

Ailesel Epidermodisplazia Verrusiformis Zemininde Gelişen Agresif Yassı Hücreli Cilt Kanseri: Bir Ailede Üç Olgu

Lutfi DOĞAN¹, Niyazi KARAMAN¹, Kerim B. YILMAZ¹, Fatma MARKOC²,
Can ATALAY¹, Cihangir OZASLAN¹

¹ Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Departmanı

² Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Departmanı, Ankara, TÜRKİYE

ABSTRACT

Aggressive Squamous Cell Carcinoma Developed on Familial Epidermodysplasia Verruciformis Basis: Three Cases in a Family

Epidermodysplasia Verruciformis is a rare genetic disease, which is usually inherited in an autosomal recessive manner. Flat, papular and macular skin lesions generally occur at the dorsal side of the hands, extremities and face at childhood due to defect of cell mediated immunity. These macular lesions progress to intraepithelial lesions and skin malignancies such as squamous cell carcinoma. It can also be seen in immune deficiency. It may be related to the sporadic gene mutations. Suspicious premalignant and malignant lesions should be resected with negative surgical margin. Patients and their relatives with suspicious lesions should be protected from sun exposure and followed up carefully. Intraepithelial neoplasia should be treated with CO₂ laser therapy, photodynamic therapy or imiquimod. Three members of a family (two daughters and a son) with squamous cell carcinoma developed on epidermodysplasia verruciformis basis and treatment modalities are reported here.

Keywords: Epidermodysplasia Verruciformis, Squamous cell carcinoma, Skin

ÖZET

Epidermodisplazia verrusiformis otozomal ressesif geçiş gösteren nadir bir genetik hastalıktır. Hücresel bağışıklık sistemindeki bozukluk nedeniyle çocukluk çağında el sırtında, ekstremitelerde ve yüzde papüler ve maküler lezyonlar oluşmaya başlar. Maküler lezyonlar zamanla intraepitelyal lezyonlara ve özellikle güneş gören bölgelerde yassı hücreli cilt kanseri gibi malignitelere dönüşebilir. İmmün yetmezlik durumlarında görülebildiği gibi sporadik gen mutasyonları ile de ilişkili olabilir. Şüpheli premalign ve malign lezyonların geniş eksizyonları gereklidir. Hastalar ve şüpheli lezyonları olan yakınları, güneşten korunmalı ve sık aralıklarla takip edilmelidirler. İntraepitelyal neoplaziler fotodinamik tedavi, CO₂ lazer veya imigüimod ile de tedavi edilebilirler. Burada üç çocuklu bir ailede tüm kardeşlerde (iki kız ve bir oğlan) görülen ailesel Epidermodisplazia Verrusiformis zemininde gelişen yassı hücreli cilt kanseri ve tedavi modaliteleri sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Epidermodisplazia Verrusiformis, Yassı hücreli kanseri, Cilt

GİRİŞ

Epidermodisplazia Verrusiformis (EV) ilk olarak 1922'de Lewandowski ve Lutz tarafından tarif edilmiş nadir görülen bir genetik hastalıktır.¹ Otozomal resesif geçişlidir ancak 'cross-linked' geçiş ve sporadik mutasyonlar da olabilir.² Kromozom 17q25'deki Epidermodisplazia Verrusiformis 1 ve 2 (EVER1 ve EVER2) genlerinde meydana gelen mutasyonlar, hücrel immünite defektlerine neden olduğu için hasta spesifik Human Papilloma Virüs (HPV) genotiplerine karşı savunmasız kalır.^{3,4,5} Öncelikle rol oynayan genotipler; HPV5 ve HPV8 olup bu virüslerin onkojenik potansiyeli vardır.⁶ Hastalık kendini klinik olarak plane warts lezyonlar ve pitriazis versikolor benzeri maküller ile belli eder.⁷ Yüz, boyun ve gövdedeki hipo ve hiperpigmente maküller tipiktir. İlk lezyonlar genellikle çocukluk çağında başlar. Gül ve ark, cilt lezyonlarının ortalama görülme yaşı 9.29; malignitelerin ise 21.28 olarak bildirmişlerdir.⁸ Üçüncü ve 4. dekadlarda aktinik keratoz, Bowen hastalığı gibi intra epitelial maligniteler ve özellikle güneş gören yerlerde yassı hücreli cilt kanserleri (YHK) görülmeye başlar.⁹ Malign tümörler genellikle lokalize olup bölgesel ve uzak metastazlar nadir görülür. Nörolojik bozukluk görülen vakalar da bildirilmiştir.¹⁰ EV'nin ailesel formları tarif edilmiştir ve akraba evliliği olan ailelerde daha siktir.⁸ İmmun yetmezlik ile birlikteliği de söz konusudur.¹¹ Tedavide antiproliferatif retinoidler ve interferon kullanılmaktadır.

