

# Síndrome de Kindler: enfermedad rara

GRACIELA MANZUR<sup>a</sup>; EDUARDO SUAREZ<sup>a</sup>; MÓNICA NATALE<sup>b</sup>; LAURA VALINOTTO<sup>c</sup>;  
SILVANA MAGLIO<sup>d</sup>; MARIA PÍA MÁSSIMO<sup>e</sup> Y JOSÉ A. MÁSSIMO<sup>f</sup>

## RESUMEN

El síndrome de Kindler es una genodermatosis rara, caracterizada clínicamente por fragilidad cutánea, poikilodermia y fotosensibilidad. Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, producida por mutaciones en el gen *FERMT1*. Actualmente se la considera un tipo de epidermolisis ampollar (EA).

Se presenta un paciente con ampollas desde el nacimiento, alteraciones pigmentarias progresivas y compromiso de las mucosas. Este cuadro, se diagnosticó clínicamente y se confirmó por detección de la mutación c.450delG en el gen *FERMT1*. Motiva la presentación enfatizar la importancia del diagnóstico clínico, la novedad de poder realizar su confirmación por el análisis molecular del gen en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) y los beneficios obtenidos gracias al manejo interdisciplinario del paciente

**Palabras clave:** síndrome de Kindler, fragilidad cutánea, fotosensibilidad, poikilodermia.

## ABSTRACT

Kindler syndrome is a rare genetic disorder clinically characterized by skin fragility, poikiloderma and photosensitivity. This autosomal recessive genodermatosis is caused by mutations on the *FERMT1* gene and is categorized as a type of epidermolysis bullosa. This work describes a Kindler syndrome case presenting blisters at birth, progressive pigmentary changes, and mucosal involvement. The patient was diagnosed based on clinical manifestations and confirmed by the detection of c.450delG mutation on the *FERMT1* gene. This presentation emphasizes the importance of clinical diagnosis, the novelty of being able to perform the molecular analysis of the *FERMT1* gene in the Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez",

and the benefits achieved through interdisciplinary management of our patient.

**Key words:** kindler syndrome, skin fragility, photosensitivity, poikiloderma.

## INTRODUCCIÓN

Las epidermolisis ampollares (EA) son un grupo de trastornos clínica y genéticamente diversos causados por mutaciones en proteínas estructurales de la piel. Estas mutaciones dan lugar a fragilidad cutánea que se evidencia por la aparición de erosiones y ampollas en la piel y mucosas ante el más mínimo roce o traumatismo. Basado en el nivel estructural en el que se desarrollan ampollas en la piel las EA se clasifican en cuatro tipos principales: EA simple, EA unión, EA distrófica y Síndrome de Kindler.<sup>1</sup>

El síndrome de Kindler fue descrito por Theresa Kindler en 1954, quien presentó el cuadro clínico en una paciente de 14 años, fundando el diagnóstico en la tríada de fragilidad cutánea, fotosensibilidad y poikilodermia evidenciada por atrofia cutánea, alteraciones en la pigmentación y telangiectasias. En la edad adulta la tendencia es hacia el desarrollo de una poikilodermia generalizada y atrofia cutánea, además de afectación de las mucosas oral, colónica y genitourinaria, con ocasional degeneración maligna, mientras que la fotosensibilidad suele mejorar con la edad.<sup>2</sup>

La forma de transmisión es autosómica recesiva y es causada por la mutación del gen *FERMT1* (también llamado *KIND1*), ubicado en el cromosoma 20p12.3, el cual codifica la proteína kindlina que está involucrada en el anclaje del citoesqueleto. Esta proteína se encuentra presente en los queratinocitos basales e interviene en la unión con la matriz extracelular jugando un rol importante en la migración, adhesión y normal crecimiento celular.<sup>3</sup>

En el año 2005 Angelova-Fisher y col.<sup>4</sup> propusieron criterios clínicos diagnósticos del síndrome. Los criterios mayores son ampollas acrales en la infancia y niñez, poiqui-

a. Médico/a, Servicio de Dermatología, HNRG.  
b. Dra. en Bioquímica. Sector Secuenciación, Laboratorio de Virología, HNRG.  
c. Lic. en Biotecnología. Sector Secuenciación, Laboratorio de Virología, HNRG.  
d. Médica. Anatomía Patológica, HNRG.  
e. Odontóloga. Servicio Odontología, HNRG.  
f. Jefe Servicio Dermatología, HNRG.  
gbmanzur@hotmail.com

lodermia, atrofia cutánea, fotosensibilidad y fragilidad gingival. Los criterios menores comprenden pseudosindactilia y compromiso mucoso (anal, esofágico, uretral o estenosis laríngea). La presencia de:

- 4 criterios principales hace el diagnóstico de SK.
- 3 criterios mayores y 2 menores hace el diagnóstico probable.
- 2 criterios mayores y 2 criterios menores o síntomas asociados lo hace posible.

