

XERODERMA PİGMENTOSUM VE LENFOMA BİRLİKTELİĞİ

(The Concomitance of Xeroderma Pigmentosum and Lymphoma)

Umut Demirci*, Ayşegül Zobi Akpolat**, İsmail Cengiz**, Ümit B. Üre**, M. Kemal Serez**,
A. Kadir Ergen**, A. Baki Kumbasar***

Özet

Xeroderma Pigmentosum (XP), otozomal resesif (OR) geçişli kuru, pigmente deri ile karakterize genetik bir hastalıktır. Fotosensitivite, pigmentasyon değişiklikleri, erken cilt yaşlanması ve cilt tümörleri ile seyreden genodermatoz olarak tanımlanır. Bu bulgular ultraviyole (UV) radyasyona artmış hücre hipersensitivitesi nedeni ile DNA onarım bozukluğu sonucunda oluşur. XP ve lenfoma birlikteliği literatürde daha önce bildirilmediğinden sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Xeroderma pigmentosum, lenfoma

Summary

Xeroderma Pigmentosum (XP) is an autosomal recessive (AR), characterized with dry and pigmented skin is a hereditary disease. Photosensitivity, pigmentation changes, early skin aging and skin tumors are the characteristics of genodermatosis. These findings are the result of cell hypersensitivity that is caused by ultraviolet radiation (UV) and these are the results of a DNA repair defect. Since XP and lymphoma have not been mentioned together in the literature previously, the present case was discussed.

Key words: Xeroderma Pigmentosum, lymphoma

* S.B. Haseki E.A.H. 3. Dahiliye Servisi Asistan Doktor

** S.B. Haseki E.A.H. 3. Dahiliye Servisi Uzman Doktor

*** S.B. Haseki E.A.H. 3. Dahiliye Servisi Klinik Şefi

30 yaşında bayan hasta yan ağrısı, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, öksürük şikayetleri ile tarafımıza başvurdu. Amca çocukları olan 19 yaşında sağlıklı anne ve 21 yaşında sağlıklı babanın dört çocuğunun ilki olan hastaya iki yaşında Xeroderma Pigmentosum (XP) tanısı konulmuş. Şikayetleri son üç aydır mevcut ve bu sürede 10 kilo kaybı olmuş. Özgeçmişinde 2 yaşında XP tanısı konulmuş, 15 yaşında tiroid operasyonu geçirmiş. 1998 yılında yüz bölgesine lazer epilasyon uygulanmış. Soygeçmişinde bir kardeş 10 yaşında havale nedeni ile eks olmuş, babada astım var, anne kalp kapak operasyonu geçirmiş. Tefor tablet günde bir tane ve güneş kremleri kullanıyor.

Fizik muayenede (FM) patolojik olarak tüm ciltte hiperpigmente ve depigmente alanlar mevcut. Her iki dudak kenarında ragadlar mevcut. Dil üzerinde 1 cm' lik yara mevcut. Boyunda geçirilmiş tiroid operasyonuna bağlı operasyon skarı ve her iki submandibuler 1.5 cm çaplı, sol aksillada 2 cm çapında ağrılı lenfadenopati (LAP) mevcut. Servikal, suboccipital, inguinal 1cm altı ağrılı multipl LAP mevcut. Solunum sisteminde sol kostofrenik sinüs (KFS) kapalı, sol AC 1/3 alt zonda solunum sesleri alınmıyor. Batın muayenesinde KC kot kavsini 2 cm aşılıyor, traube kapalı, kot kavsini 3 cm aşan SM mevcut. Batın sağ üst kadranda palpasyonla hassasiyet mevcut. Rebound yok. Defans yok. Diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı.

