

Organ Transplantasyonu Yapılan Bir Hastada Aktinik Keratoz, Skuamöz ve Bazal Hücreli Karsinom Gelişimi

DEVELOPMENT OF CARCINOMA WITH ACTINIC KERATOSES, SQUAMOUS AND BASAL CELLS IN AN ORGAN TRANSPLANT RECIPIENT

Dr. Fatma AYDIN,^a Dr. Nilgün ŞENTÜRK,^a Dr. Serra Hande ÖCAL,^a Dr. Yurdanur SÜLLÜ,^b
Dr. M. Tayyar CANTÜRK,^a Dr. Ahmet Y. TURANLI^a

^aDermatoloji AD, ^bPatoloji AD, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAMSUN

Özet

Son yıllarda organ transplantasyonu yapılan hasta sayısındaki artış uzun süreli immünsüpresif tedaviye bağlı komplikasyonları da beraberinde getirmiştir. Bu hasta grubunda deri kanseri, özellikle de skuamöz hücreli karsinom görülme sıklığında artış saptanmıştır. Sekiz yıl önce böbrek transplantasyonu yapılan, siklosporin A ve mikofenolat mofetil tedavisi almakta olan, 32 yaşındaki erkek hasta bir yıldır yüzünde mevcut olan lezyonlar nedeniyle kliniğimize başvurdu. Histopatolojik tetkik sonuçlarına göre aktinik keratoz, skuamöz ve bazal hücreli karsinom tanıları konulan olgumuz, immünsüpresif tedavi alan hastalarda başta skuamöz hücreli karsinom olmak üzere, artan deri kanseri gelişim riskini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Immünsüpresyon; deri kanserleri; trasplantasyon

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:213-216

Abstract

Recently the increase in the number of the patients whom had organ transplantation brought along with the complications related to the long time immunosuppressive therapy. An enormous increase in skin cancers, especially squamous cell carcinoma (SCC), may affect this special population of patients. In this case, we present a 32 years old male patient suffering from multiple lesions on his face duration one year. He received a renal transplant 8 years ago and his maintenance immunosuppressive therapy was cyclosporine A and mycophenolate mofetil. The skin biopsies performed from the lesions on his face reported as actinic keratoses, squamous and basal cell carcinoma. We report this case because of the increase risk of skin cancer development, especially SCC, in an immunosuppressed patient after kidney transplantation.

Key Words: Immunosuppression; skin neoplasms; transplantation

Deri kanserleri organ transplantasyonu yapılan hastalarda önemli bir klinik problemdir. Skuamöz ve bazal hücreli karsinom gibi sık rastlanan tümörlerin yanı sıra malign melanom, Kaposi sarkomu, Merkel hücreli kanser gibi az rastlanan maligniteler de artan bir sıklıkta görülebilmektedir. Transplantasyonu takip eden yıllarda deri tümörleri hızla büyür ve sayıları

giderek artar. Geniş sayılara ulaşması, agresif karakterleri ve genç hastalarda ortaya çıkması bu tümörlerin diğer tipik özellikleridir.^{1,2}

Olgu Sunumu

32 yaşındaki erkek hasta, bir yıldır yüzünde mevcut olan, son 6 aydır da giderek artan lezyonları nedeniyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde, 8 yıldan beri renal transplantasyon nedeniyle siklosporin A (250 mg/gün) ve mikofenolat mofetil (2 g/gün) kullandığı öğrenildi. Transplantasyon yapıldıktan sonra herhangi bir işte çalışmayan hastanın güneşle temasını arttıracak mesleki öyküsü yoktu. On yıl günde 1 paket sigara kullanan hasta transplantasyon yapılmadan 2 yıl önce sigarayı

Geliş Tarihi/Received: 19.07.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.10.2006

