissürlerin bulunduğu, plantar alanlarda daha belirgin kirliliğe sarı renkli hiperkeratoz gözlemlendi (Resim 1). Tüm el ve ayak tırnaklarında subungual hiperkeratoz, sarı diskolorasyon ve distal distrofi saptandı (Resim 2). Saçların kısa, seyrek, cansız, kırılabilir ve kıvrıntılı olduğu izlendi. Kaşların seyrek olduğu, kirpiklerin bulunmadığı, genital bölgedeki seyrek terminal kıllar dışında kalan tüm vücutta terminal kılların bulunmadığı gözlemlendi. Keilitis ve perioral fissürler izlendi (Resim 3). Derisinin kserotik olduğu, gövde ve ekstremitelerde yaygın yüzeysel erozyonlar, krutlar bulunduğu izlendi (Resim 4). Sol pretibial alanda iki adet intakt bül saptandı (Resim 5). Oral mukoza normal olarak değerlendirildi. Hastanın rutin kan tetkiklerinde bir anormallik saptanmadı. Sağ pretibial bölgesindeki erode lezyondan alınan punch biyopsinin histopatolojik incelemesi: Epidermiste akantoz, retelerde uzama ve fokal parakeratoz mevcuttur. Bazal membran intakttır. Keratinositler arası intersellüler aralıklarda genişleme, akantoliz ve spinöz tabakada ayrılmış tek tek keratinositler izlenmiştir. Yüzeysel dermiste vaskülarite artışı ve perivasküler lenfositler baskın inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Derin dermiste tek tük ekkrin glandlar izlenmiştir. Kıl follikülü izlenmemiştir şeklinde sonuçlandı (Resim 6). Kıl mikroskopisi normal olarak değerlendirildi. Yapılan göz, kardiyoloji ve diş konsültasyonlarında patoloji saptanmadı. Hastaya mevcut klinik ve histopatolojik bulgularla EDDFS tanısı konuldu.

Tartışma

Ektodermal displazi-deri fragilite sendromu son zamanlarda tanımlanmış deri, saç ve tırnakları etkileyen otozomal resesif bir genodermatozudur. Desmozomların ilk kalıtsal dermatozudur (3). İlk olarak 1997 yılında plantar alanlarda bül, kısa, seyrek saçlar, distrofik tırnaklar, deri fragilitesi, travmayla oluşan bül ve erozyonlar saptanan 6 yaşında bir erkek çocukta tanımlanmıştır (3). Bu zamana kadar dünyanın çeşitli bölgelerinden benzer klinik anormallikler gösteren 12 olgu bildirilmiştir. EDDFS, Plakoflin 1 adlı

proteini kodlayan PKP1 geninde fonksiyon kaybı mutasyonu sonucu oluşmaktadır. PKP1 desmozomal kadherinleri keratinlere bağlayan desmozomal plağın bir parçasıdır. Desmozomların mekanik bütünlük ve kalsiyum stabilitesini sağlamaya yardımcı olur (6,7). PKP1, epidermiste özellikle de suprabazal hücreler ve kıl follikülünün dış kök kılıfında eksprese olur (8). PKP1a ve PKP1b olmak üzere 2 izoformu tanımlanmıştır (9). PKP1a desmozomlar ve nukleusta, PKP1b ise sadece nukleusta eksprese olur (10). EDDFS'li hastalarda tanımlanmış bulgular; deri fragilitesi, alopesi, palmoplantar keratoderma, hipohidrozu, tırnak distrofisi ve keilitistir. Kaşıntı, büyüme geriliği, lens anormallikleri, astigmatizm ve diş çürükleri gibi daha nadir anomaliler de bazı olgularda bildirilmiştir (4,5,9). Deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde hiperkeratoz, akantoz, genişlemiş intersellüler aralıklar, akantolitik ve diskeratotik keratinositler gözlenir (9,11). Elektronmikroskopik incelemede sayıca azalmış küçük desmozomlar saptanır. Akantoliz olmasına rağmen ayrışma desmozomal plaktadır. Desmozomların keratinositlerden ayrılmasıyla tek tek bağımsız akantolitik hücreler oluşur (9). Ayrıcı tanıda düşünülmesi gereken Naxos ve Carvajal sendromu gibi desmozomların diğer



