

# Daunorubisin'e Bağlı Blue-Gray Hiperpigmentasyon: Bir Olgu Sunumu

Orhan AYYILDIZ\*, Dede ŞİT\*\*, Murat SÖKER\*\*\*, A. Kemal KADİROĞLU\*\*,  
A. Haluk YEŞİLBAĞDAN\*\*

\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

\*\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

\*\*\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

## ÖZET

Daunorubisin akut miyeloblastik lösemilerin (AML) tedavisinde yaygın kullanılan antineoplastik bir ilaçtır. AML remisyon-indüksiyon tedavisinde oldukça etkin olan bu ilacın kullanımını kısıtlayan yan etkilerinin yanında, nadir görülen yan etkileri de vardır. Bunlardan birisi de kozmetik olarak hastayı rahatsız eden, uzun süre devam edebilen Blue-gray pigmentasyondur. Bu nedenle, AML-M4 tanısı ile Daunorubisin başladığımız ve blue-gray hiperpigmentasyon gelişen, halen takip altında olan bir olguyu sunmayı uygun gördük.

**Anahtar Kelimeler:** Daunorubisin, Blue-gray pigmentasyon

## ABSTRACT

### Daunorubicin Induced Blue-Gray Hyperpigmentation: A Case Report

Daunorubicin is used widely in the treatment of acute myeloblastic leukemia (AML). Daunorubicin has some toxicity which limit the usage of drug. Blue-gray pigmentation is an uncommon side effect of daunorubicin. It is one of the side effect which might disturb patient for a long time cosmetically. We report here a hyperpigmentation case with acute myelomonocytic leukemia who is still on the treatment.

**Key Words:** Daunorubicin, Blue-gray pigmentation

## GİRİŞ

Daunorubisin *Streptomyces peucetius*'tan elde edilen glikozid yapıda Antracycline grubu antineoplastik bir ilaçtır (1). Başlıca endikasyonu, akut lösemiler olmakla birlikte en sık kullanım alanı akut miyeloblastik lösemi'nin (AML) değişik formlarıdır. AML'nin remisyon-indüksiyon tedavisinin adeta vazgeçilmezi olan bu ilaç çoğu merkezde 7+3 (Alexan 100 mg/m<sup>2</sup> 7 gün ve Daunorubicin 45 mg/m<sup>2</sup> 3 gün) olarak bilinen protokolün komponentidir (2). Daunorubisin DNA çift zinciri guanin-sitozin baz çifti arasına enine yerleşerek (interkalasyon yaparak) DNA'ya bağımlı DNA ve mRNA replikasyonu ve transkripsiyonunu bozarak antitümöral etki oluşturur. Döneme özgü olmayan bir ilaç olmakla birlikte hücre bölünmesinin S fazına etkinliği biraz daha fazladır. Bu istenen etkilerin yanı sıra ilacın oldukça sık görülen yan etkileri de mevcuttur. Bunlar; bulantı, kusma, mukozit, kemik iliği depresyonu, akut ve kronik kardiyotoksisite, alopesi, teratojenite, mutajenite, kanserojen etki ve kırmızı renkli idrar teşekkülüdür. Daunorubisin'e bağlı Blue-gray sendromu nadir görülen bir yan etki olmasına, morbidite ve mortaliteye sebep olmamasına rağmen, kozmetik olarak hasta için rahatsız edici bir durumdur (1,2).



**Resim 1a.** Hastanın ilaç uygulandıktan sonraki önden ilk görüntüsü. Blue-gray hiperpigmentasyon görülmektedir.

Bu olguyu sunmamızdaki amaç; literatürde nadir görülen, kozmetik olarak hastayı rahatsız eden, uzun süre devam edebilen Blue-gray hiperpigmentasyona dikkat çekmektir.

## OLGU

Otuzbir yaşında erkek hasta Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji kliniğine şubat 2004'te AML-M4 (Akut Miyeloblastik Lösemi/Miyelomonositik tip) tanısı ile yatırıldı. İmmüno-fenotiplendirmede CD34:%10, CD33:%35, MPO: Pozitif. Lenfoid antijenler negatifti. Moleküler genetik analizinde inversiyon 16 pozitifliği mevcuttu. t(8;21) ve t(15;17) negatifti. Hastaya remisyon-indüksiyon tedavisi olarak 7+3 (Alexan 100 mg/m<sup>2</sup> kontinü intravenöz 7 gün ve Daunorubisin 45 mg/m<sup>2</sup> intravenöz 15 dakikada 3 gün süreyle) protokolu planlandı. Tedavinin ilk günü ilk önce özellikle skleralarda kendini belli eden sonra saçlı deri dahil olmak üzere baştan başlayan ve tüm vücuda yayılan mavimsi grimtrak maküler döküntüler ortaya çıktı. Skleralardaki lezyonlar; gri renklenme tarzında iken ciltte meydana gelen lezyonlar saçlı deriyi de içine alacak şekilde mavimtrak gri renkte yer yer papüler olabilen maküler lezyonlarla karakterli idi. Dermatoloji konsültasyonu sonucu



**Resim1b.** Hastanın ilaç uygulandıktan sonraki yandan ilk görüntüsü. Blue-gray hiperpigmentasyon görülmektedir.



**Resim 2a.** Hastanın 5 ay sonraki önden görüntüsü. Blue-gray hiperpigmentasyon belirgin azalmış ancak yine de devam etmektedir.