Se han descrito múltiples hallazgos asociados a los criterios diagnósticos: distrofia ungueal, queratodermia palmoplantar, leucoplaquia, periodontitis, caída prematura de las piezas dentarias, ectropión, carcinoma de células escamosas y anomalías esqueléticas.

### CASO CLÍNICO

Se presenta un paciente de sexo masculino de 12 años de edad, oriundo de Paraguay, con desarrollo pondoestatural acorde a la edad y el sexo, que refiere desde el nacimiento fragilidad cutánea con formación de ampollas ante traumatismos mínimos.

Con el correr de los años, y en subsiguientes consultas en el HNRG, se observó un envejecimiento cutáneo prematuro, con piel atrófica, máculas hipo e hiperpigmentadas y telangiectasias especialmente en las áreas fotoexpuestas, (fotosensibilidad), persistiendo las ampollas y erosiones con predominio acral (*Figuras 1, 2 y 3*). Como dato positivo se menciona la ausencia de dermatoglifos y zonas de hiperqueratosis en los codos (*Figuras 4 y 5*). Se destaca además

gingivoestomatitis con múltiples caries y la presencia de fimosis.

Los estudios de laboratorio solicitados fueron normales.

En la biopsia de piel se observó al microscopio óptico una ampolla epidérmica con caída del pigmento pudiendo corresponder a una EA simple con pigmentación moteada (*Figuras 6, 7 y 8*).

Teniendo en cuenta las características clínicas del paciente y con el diagnóstico presuntivo de síndrome de Kindler, se solicita el análisis molecular confirmatorio.

### Estudio molecular

En primer lugar se secuenció el gen *COL7A1*,<sup>5</sup> sin encontrarse mutaciones descartándose de esta forma la posibilidad de que se tratara de un caso de epidermolisis ampollar distrófica. Luego se secuenció el

**Figura 2. Envejecimiento cutáneo: piel con aspecto de papel de cigarrillo**



**Figura 1. Poiquilodermia: atrofia, hipo e hiperpigmentación y telangiectasias**



**Figura 3. Ampollas, erosiones y costras: predominio acral**



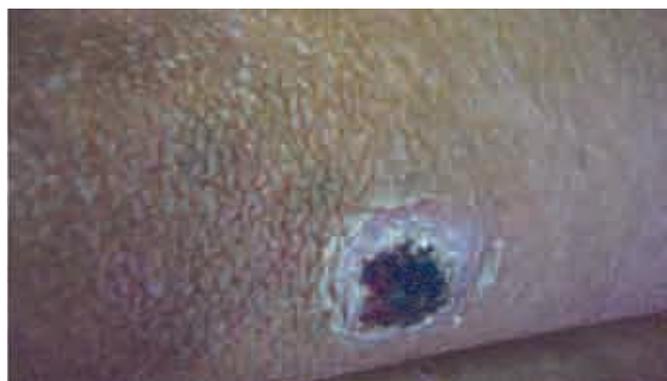
gen *FERMT1*<sup>6</sup> y se encontró una mutación homocigota en el exón 4 (c.450delG). Esta mutación no está descrita en la literatura y predice la formación de un codón de stop\* que daría como resultado la formación de una proteína truncada, confirmándose el diagnóstico de síndrome de Kindler (*Figura 1*). El análisis fue realizado también en la progenitora, encontrándose presente la mutación mencionada en forma heterocigota.

### ETIOPATOGENIA

El síndrome de Kindler es una enfermedad hereditaria poco frecuente, con aproximadamente 100 casos reportados en el mundo,<sup>8</sup> producida por la mutación en el gen *FERMT1* ubicado en el brazo corto del cromosoma 20 (20p12.3).<sup>9</sup> Este gen (*Figura 2*) codifica una proteína formada por 677 ami-

noácidos denominada kindlina, la cual es un componente del citoesqueleto presente en los queratinocitos basales que juega un rol importante en la migración, adhesión y normal crecimiento celular.<sup>10</sup>