Resim 2. Plantar hiperkeratoz, fissürler



Resim 1. Seyrek, cansız, kıvrıntılı saçlar, keilitis, perioral fissürler



Resim 3. Tırnaklarda sarı diskolorasyon ve distrofi

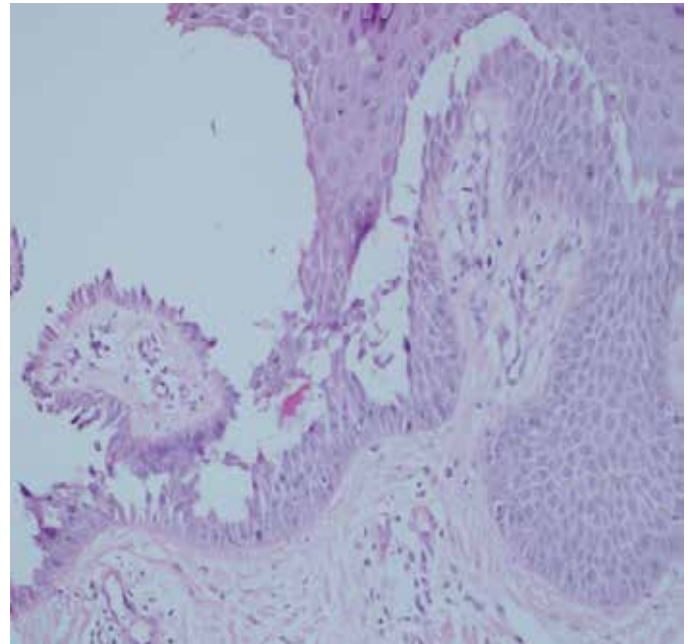


Resim 4. Sırtta yüzeyel erozyonlar ve krutlar

kalıtsal bozukluklarında kardiyomyopati izlenirken EDDFS'de bulunmamaktadır (Tablo 1). PKP1 kalp kasında ekspres olmadığından EDDFS'de kardiyak patoloji geliştirme riski olmadığı düşünülmektedir (9). Desmoplakin ve plakoglobin genlerinde defektler sonucu oluşmuş klinik olarak EDDFS'ye benzer olgular bildirilmiştir. Desmozomal proteinlerde mutasyonlar sonucu oluşmuş hastalıklarda keratoderma, alopesi gibi bulgular izlenebilmesine rağmen deri fragilitesi EDDFS'nin belirgin özelliğidir (11). Erken dönemde deri fragilitesi ve bül oluşumuyla karakterize Porfiria ve Kindler sendromunda ise fotosensitivite, skar oluşumu, atrofi ve



Resim 5. Sol pretibial alanda intakt büller



Resim 6. İntersellüler aralıklarda genişleme (kırmızı oklar), akantolitik hücreler (siyah oklar) (H&E, x40)

Tablo 1. Ektodermal displazi-deri frajilite sendromu ayırıcı tanı

| | EDDFS | Akantolitik ektodermal displazi | Deri frajilite-yünsü saç sendromu | Carvajal sendromu | Naxos sendromu |
|---|--------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------|---|
| Deri frajilitesi, travmayla bül oluşumu | + | + | + | + | - |
| Hipotrikoz | + | - | +/- | - | - |
| Hipohidroz | + | - | - | - | - |
| Hipodonti/oligodonti | - | - | - | + | - |
| Yünsü saç | - | + | + | + | + |
| Tırnak distrofisi | + | + | + | + | + |
| Perioral fissürler | + | + | + | + | - |
| PPK* | Diffüz PPK | + | Fokal/diffüz PPK | Striate PPK | Diffüz NEPPK*** |
| CMP** | - | - | - | Çocuk hasta Dilate CMP | Adölesan hasta Sağ ventrikül CMP Aritmi |
| Defektif protein | plakofilin 1 | plakogloblin | desmoplakin | Desmoplakin | Plakogloblin, desmokolin 2 |
| Akantoliz | + | + | + | + | - |

*Palmoplantar keratoderma, **Kardiyomyopati, ***Non-epidermolitik palmoplantar keratoderma

sklerodermoid değişiklikler izlenmektedir (5). Spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Epidermolizis büllozadake benzer olarak travma ve infeksiyonlardan korunma şeklinde bir yaklaşım izlenebilir (12). Türkiye'den bildirilen 6 yaşındaki erkek çocukta doğumda generalize eritem, erozyonlar, minör travmayla deride soyulma, yazları güneş temasıyla kötüleşen bül oluşumu, hipohidroz, palmoplantar keratoderma, seyrek, kıvrıntılı, kuru saçlar, perioral fissürler, keilitis ve diyare tariflenmiştir (4). Olgumuzda ise diyare dışındaki tüm bulgular bulunmaktaydı. Nadir görülen bir sendrom olması dolayısıyla travmayla erozyon, bül oluşumu, palmoplantar keratoderma, tırnak distrofisi, hipohidroz, seyrek ve kıvrıntılı saçlar bulgularıyla başvuran hastalarda EDDFS tanısının akılda bulundurulması amacıyla gerektiğinin hatırlanması amacıyla olguyu sunmayı uygun bulduk.

Kaynaklar

1. Boyce AE, Mc Grath JA, Techanukul T, et al. Ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome due to a new homozygous internal deletion mutation in the PKP1 gene. *Australas J Dermatol* 2012;53:61-5.
2. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:931-50.
3. McGrath JA, McMillan JR, Shemanko CS, et al. Mutations in the plakophilin 1 gene result in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. *Nat Genet* 1997;17:240-4.
4. Ersoy-Evans S, Erkin G, Fassihi H, et al. Ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome resulting from a new homozygous mutation, 888delC, in the desmosomal protein plakophilin1. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:157-61.
5. Adhe VS, Dongre AM, Khopkar US. Ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:503-6.
6. South AP, Wan H, Stone MG, et al. Lack of plakophilin 1 increases keratinocyte migration and reduces desmosome stability. *J Cell Sci* 2003;116:3303-14.
7. South AP. Plakophilin 1: An important stabilizer of desmosomes. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:161-7.
8. Moll I, Kurzen H, Langbein L, Franke WW. The distribution of the desmosomal protein, plakophilin 1, in human skin and skin tumors. *J Invest Dermatol* 1997;108:139-46.
9. McGrath JA, Mellerio JE. Ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome. *Dermatol Clin* 2010;28:125-9.
10. Sobolik-Delmaire T, Katafiasz D, Wahl JK 3rd. Carboxyl terminus of plakophilin 1 recruits to its plasma membrane, whereas amino terminus recruits desmoplakin and promotes desmosome assembly. *J Biol Chem* 2006;281:16962-70.
11. Bergman R, Sprecher E. Histopathological and ultrastructural study of ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. *Am J Dermatopathol* 2005;27:333-8.
12. Fassihi H, Grace J, Lashwood A, et al. Preimplantation genetic diagnosis of skin fragility-ectodermal dysplasia syndrome. *Br J Dermatol* 2006;154:546-50.