Laboratuar değerlerinde patolojik olarak TSH: 11.2 (0.4-4), LDH: 720 (220-550), GGT: 185 (7-49), AF: 154 (30-120), Trigliserid: 210 (0-200), HDL: 15 (35-65), Total protein: 5.4 (6.4-8.3), Albumin: 2.8 (3.5-5), Demir: 13 (50-156), TDBK: 156 (204-400) Ca: 7.9 (8.1-10.4) WBC: 9700, Hb: 6.9, Hct: 21.5, MCV: 56.8, Plt: 109000, RDW:28.9, Sedimantasyon: 40/h, Direkt coombs (+++), Haptogloblin: 8, Protein elektroforezinde patoloji saptanmadı. Ig G-A-M değerleri normal sınırlardaydı. Tam idrar tetkiki normaldi. 24 saatlik idrarda mikroalbumin 36.9 mg/ dl olarak saptandı. EKG normaldi. PA AC grafisinde bilateral KFS kapalıydı.

Hastanın fizik muayenesinde hepatosplenomegali saptanması nedeni ile yapılan batın ultrasonografisinde; hepatomegali (170 mm), splenomegali (154 mm), periportal, splenik hilusta ve paraaortik lenfadenopati (LAP), pelviste barsak ansları arasında serbest sıvı, sol plevral effüzyon saptandı. Yapılan plevral mayii incelemesinde; sıvı albumin/ serum albumin: 1.1 / 3, sıvı LDH / serum LDH: 263 / 931 olarak oranlandı ve light kriterlerine göre transuda olarak yorumlandı. Plevral effüzyonun hipoalbuminemiye bağlı olduğu düşünüldü. Periferde ve batında multipl LAP'ları olan hastanın boyun CT'de; tiroid glandında post-op değişiklikler, bilateral servikal zincirde en büyüğü 19 mm çapında multipl sayıda ve boyutta lenf nodları, toraks CT'de; mediastinal, bilateral hiler ve aksiller bölgede en büyüğü 2.5 cm çapında multipl sayıda ve boyutta lenf nodları, solda daha belirgin olmak üzere her iki hemitoraksta yaygın plevral effüzyon ve sol akciğer alt lob posterobazal segmentte kompresyon atelektazisi, batın CT'de; splenomegali, retroperitoneal, paraaortakaval ve bilateral inguinal kanalda en büyüğü 2 cm çapında lenf nodları, douglasta minimal serbest sıvı saptandı.

Mevcut periferik LAP'larından en büyüğü sol aksillar LAP eksizyonel biyopsi raporuna göre; Lenf düğümü normal yapısı silinmiştir. Yapıyı silen infiltrasyon histiositler, CD3(+) küçük T lenfositleri arada eozinofil ve plazma hücrelerinden yapıllı olup, başlıca mikst tiptedir. Bu infiltrasyon içinde dağınık ya da bir araya toplanma eğiliminde büyük hücreler vardır. Bunlar yuvarlak çekirdekli, ince kromatinli ve belirgin nükleoluslu, geniş sitoplazmalıdır. Seyrek olarak multinükleer alanları da vardır. Bunlar CD 20 ile membran boyanması göstermektedir. Bu hücrelerin bir bölümü CD 30 (+) ve CD 10(+) tir. EMA ve bcl-6 (-) tir. MUM-1 ve bcl-2 için büyük hücrelerde boyama yoktur. Patolojik tanı: Diffüz tipte B hücreli NHL. Aksiler lenf düğümü. Malign lenfoma- Periferik B hücreli -Büyük hücreli - T hücreleri ve histiositlerden zengin Büyük B hücreli lenfoma (THBZL) (WHO) ile uyumlu geldi.

