

# Epidermodisplazya Verrüsiformisli İki Kardeş Olguda Erken Yaşta Skuamöz Hücreli Karsinom Gelişimi

## Early Development of Squamous Cell Carcinoma in Two Sister Cases with Epidermodysplasia Verruciformis

Ömer Çalka, Serap Güneş Bilgili\*, Necmettin Akdeniz, İrfan Bayram\*\*

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

\*İpekyolu Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Van, Türkiye

\*\*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

### Özet

Epidermodisplazya verrüsiformis (Lewandowsky-Lutz sendromu), multipl verruka plana, pitriyazis versikolor benzeri lezyonlar, hücrel immünitede bozukluk ve özellikle güneşe maruz kalan bölgelerde deri kanseri gelişimi ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. En sık otozomal resesif geçiş gösterir. Epidermodisplazya verrüsiformisli hastalarda en sık gelişen kanser türü skuamöz hücreli kanserlerdir. Deri kanserlerinin % 90'dan fazlasında human papilloma virüs bulunur. En sık tespit edilen human papilloma virüsler 5,8 ve 47 tipleridir. Epidermodisplazya verrüsiformis tedavisi başlıca önleyici yöntemlerden oluşur. Fotokoruma tedavide önemlidir. Bu makalede, verruka plana, pitriyazis versikolor benzeri lezyonlar ve güneşe maruz kalan bölgelerde skuamöz hücreli karsinom gelişen iki kız kardeş hastalığın nadir görülmesi ve erken yaşta malinite gelişimi nedeni ile sunulmuştur. (*Türkderm 2010; 44: 92-5*)

**Anahtar Kelimeler:** Epidermodisplazya verrüsiformis, human papilloma virüs, skuamöz hücreli karsinom

### Summary

Epidermodysplasia verruciformis (Lewandowsky-Lutz syndrome) is an uncommon disease characterized by multiple plane warts, pityriasis versicolor-like lesions, defects of cell-mediated immunity, and tendency to develop skin malignancies, primarily on sun-exposed areas. Most commonly it is inherited as an autosomal recessive trait. Squamous cell carcinoma is the most common type of skin cancer found in patient with epidermodysplasia verruciformis. Human papilloma virus 5, 8, and 47 are found in more than 90% of epidermodysplasia verruciformis skin cancers. Treatment for epidermodysplasia verruciformis consists largely of preventive measures. Photoprotection remains essential for management. In this report, two sister case of epidermodysplasia verruciformis with plane warts, pityriasis versicolor-like lesions, and squamous cell carcinomas on sun-exposed areas of skin was presented for it is a rarely encountered disease and associated with early development of malignancy. (*Türkderm 2010; 44: 92-5*)

**Key Words:** Epidermodysplasia verruciformis, human papilloma virus, squamous cell carcinoma

### Giriş

Epidermodisplazya verrüsiformis (EV), ultraviyole ışınları, hücrel immün yetmezlik ve onkojenik potansiyeli olan human papilloma virüslerin (HPV) etyolojide rol oynadığı genetik geçişli bir hastalıktır. Çocukluk çağında başlayan verruka plana veya pitriyazis versikolor benzeri kırmızı kahverengi plaklarla karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Otuz yaşından sonra bu lezyonlarda skuamöz hücreli karsinom (SHK) gelişebilir. Malin değişim güneş gören alanlarda, özellikle alında daha fazladır<sup>1,2</sup>.

EV tanısı konulan 18 ve 15 yaşlarındaki iki kız kardeşin yüz bölgesinde oluşan ülser ve hiperkeratozik plaklardan alınan deri biyopsileri SHK ile uyumlu idi. Nadir görülmesi ve erken yaşta malinite gelişimi nedeniyle sunumları kararlaştırıldı.

### Olgu 1

On sekiz yaşındaki kadın hasta, yaklaşık 4 ay önce yüzünde özellikle alın ve göz çevresinde sert kabarıklık ve kabuklanmalar ve bu kabukların kalkması ile oluşan yaralar şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hi-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ömer Çalka, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye  
Tel.: +90 432 215 04 70-215 04 78/6092 E-posta: omercal@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 10.10.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.01.2010

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



kayesinden 10 yıl önce boynunda, kırmızı-kahverengi lekelere, her iki elde küçük kabarıklıklar başladığı, zamanla yavaş bir şekilde arttığı ve 8 yıl önce bu şikayetlerle polikliniğimize başvuran hastaya, yapılan deri biyopsisi ve klinik muayene ile EV tanısı konulduğu öğrenildi.