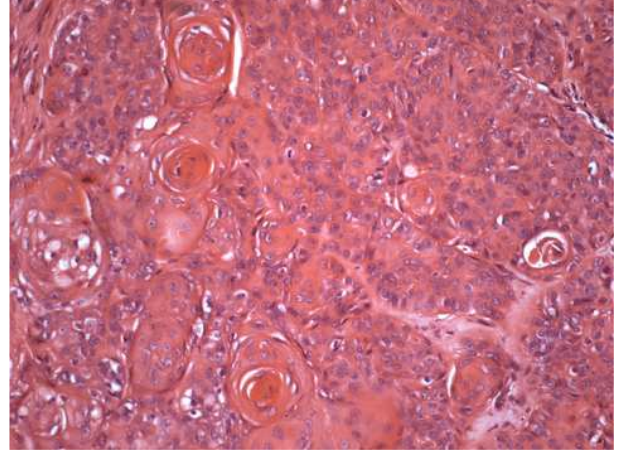
Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Fatma AYDIN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD,
55139 Kurupelit, SAMSUN
bennet@myynet.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17

213

birakmıştı ve soy geçmişi özellik göstermiyordu. Hastanın dermatolojik muayenesinde, sağ frontotemporal bölgede bir adet 1 x 1 cm çapında üzeri erode nodüler lezyonu, sol göz medial epikantusunda bir adet 0.5 x 0.5 cm çapında üzeri sarı krutlu, eritemli, erode makülopapüler lezyonları, burun dorsumunda 3 adet deri renginde yaklaşık 0.5 x 0.5 cm çapında, ülser, üzeri krutlu papülonodüler lezyonları, sol frontotemporal bölgede ve bilareral malar bölgelerde çok sayıda, en büyüğü 1 x 1 cm çapında, hiperkeratotik makülopapüler lezyonları mevcuttu (Resim 1, 2). Hastanın genel fizik muayenesinde ise lenfadenopati tespit edilmedi.



Resim 3. Epidermoid karsinomda belirgin keratinizasyon alanları içeren atipik skuamöz hücre adaları (HE X 20).



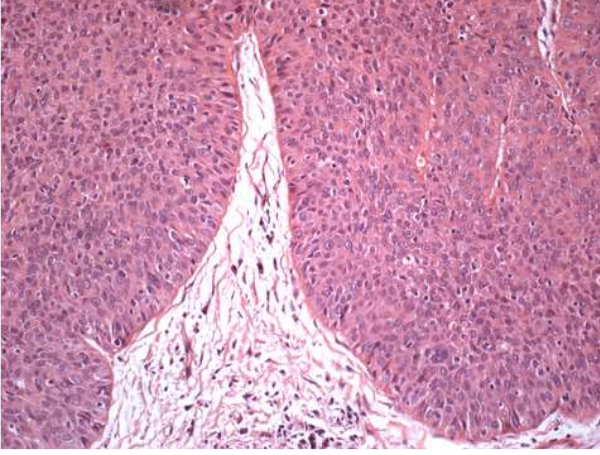
Resim 1. Sağ frontotemporal bölgede bir adet 1 x 1 cm çapında üzeri erode nodüler lezyonun görünümü.



Resim 2. Burun dorsumunda ve malar bölgedeki çok sayıda papülonodüler lezyonların görünümü.

Laboratuvar tetkiklerinde serum biyokimyası, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar analizi normal sınırlardaydı ancak eritrosit sedimentasyon hızı artmış olarak (50 mm/saat) tespit edildi. Akciğer grafisi normal olan hastanın metastaz düşündürecek radyolojik bulgusu yoktu. Hastanın burun dorsumundaki, sağ ve sol frontotemporal bölgesindeki lezyonlarından biyopsiler alındı. Sağ frontotemporal bölgedeki nodüler lezyonun histopatolojik incelemesinde, epitel altında solid adalar tarzında düzenlenmiş, arada “glob korne” formasyonları oluşturan atipik skuamöz hücrelerden kurulu tümöral gelişim (Resim 3), burun dorsumundaki nodüler lezyonun histopatolojik incelemesinde ise yüzeyi yer yer ülser keratinize çok katlı yassı epitel ile örtülü deri dokusu örneklerinde yüzeyden başlayarak epitel altı alanlara doğru infiltrate olan, periferinde palizatik dizilim gösteren atipik bazaloid hücrelerden kurulu tümöral gelişim izlendi. Sol temporal bölgedeki lezyondan alınan biyopsinin incelenmesinde de hiperkeratotik çok katlı yassı epitel ile örtülü deri dokusu örneğinde epidermisin bir kısmı atipik nükleuslara sahip epidermal hücrelerin düzensiz dağılımıyla irregüler hiperplazi gösterdiği izlendi (Resim 4). Üst dermiste bazofilik dejenerasyon ve mononükleer tipte iltihabi hücre infiltrasyonu mevcuttu.