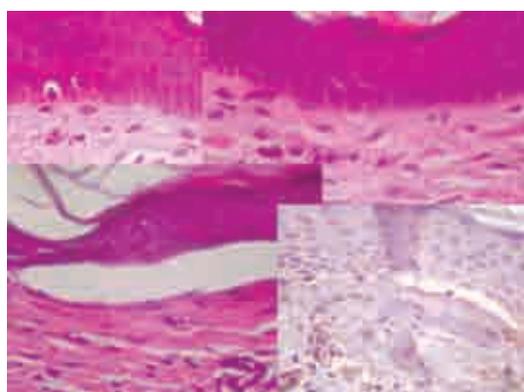
**Figura 5. Hiperqueratosis en los codos**



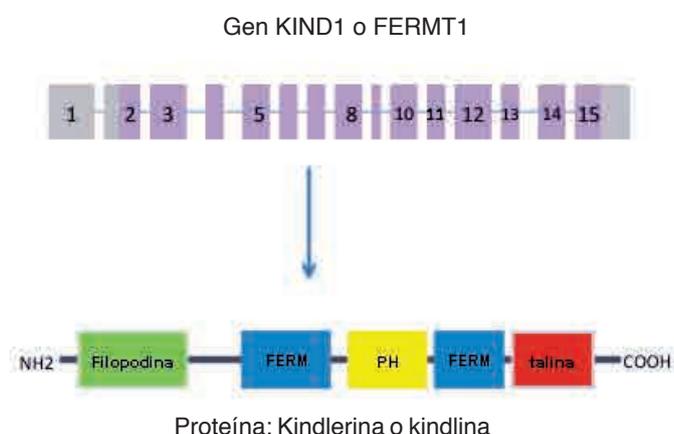
**Figura 4. Ausencia de dermatoglifos**



**Figura 6. Histopatología: despegamiento epidérmico con caída del pigmento**

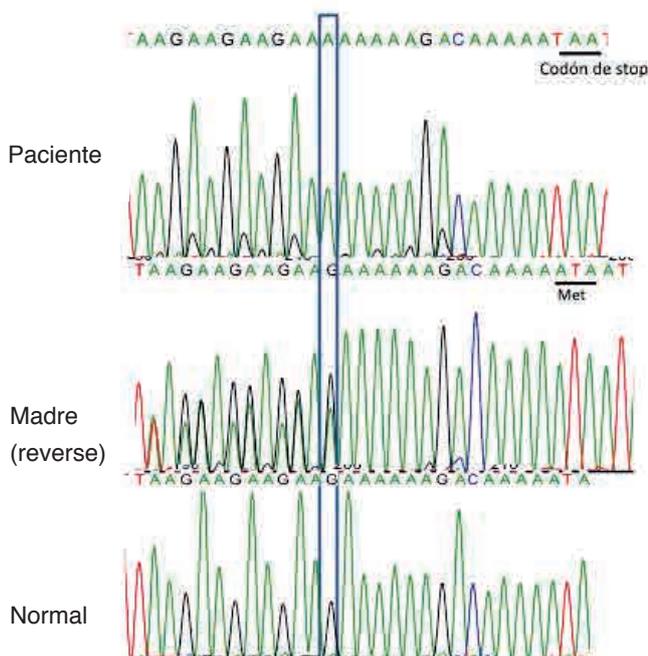


**Figura 7.**



Se muestra el esquema del gen *FERMT1* (parte superior) que consta de 15 exones (en gris se marca la zona no codificante), se ubica en el cromosoma 20 (20p12.3) y se expresa principalmente en queratinocitos dando como producto una proteína de 677 aminoácidos con 5 dominios principales (homólogo a Filopodina, 2 dominios homólogos a FERM, homólogo a la plectrina -PH- y homólogo a talina), llamada kindlerina o kindlina (esquema en parte inferior).<sup>5</sup>

\*. Un codón es un triplete de nucleótidos. Es la unidad básica de información en el proceso de traducción. Cada codón codifica un aminoácido y esta correspondencia es la base del código genético que permite traducir la secuencia de ARNm a la secuencia de aminoácidos que constituye la proteína.

**Figura 8.**

Electroferograma del paciente (parte superior) donde se muestra la mutación encontrada correspondiente a una deleción de una base de carácter homocigota en el exón 4 del gen FERMT1 (c.450delG) la cual produce un corrimiento del marco de lectura que predice un codón de stop (también marcado en la imagen) dando como resultado la formación de una proteína truncada. También se muestra el electroferograma de la madre (lectura reverse) donde se puede evidenciar la misma mutación pero en ella es de carácter heterocigota. En la parte inferior se muestra una secuencia normal.