Anemisi, indirekt bilirubinemisi, LDH yüksekliği, haptoglobin düşüklüğü, coombs pozitifliği ile otoimmün hemolitik anemisi nedeni ile metilprednizolon (MP 1mg/kg) verildi. Evrelendirme amacı ile yapılan kemik iliği (Kİ) biyopsisi; Hücreden zengin kemik iliği (%80 sellüerite) Multifokal, inter/paratrabeküler yerleşimli T lenfositleri ve eozinofillerden zengin zeminde seyrek CD 20+, EMA+ büyük B hücreleri içeren infiltrasyon alanları. Grade I,II retiküler lif artışı, infiltrasyon dışında belirgin eritroid hiperplazi, mikst normo/megaloblastik maturasyon, yüksek demir skoru, megakaryosit sayısında artma kesintisiz aktif myelopoez. Bulgular kemik iliğine T hücrelerinden zengin büyük B hücreli NHL yayılımı ile uyumludur olarak raporlandı.

Kİ, T hücrelerinden zengin büyük B hücreli NHL olarak geldiği için anti CD 20 antikorları (rituksimab) içermeyen CHOP protokolü (siklofosomid 750 mg/m²/g, adriamisin 50 mg/m²/g, vinkristin 1.4mg/m²/g, prednisolon 40 mg/m²/g) uygulandı. Takibinde pansitopeni gelişti; ateşinin de olması üzerine febril nötropeni protokolü uygulandı. Tedavi ile ateşi düşen, plevral effüzyonu kaybolan ve toraks ve batin CT'de LAP'ları kaybolan hastaya 6-8 kür CHOP planlandı. 3 hafta sonra 2. CHOP protokolü uygulandı. Halen polikliniğimizden takip ve tedavisi devam etmektedir.

TARTIŞMA

XP güneş ışığına aşırı duyarlılık ile gelişen cilt lezyonları ile karakterize nadir rastlanan kalıtsal hastalık grubudur. Fotosensitivite, pigmentasyon değişiklikleri, prematür cilt yaşlanması ve malign tümör gelişimi ile karakterizedir. Tüm etnik gruplarda görülmekte, erkekler ve kadınlar eşit etkilenmektedir. Genel populasyonda frekansı 250000 kişide 1 vakadır. Japonlarda daha sıktır. (40000 kişide 1) ⁽¹⁾. Hastalarda yaşam beklentisi 30 yılın altındadır. Otozomal resesif bir hastalık olduğu için hem annenin hem de babanın taşıyıcı olması gerekir. Bir çift XP tanısı almış çocuk sahibi ise diğer gebelikleri için genetik danışmanlık hizmeti almalıdır. Amniosentez veya koryon villus incelemesi ile antenatal tanı konulabilir. Kaposi hastalığı olarak da bilinir. ⁽²⁾ XPA (Xeroderma Pigmentosum, Tip A, Klasik form), XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG alt tipleri tanımlanmıştır. XPA ve XPC en sık rastlanan gruplardır. Bu yedi komplemantasyon grubundaki her biri için nükleotid eksizyon tamiri (NER) mekanizmasının farklı basamaklarındaki defekt sonucu DNA onarım bozukluğu meydana gelir. Bu farklılıklarda değişik klinik tablolara yol açar ⁽³⁾. Moleküler çalışmalar trikotiodistrofi (TTD) ve benzer özellikleri olan Cockayne sendromunun XP'nin komplemantasyon gruplarında yer aldığını göstermiştir ⁽⁴⁾.

Akut güneş yanığı ve persiste eden eritem genelde ilk semptomdur. Bu semptomlarda doğumdan sonra veya izleyen ilk üç yılda gelişir. Diğer vakalarda geç çocukluk çağında tanı alır veya nadir olarak da erişkin döneme kadar fark edilmeyebilir ⁽²⁾. İleri dönemlerde, 20 yaşından daha önce, güneşe maruz kalan bölgelerde bazal hücreli, skuamöz hücreli ve melanom gibi deri kanserlerinin gelişme riski yaklaşık 1000 kat artmıştır. Bu kanserler genel populasyonda 6. dekatta gelişmesine karşın bu hasta grubunda ortalama 8 yaşında görülmektedir. Major morbidite nedeni deri kanserleridir. Malign beyin tümörleri dahil iç organ tümörleri de normal populasyona göre 20 kat artmıştır ^(1,5). Deri kadar gözleri de etkileyebilir ve vakaların yaklaşık %80'ninde göz tutulumu vardır ve genelde başlangıç fotofobi ve konjunktivit şeklindedir. Mental retardasyon, spastisite, ataksi, dwarfizm gibi nörolojik anormalliklere vakaların %20'sinde rastlanmaktadır. Daha sık olarak XPA ve XPD gruplarında rastlanır. Bu hastalar arasında median IQ skoru 45 (15-81) olarak saptanmıştır ⁽⁶⁾.