**Resim 2b.** Hastanın 5 ay sonraki yandan görüntüsü. Blue-gray hiperpigmentasyon belirgin azalmış ancak yine de devam etmektedir.

Daunorubisin'e bağlı Blue-gray sendromu tanısı pekiştirildi (Resim 1). Hastaya yüksek doz Alexan (HDAC) tedavisine geçildi. İlk HDAC tedavisini alan hasta halen AML yönünden remisyonda olup lezyonlarında gerileme olmasına rağmen sebat etmektedir. Hastanın son durumu Resim 2'de görülmektedir.

## TARTIŞMA

Antracycline grubu antibiyotiklerden Daunorubicin başta AML olmak üzere bir çok malign hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. İlaç, DNA'ya bağımlı DNA ve mRNA replikasyonu ve transkripsiyonunu bozarak antitümöröl etki oluşturur. Bu ilacın sık görülen yan etkilerinin yanı sıra, klinikte ender görülen buna karşın önemli sorunlara sebep olabilen yan etkileri de vardır. Bu ender yan etkilerden birisi de dermatolojik bir yan etki olan Blue-gray sendromu'dur. Tüm daunorubisin kullanan hastaların ancak % 0.1'den azında görülebilen bu duru-

mun oluşma mekanizması bilinmemektedir (1,2,4).

Blue-gray hiperpigmentasyon sendromu klinikte daha çok ilaç hipersensitivitesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle Minosikline bağlı gelişen (3,5) ve hiperpigmentasyon tarzında kendini belli eden bu antite ayrıca amiodaron (6), imipramin (ve bir metaboliti olan desipramin) ve diğer trisiklik antidepresan ilaçlar (7), antimalaryal ilaçlar (8) ve doxorubicine (4) kullanımı sonucu da gelişebilmektedir. Patogenezi tam bilinmeyen bu hiperpigmentasyonun patolojik olarak özellikle minosikline bağlı olarak gelişenlerde çeşitli tipleri (Tip I, II, III) tanımlanmış olmakla birlikte esas olarak üst dermiste melanin granüllerinin birikimi ile karakterlidir. Tablonun kimlerde oluşabileceği önceden belirlenemediği gibi ne kadar devam edeceği de bilinmemektedir. Kimi vakalarda birkaç günde düzelen hiperpigmentasyon bazı olgularda aylarca, hatta 1-1,5 yıl süren olgular bildirilmiştir (3,4).

Daunorubisin'e bağlı hiperpigmentasyon genelde güneş ışınlarına maruz kalan bölgelerde görülmek-

tedir. Bu nedenle güneş ışınlarının predispozisyonu suçlanmıştır. Nadiren atipik olarak güneş görmeyen deri bölgelerinde ve çok seyrek olarakta jeneralize olabilir (8). Histopatolojik olarak hiperpigmente derinin epidermal tabakasında sarımsak kahverengi melanin pigmenti birikimi göze çarpmaktadır. Bu granüller Fontana-Manson yöntemi gibi çeşitli boyalarla reaksiyon verebilir veya antimelanozom monoklonal antikolar pozitif olabilir. Elektron mikroskopik incelemede multipl elektrodens granüller, membrana bağlı lizozomal yapılar, melanozom içeren makrofajlar, fibroblastlar, kolla- jen bantlar izlenebilir (4,8).

Bizim olgumuzda hiperpigmentasyon, tedaviden hemen sonra (tedavinin 2. günü) saç ve saçlı deriyi de içine alan jeneralize idi. Oluşumunu takiben üçüncü haftadan sonra kısmen azalmaya başladı. Tablonun üzerinden 5 ay geçmiş olmasına karşın, ilk günlerdeki klinik belirtilere göre azalmış olmak- la birlikte halen mavi-gri pigmentasyon devam etmektedir. Bu olgu ile nadir görülen ve uzun süre devam edebilen Blue-gray hiperpigmentasyona dikkat çekmek istedik.

#### KAYNAKLAR

1. Capranico G, Butelli E, Zunnino F. Change of sequence specificity of daunorubicine-stimulated topoisomerase II DNA cleavage by epimerization of the amino group of the sugar moiety. *Cancer Res* 55:312, 1995.
2. Lichtman MA, Liesveld JL: Acute Myelogenous Leukemia. Williams Hematology, (Eds) Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, McGraw-Hill, St. Louis, 2001:1048-1083.
3. Mouton RW, Jordaan HF, Schneider JW. A new type of minocycline-induced cutaneous hyperpigmentation. *Clin Exp Dermatol* 29(1):8-14, 2004.
4. Kroumpouzou G, Travers R, Allan A. Generalized hyperpigmentation with daunorubicin chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 46(2 Suppl Case Reports):S1-3, 2002.
5. Sanchez AR, Rogers RS, Sheridan PJ. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Int J Dermatol* 43(10):709-15, 2004.
6. Kounis NG, Frangides C, Papadaki PJ, Zavras GM, Goudevenos J. Dose-dependent appearance and disappearance of amiodarone-induced skin pigmentation. *Clin Cardiol* 19(7):592-594, 1996.
7. Angel TA, Stalkup JR, Hsu S. Photodistributed blue-gray pigmentation of the skin associated with long-term imipramine use. *Int J Dermatol* 41(6):327-9, 2002.
8. Kleinegger CL, Hammond HL, Finkelstein MW. Oral mucosal hyperpigmentation secondary to antimalarial drug therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90(2):189-94, 2000.

#### Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hematoloji Bilim Dalı  
21280 Diyarbakır

e-mail: oayyldz@yahoo.com