Así, la mutación con pérdida en la función de este gen origina despegamientos entre los queratinocitos, fenómenos de reduplicación de la lámina densa y varios niveles de clivaje en la unión dermoepidérmica.<sup>11,12</sup>

Se manifiesta clínicamente por la presencia de ampollas inducidas por mínimos traumas desde los primeros días de vida; con el correr de los años la piel comienza a atrofiarse adoptando un aspecto característico en "papel de cigarrillo", con poiquilodermia y fotosensibilidad.<sup>13</sup>

Menos frecuentes son las manifestaciones clínicas de hiperqueratosis, pseudosindactilia, distrofia ungueal, ectropión, hipohidrosis, carcinoma de células escamosas, estenosis laríngea, anal, esofágica, vaginal y colitis.<sup>14</sup>

La presencia de ampollas y fotosensibilidad tiende a mejorar con la edad, pero la atrofia y poiquilodermia persisten. Las manifestaciones orales incluyen gingivitis, sangrado de las encías, leucoplasia, atrofia y ero-

siones en la mucosa y pigmentación de los labios. A veces la gingivitis es de tipo descamativo, por lo que el diagnóstico diferencial debe plantearse con los pénfigos, penfigoides y liquen plano. La encía marginal está enrojecida e inflamada a causa de su fragilidad y su susceptibilidad a la inflamación inducida por la placa bacteriana. La falta de higiene bucal que presentan la mayoría de pacientes con el síndrome de Kindler se debe al abundante sangrado y al dolor en las manos y en los tejidos blandos orales durante el cepillado.<sup>10</sup>

Los pacientes con compromiso extenso de las membranas mucosas tienen peor pronóstico. Las membranas mucosas pueden estar comprometidas en forma de gingivitis hemorrágicas, queilitis, leucoplasia, y periodontitis. La dificultad en la higiene bucal, determina la pérdida prematura de las piezas dentarias.

### Estudios complementarios

La mayoría de los cambios histopatológicos son inespecíficos o compatibles con poiquilodermia e incluyen atrofia epidérmica, vacuolización de la capa basal, ectasia capilar, incontinencia pigmentaria y edema en la dermis superficial.<sup>1</sup>

La inmunofluorescencia puede revelar patrones anormales de varias proteínas de la membrana basal, incluyendo la integrina  $\alpha 6 \beta 4$ , colágeno tipo XVII, laminina-332, y los tipos IV y VII del colágeno, lo cual refleja la interrupción de la membrana basal.<sup>7</sup>

La microscopía electrónica muestra una mayor desorganización en la membrana basal, y múltiples sitios de clivaje (intraepidérmico, entre la lámina lúcida y la sublámina densa).

Si bien el diagnóstico es esencialmente clínico, el hallazgo histológico de atrofia epidérmica, dilatación de los vasos sanguíneos en la dermis papilar, degeneración vacuolar de la membrana basal, presencia de disrupción dérmico-epidérmica y la incontinencia de pigmento son sugestivos del síndrome.<sup>2</sup>

La biología molecular permite confirmar el diagnóstico, efectuar un pronóstico de la afección y realizar un certero consejo genético.

### DISCUSIÓN

El paciente estudiado presentaba ampollas, erosiones y costras con predominio

acral, que le impedían realizar los deportes de su preferencia ocasionándole una depresión profunda. El compromiso mucoso que se manifestó por la presencia de periodontitis, disuria y fimosis, requirió la asistencia y seguimiento de odontología y urología respectivamente.

Las últimas características descritas que presentaba el paciente, no son habituales en la EA simple, como así tampoco el compromiso mucoso que sí es habitual en las EA distróficas. Sin embargo, la posibilidad de que se tratara de una EA distrófica fue descartada por medio de la biopsia que demostraba un despegamiento a nivel epidérmico y por la ausencia de mutaciones en el gen *COL7A1*.

En él se hicieron presentes los 5 criterios principales requeridos para la confirmación del diagnóstico a los que se agregaron periodontitis y caries dentales.<sup>4</sup>

#### Diagnósticos diferenciales

- **Disqueratosis congénita:** es una genodermatosis caracterizada por fragilidad cutánea, pigmentación arremolinada en el tronco, inmunodeficiencia y anemia, que el paciente no presentaba.
- **Poiquilodermia congénita:** también se descartó poiquilodermia congénita o síndrome de Rothmund Thomson, ya que en estos casos no suele haber ampollas, y si tener un retraso pondo-estatural que no tenía el paciente.

Son numerosas las genodermatosis que cursan con poiquilodermia; además de las mencionadas anteriormente, deben citarse el xeroderma pigmentoso, el síndrome de Mendes da Costa, la dermatopatía pigmentosa reticular, el síndrome de Franceschetti-Jadassohn y el síndrome de Degos-Tourain.<sup>2</sup>

#### Tratamiento y prevención

Es imprescindible que la atención de los pacientes con síndrome de Kindler sea multidisciplinaria. El tratamiento es fundamentalmente sintomático, drenando las ampollas y cubriéndolas con antibióticos, si se sospecha infección.