Klinik ve histopatolojik değerlendirmeler sonucunda hastanın lezyonlarına sırasıyla iyi diferansiye epidermoid karsinom, bazal hücreli



Resim 4. Aktinik keratozda belirgin pleomorfizm gösteren , atipik epitel hücrelerinin hiperplazik epidermiste düzensiz dağılımı (HE X 20).

karsinom, aktinik keratoz tanıları konuldu. Skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve Bazal hücreli karsinom (BHK) lezyonları plastik cerrahi kliniği tarafından total olarak eksize edildi. Geriye kalan çok sayıdaki aktinik keratoz lezyonlarına ise kriyoterapi tedavisi uygulandı.

Tartışma

Transplantasyon hastalarında kanser insidansı %5-6 olup genel popülasyondan 100 kat daha fazladır. Bu hasta grubunda en sık görülen kanserler deri kanserleri olup, özellikle melanom dışı deri tümörleri tüm kanserlerin %43-50'sini oluşturmaktadır.³ Transplantasyon yapılan hastalarda gözlenen deri kanserleri genel popülasyonda görülenlere göre daha agresif ve invaziv seyretmektedir. Bu hastalarda görülen aktinik keratozlar kısa zamanda ve yüksek sıklıkla metastaz yapma eğilimi gösteren SHK'lere dönüşebilmektedir.⁴ Ek olarak normal popülasyonda 5:1 olan BHK/SHK oranı bu hasta grubunda 1:2'ye dönmüştür.³

Transplant hastalarında deri kanseri sıklığındaki artışın çeşitli faktörlerin etkileşimiyle olduğuna inanılmaktadır.³ Bunlar arasında insan lökosit antijeni (HLA) ve glutatyon-s transferaz polimorfizmi gibi genetik faktörler, immünyüpresyonun direkt etkisi, onkojenik virüslerle enfeksiyon, ultraviyole radyasyonuna maruziyet, erkek cinsiyet, deri tipi, sigara kullanımı, (SHK gelişimiyle ilişkisi gösterilmiş) aktinik keratozların varlığı, geç yaşta transplantasyon yapılması sayılabilir.^{2,3,5}

HLA B uygunsuzluğu SHK insidansını arttırırken, HLA A ve DR uygunsuzluğu ile SHK insidansı arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır.⁶ Erkek kardeşinden transplantasyon yapılan hastamızın transplantasyon öncesinde yapılan doku tiplendirmesinde HLA B grupları arasında uygunsuzluk tespit edilmemiştir.

İmmünyüpresif tedaviler, derinin hücrel ve sitokinlere bağlı immün sisteminde potansiyel zarar verici etkileriyle deri kanserlerinin insidansında artışa yol açmaktadır. Özellikle dermisdeki dentritik hücreler farmakolojik immünyüpresif tedavilerin periferik hedeflerinden biri olarak görülmektedir.^{7,8} Yapılan çalışmalarda Siklosporin A tedavisinin langerhans hücrelerinin farklılaşmasına ve fonksiyonuna etkisi olduğu gözlenmiş ve yine bazı çalışmalarda, transplant alıcılarında, güneş gören vücut bölgelerinde kontrol gruplarına oranla, dendritik hücrelerin sayısında ve alloantijen sunma kapasitesinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Özellikle siklosporin A'ya bağlı immünyüpresyon diğer immünyüpresif ajanlarla tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında doza bağlı olarak, derinin viral enfeksiyonlara ve tümör gelişimine karşı hassasiyetini arttırmaktadır. Bununla beraber immünyüpresif tedavi altındaki böbrek transplantasyonu hastalarında CD4 ve CD8 T hücrelerinin sayısında azalma ve doğal öldürücü hücrelerin fonksiyonlarında da kusur olduğu gösterilmiştir.⁹