Literatürden 297 makalenin derlendiği 830 hastalık bir incelemede hastaların median yaşı 12 ve kadın erkek oranı yaklaşık olarak eşit olup %45 hastada bazal hücreli veya skuamöz

hücreli kanser tanımlanmıştır. Hastaların %5'inde melanom saptanmıştır. Göz tutulumu %40, nörolojik tutulum %18 hastada tanımlanmıştır (5).

36 hastanın 7 yıllık değerlendirmesinde 6 hastada skuamöz hücreli kanser gelişmiş olup, 29 hastada göz tutulumu izlenmesine rağmen hastaların hiçbirinde nörolojik anormallik saptanmamıştır (7).

1990 ile 2000 yılları arasında 120 hastayı içeren bir çalışmada kadınlar hastaların %54'ünü oluşturmuştur. Hastalarda ilk tümörün medyan yaşı 7.7 olarak hesaplanmıştır. 96 hastada 153 deri kanseri, 31 hastada göz kanseri saptanmıştır (8).

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) için predispozisyon yaratan nedenler arasında XP yer almakla birlikte (9) NHL ve XP birlikteliğine literatürde rastlanmamıştır. XP'de deri kanserleri ve beyin tümörleri dahil solid tümörler sıklıkla bildirilmesine rağmen lenfoma ile birlikteliği bildirilmemiştir. Bu büyük olasılıkla XP'un nadir rastlanır bir hastalık olmasından kaynaklanmakta olup vakamız ile bu birlikteliğini sunmak istedik.

KAYNAKLAR

1. Xeroderma Pigmentosum Marcelo G Horenstein, MD, A Hafeez Diwan, MD, Department of Pathology, MD Anderson Cancer Center Last Updated: June 8, 2005
2. Xeroderma pigmentosum. An inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair. Robbins JH, Kraemer KH, Lutzner MA, Festoff BW, *Coon HG Ann Intern Med* 1974 Feb; 80 (2): 221-48
3. DNA Repair and Premature Aging Syndromes- Meltem Müftüoğlu *Turk J Biochem* 2003; 28(1) 20-24
4. Yalancı beta talasemi taşıyıcılığı saptanan bir trikotiodistrofi olgusu: K. Çefle, Ş. Palanduz, Ş. Öztürk, S. Yavuz, M. Eraksoy, C. Baykal, G. Dinçol, M. Dilmener. *Turkish J Haematology* 2003, Volume 20, Number 3
5. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. Cleaver JE. Laboratory of Radiobiology, University of California Medical Center, 1968
6. Xeroderma Pigmentosum. Peter Hedera MD, John K Fink MD, Last Updated: August 5, 2005
7. Incidence of xeroderma pigmentosum in Larkana, Pakistan: a 7-year study. Bhutto AM, Shaikh A, Nonaka S. *Br J Dermatol* 2005 Mar;152(3):545-51
8. Cutaneous tumors during xeroderma pigmentosum in Morocco: study of 120 patients Moussaid L, Benchikhi H, Boukind EH, Sqalli S, Mouaki N, Kadiri F, Lakhdar H. *Ann Dermatol Venereol* 2005 Jan;132(1):49
9. Non-Hodgkin's Lymphoma. Terry Hayes, Baylor College of Medicine MD, Ph.D. 2001