Es esencial la prevención en la formación de las ampollas, evitando los traumatismos y protegiendo las zonas de roce, tratando de evitar la sobreinfección y la formación de cicatrices.<sup>1</sup>

La protección solar, es de fundamental

importancia para evitar los cambios poiquilodérmicos de la piel, debiéndose cuidar no sólo la piel sino también las mucosas (protector labial) y los ojos con anteojos adecuados que protejan para rayos ultravioleta A y B.

Asimismo es necesario asegurar un aporte nutricional adecuado con suplemento de minerales y vitaminas (D, zinc, etc.) y un seguimiento odontológico con adecuada higiene bucal, pilares en la conservación de las piezas dentarias.

Esta patología crónica, puede traer impedimentos en la vida de relación con sus pares y cuadros depresivos, siendo el apoyo psicológico fundamental en estos pacientes

#### CONCLUSIÓN

La complejidad de los síntomas que presentaba este paciente: ampollas a predominio acral y marcada atrofia cutánea, hipo e hiperpigmentaciones, áreas de hiperqueratosis y ausencia de dermatoglifos; y el hecho de residir distante de centros especializados para su diagnóstico, por la necesidad del uso de técnicas diagnósticas adecuadas, retrasaron el diagnóstico definitivo.

Por lo expuesto es imperioso enfatizar la importancia del diagnóstico clínico acompañado de su confirmación a través del análisis molecular de la mutación.

Este fue el primer caso diagnosticado en los servicios de Dermatología y confirmado en el área de secuenciación (CEDIGEA: Consultorio Dermatológico Interdisciplinario de Genodermatosis y Epidermolisis Ampollar), siendo de importancia para el paciente el seguimiento en forma multidisciplinaria a fin de prevenir y detectar complicaciones –odontológicas, urológicas y oncológicas, que ocasionan riesgo elevado de transformación maligna.<sup>15</sup>

#### Consideraciones finales

El futuro en esta genodermatosis es la terapia génica. Hay numerosos trabajos de investigación para lograr la síntesis de la proteína mutada y está descrita la presencia en estos pacientes de áreas de piel sana, es decir, áreas espontáneamente reparadas, también llamado mosaicismo en reversa, documentado en numerosos desórdenes genéticos, lo cual abre la posibilidad de auto trasplante con las células del mismo paciente (terapia génica natural).<sup>16</sup>

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Fine JD, 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.
2. Mallo S, et al. Kindler syndrome: presentation of a case. *Actas Dermo-Sifiligráficas* 2005; 96,677-80.
3. Arita K, et al. Unusual molecular findings in Kindler syndrome. *Br J Dermatol* 2007;157, 1252-56.
4. Fischer IA, Kazandjieva J, Vassileva S, et al. A Kindler syndrome: a case report and proposal for clinical diagnostic criteria. *Acta Dermatovenerol. Alp Panon Adriat* 2005;14,61-7.
5. Christiano AM, et al. Strategy for identification of sequence variants in COL7A1 and a novel 2-bp deletion mutation in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum Mutat* 1997;10, 408-14.
6. Siegel DH, et al. Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet* 2003;73,174-87.
7. Ashton, G H. S. Kindler syndrome. *Clin. Exp. Dermatol* 2004;29,116-21.
8. Lai-Cheong JE, et al. Kindler syndrome: a focal adhesion genodermatosis. *Br J Dermatol* 2009;160,233-42.
9. Ricketts DN, et al. Kindler syndrome: a rare cause of desquamative lesions of the gingiva. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod* 1997;84,488-91.
10. Chimenos Küstner E, et al. Kindler syndrome: a clinical case. *Med Oral Órgano Of. Soc. Esp. Med. Oral Acad. Iberoam. Patol. Med Bucal* 2003;8,38-44.
11. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Kindler syndrome. *Dermatol Clin* 2010;28,119-24.
12. Mansur AT, et al. Novel and recurrent KIND1 mutations in two patients with Kindler syndrome and severe mucosal involvement. *Acta Derm Venereol* 2007;87,563-65.
13. Intong LRA, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol* 2012;30,70-77.
14. Margadant C, et al. Kindlin-1 regulates integrin dynamics and adhesion turnover. *PLoS One* 2013;8,e65341.
15. Has C, et al. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat* 2011;32,1204-12.
16. Jonkman MF and Pasmooij AMG. Realm of revertant mosaicism expanding. *J Invest Dermatol* 2012;132,514-516.