Bu yazıda üç çocuklu bir ailede tüm kardeşlerde görülen EV zemininde gelişen YHK ve tedavi modaliteleri sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

VAKA 1

Yirmi yaşında erkek hasta 6 aydır olan vücudunda kaşıntılı lezyonlar nedeniyle doktora başvurdu. Babasında mide kanseri öyküsü, iki kız kardeşinde ise cilt lekeleri mevcuttu. Fizik muayenesinde saçlı deride 3 adet birer cm çaplarında koyu kahve-kırmızı renkli, üzeri hemorajik, kuru papüler lezyonlar, sol frontal bölgede 2 x 3 cm, alında 2 x 1 cm tabanı eritemli makülo-papüler lezyonlar, sağ kaş bölgesinde 3 cm, çenede 5 cm'lik squamlı lezyonlar, sağ yanak sol kulak önü ve dudak üzerinde yaygın 2 mm ile 1cm arasında değişen kurutlu lezyonlar, sırt, göğüs ve boyunda pembe renkli maküler lezyonlar ile konjunktivada hiperemi mevcuttu. Alın, el üzeri, sağ

kaş bölgesi ve sol kulak üzerinden alınan eksizeyonel biyopsilerin patoloji sonuçları YHK ile uyumlu geldi (Şekil 1). Çeneden alınan biyopsi sonucu ise aktinik keratoz ile uyumluydu. Laboratuvar tetkiklerinde ASO düzeyi 450 ünite (range: 150-250 Ü) ve eritrosit sedimentasyon hızı 27 mm/saat (range: 0-20 mm/saat) olması dışında patoloji izlenmedi. İmmünyüpresyon düşündürülen bulgu saptanmadı. Kranial bilgisayarlı tomografisinde (BT) patolojiye rastlanmadı. Hastaya topikal 5 Fluorourasil başlandı. İki yıl kontrollere gelmeyen hastada 2 yıl sonra başvurduğunda fizik muayenesinde sol paryeto-okspital bölgede 8 x 6 cm boyutunda ekzofitik lezyon, sağ alt göz kapağında 1 x 1 cm boyutunda eritemli papüler lezyon ve alında 2 cm'lik alanda hiperkeratotik plak tarzı lezyonlar mevcuttu. Alt göz kapağındaki, saçlı derideki ve alındaki lezyonlar eksize edildi. Histopatolojileri YHK ile uyumlu bulundu. Ek tedavi planlanmadı. İki yıl sonra saptanan yüzün sağ yarısını ve orbitayı dolduran sarı-beyaz renkli ülserle kitle nüks olarak değerlendirildi. Kranial BT'de orbitaya masif lokal invazyon tespit edildiği için 'unrezektabl' olarak değerlendirildi. Palyatif sisplatin ve 5Fluorourasil başlandı. Üç kür sonunda yanıt alınmadığı için kemoterapi sonlandırıldı. İki ay sonra hastalık progresyonu nedeniyle hasta kaybedildi.

VAKA 2

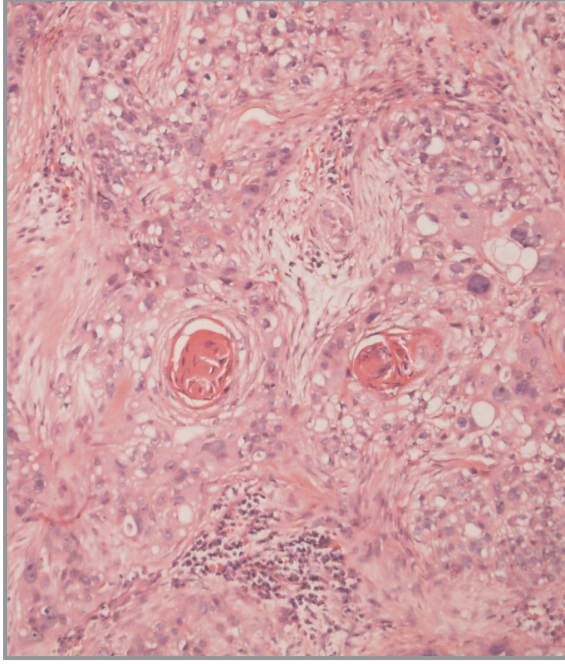
Hastanın 12 yaşındaki kızkardeşi değerlendirildiğinde sağ alt göz kapağından eksize edilen lezyonun histopatolojisi YHK ile uyumlu bulundu. Alın derisi, kulak altı, sol boyun üst kısmı ve sol göz altından eksize edilen lezyonların patolojisi yassı hücreli karsinoma insitu (YHKİ) idi. Ek tedavi uygulanmayan hastamız sorunsuz olarak düzenli takip edilmektedir.