İmmünyüpresyona ek olarak, ultraviyole radyasyonunun da DNA zincirinde kırılma ve dimer oluşumuna neden olarak kanser oluşumunu başlattığı bilinmektedir. Güneşe maruziyet derideki immünyüpresyonu arttırır ve pek çok prekanseröz lezyon ve SHK güneş gören vücut bölgelerinde ortaya çıkar. Ultraviyole'nin hasar yapıcı etkisinde, apoptozis, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve DNA tamirinde rol oynayan p53 tümör süpresör geni çok önemlidir. Ayrıca ultraviyole, cis üronik asid, IL4 ve IL10 gibi inflamatuvar sitokinler oluşturarak langerhans hücrelerinin sayı ve fonksiyonlarını da azaltmaktadır.¹⁰

Renal transplantasyon nedeniyle yapılan terapötik amaçlı immünyüpresyon ve çok sayıdaki aktinik keratozların varlığı bizim hastamızda deri kanserlerinin gelişiminde ana faktörler olarak değerlendirildi. Mesleki olarak ultraviyole teması

olmayan hastamızın bu konuda koruyucu önlemler almamış olması kümülatif güneş hasarı konusunda bilgi edinmemizi zorlaştırdı.

Sonuç olarak transplantasyon hastaları, artmış deri kanseri gelişim riski ve özellikle SHK gibi deri kanserlerinden ölümler nedeniyle özel bir hasta popülasyonudur. Güneşten koruyuculardaki SPF değeri eritem meydana gelmesine karşı koruyuculuk derecesi olup, immünsüpresyon veya mutasyondan korunma derecesi değıildir. Bu sebeple sadece güneşten koruyucu kremlerle yeterli korunma sağlayamayacağımızdan bu hastalara 10:00-16:00 saatleri arasında güneşten kaçınmaları ve koruyucu giysiler kullanmaları konusunda bilgi verilmelidir. Ayrıca prekanseröz lezyonların ve deri kanserlerinin erken fazda tanısı ve uygun biçimde tedavisi için dermatologlar tarafından sıkı biçimde takip edilmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wu JJ and Orengo IF: Squamous cell carcinoma solid organ transplantation. *Dermatol Online J* 2002; 8: 4.
2. Nashan D, Randy P, Kösters NC, Nashan B. Skin tumors in organ transplant recipients. *Hautarzt* 20067; (baskıda).
3. Penn T. Occurance of cancers in immunosupressed organ transplant recipient. *Clin Transpl* 1994;7:99-109.
4. Veness MJ, Quinn DI, Ong CS, et al. Agressive cutaneous malignancies following cardiothorasic transplantation the Australian experience. *Cancer* 1999;85:1758-64.
5. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Harden PN. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancers in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000;36:167-76.
6. Bouwes Bavincck JN, Vermeer BJ, van der Woude FJ, et al. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1991;325:843-8.
7. Chen T, Guo J, Yang M, et al. Cyclosporin A impairs dendritic cell migration by regulating chemokine receptor expression and inhibiting cyclooxygenase-2 expression. *Blood* 2004; 103: 413-21.
8. Dupperrier K, Farre A, Bienvenu J, et al. Cyclosporin A inhibits dendritic cell maturation promoted by TNF-alpha or LPS but not by double-stranded RNA or CD40L. *Leukoc Biol* 2002; 72: 953-61.
9. Gerlini G, Romagnoli P, Pimpinelli N. Skin cancer and immunosuppression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 127-36.
10. Hausteine UF, Paasch U. Agressive undifferentiated squamous cell carcinoma an immunosuppressed patient after kidney transplantation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3:44-6.