VAKA 3

Hastanın 9 yaşındaki diğer kız kardeşi değerlendirildiğinde sol frontal bölgeden eksize edilen lezyonun histopatolojisi YHK ile uyumlu iken boynun sağ yanından ve sol maksiller kemik üzerinden eksize edilen lezyonların patolojisi ise YHKİ ile uyumlu bulundu. Hastamız ek tedavi almaksızın kontrollerine devam etmektedir.

TARTIŞMA

Epidermodisplazia Verrusiformis'in böbrek transplantasyonu, Hodgkin hastalığı, SLE, AIDS gibi im-



Şekil 1. Alın cildinde gelişen yassı hücreli karsinom (HE x 100)

mun yetmezlik durumlarında insidansında artma bildirilmiştir.¹¹ Ülkemizde de ailesel EV formları bildirilmektedir.⁸ Akriba evlilikleri EV'nin ailesel formlarının görülme sıklığını arttırmaktadır. EV zemininde gelişen YHK'da metastaz nadir olsa da, bu tümörlerin lokal davranış biçimleri oldukça agresiftir. EV'li hastalarda şüpheli lezyonların tamamından biyopsi yapılması, premalign ve malign lezyonların erken tanıyı takiben geniş eksizyonu tedavideki en önemli noktadır. Cilt tümörlerin erken tanısı için birinci derece akrabalar taranmalıdır. Hastaların güneşten korunmaları yeni malign lezyonların gelişiminin önlenmesinde önemlidir. Fotodinamik terapi, CO₂ lazer veya imigüimod intraepitelyal neoplazilerin tedavisinde etkilidir.¹² YHK'lar lokal agresif seyredildiği gibi uzak metastaz da yapabilir. Bu nedenle, YHK'da uzak metastaz taramalarının yapılmasında yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Jablonska S, Majewski S. Epidermodysplasia verruciformis: Immunological and clinical aspects. *Curr Top Microbiol Immunol* 186: 157-175, 1994.
2. Lutzner MA. Epidermodysplasia verruciformis. An autosomal recessive disease characterized by viral warts and skin cancer. A model for viral oncogenesis. *Bull Cancer* 65: 169-182, 1978.

3. Ramoz N, Taieb A, Ruenda L. Evidence for a nonallelic heterogeneity of epidermodysplasia verruciformis with two susceptibility loci mapped to chromosome regions 2p21-p24 and 17q25. *J Invest Dermatol* 114: 1148-1153, 2000.
4. Ramoz N, Ruenda LA, Bouadjar B. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet* 32: 579-581, 2002.
5. Ramoz N, Ruenda LA, Bouadjar B. A susceptibility locus for epidermodysplasia verruciformis, an abnormal predisposition to infection with the oncogenic human papillomavirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region containing a psoriasis locus. *J Invest Dermatol* 112: 259-263, 1999.
6. Deau MC, Favre M, Orth G. Genetic heterogeneity among human papillomaviruses (HPV) associated with epidermodysplasia verruciformis: Evidence for multiple allelic forms of HPV5 and HPV8 E6 genes. *Virology* 184: 492-503, 1991.
7. Majewski S, Jablonska S. Why epidermodysplasia verruciformis - A rare genetic disease - has raised such great interest. *Int J Dermatol* 43: 309-311, 2004.
8. Gül U, Kılıç A, Gönül M, Külcü S. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis and review of the literature. *Int J Dermatol* 46: 1069-1072, 2007.
9. Harris AJ, Purdie K, Leigh IM. A novel human papillomavirus identified in epidermodysplasia verruciformis. *Br J Dermatol* 136: 587-591, 1997.
10. Lutzner MA, Blanchet-Bardon C. Epidermodysplasia verruciformis. *Curr Probl Dermatol* 13: 164-185, 1985.
11. Garcia-Rio I, Garcia-F-Villalta MJ, Dauden E. Epidermodysplasia verruciformis-like lesions in a patient with systemic lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol* 83: 229-230, 2003.
12. Karrer S, Szeimies RM, Abels C. Epidermodysplasia verruciformis treated using topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 140:935-938, 1999.

Yazışma Adresi

Dr. Lütfi DOĞAN

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

4. Cerrahi Kliniği

06200 Demetevler

ANKARA / TURKEY

Tel: (+90.312) 336 09 09

Faks: (+90.312) 319 22 83

e-mail: lutfidogan1@yahoo.com