Dermatolojik muayenesinde; boyunda ve göğüs üst kısmında kırmızı-kahverengi hiperpigmente maküller, her iki el dorsumunda 3-4 mm çaplı hafif lividi eritemli yassı papüller, yüzde özellikle alın ve göz çevresinde 0,5-1 cm çaplı üzeri sarı-siyah renkli sert yapışık krutun olduğu, hiperkeratozik pa-



Resim 1. Olgu 1, sağ frontoparietal bölgede 9x5 cm ebatlı keskin sınırlı zemini kanamalı, deriden kabarık ülser

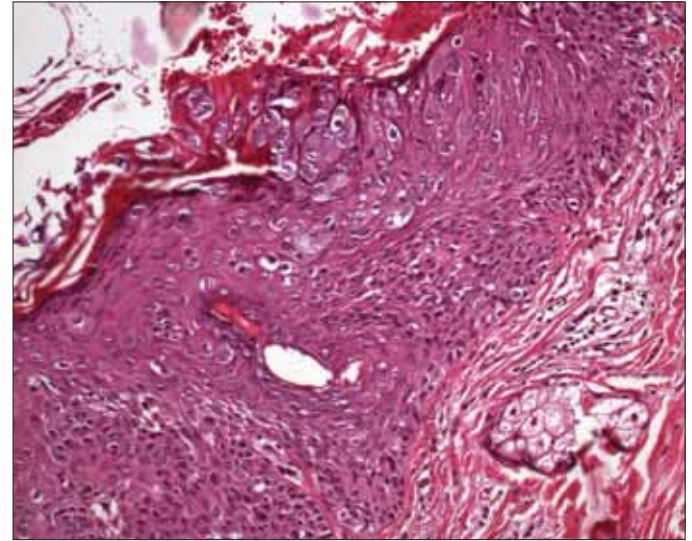


Resim 2. Olgu 2, el dorsumunda 3-4 mm çaplı hafif lividi eritemli yassı papüller, alında, sağ alt göz kapağında 0,5-1 cm çaplı üzerinde sarı-siyah renkli sert yapışık krutun olduğu hiperkeratozik papül ve plaklar

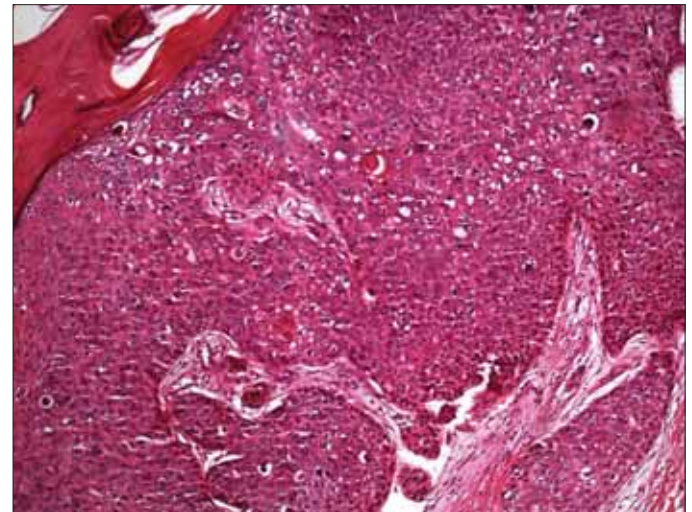
pül ve plaklar ile sağ frontoparietal bölgede 9x5 cm ebatlı keskin sınırlı zemini kanamalı, deriden kabarık ülser vardı (Resim 1). Sistemlerin sorgulanmasında genel vücut ağrısı ve halsizliği olan hastanın sistemik muayenesi normaldi. Soygeçmişinde anne babanın akraba olduğu ve bir erkek ve bir kızkardeşinde de benzer şikayetler olduğu öğrenildi.

Rutin laboratuvar incelemelerinde hemogram, biyokimya, tam idrar tetkiki, Ig E, ASO, akciğer grafisi normal olarak değerlendirilen hastanın eritrosit sedimentasyon hızı 35 mm/h (0-10 mm/h), CRP 35 (0,5) brucella wright aglütinasyon testi 1/320 değerleri yüksekti.

İnfeksiyon hastalıkları ile konsulte edilerek brucella tanısı konulan hastaya rifampisin tb 300 mg/gün, doksisisiklin tb 200 mg/gün başlandı. Hastaya ayrıca EV'e yönelik sistemik tedavi olarak asitretin kap. 25 mg/gün, simetidın tb 400 mg/gün, levamizol drj 160 mg/gün ve topikal olarak ülsera-



Resim 3. Malpighi tabakası ve granüler tabakada vakuollü hücreleri içeren hiperkeratotik ve akantotik epidermis, hafif bazofilik sitoplazmalı etkilenmiş bazokeratinositler (HE x20)



Resim 4. Az diferansiye skuamöz hücreli karsinom ile uyumlu histopatolojik görünüm (HE x10)

alanlara sodyum fusidat krem, hiperkeratozik lezyonlara da %10'luk salisilik asit başlandı. Altı haftalık brusella tedavisinden sonra 3 milyon iü/haftada 3 gün olmak üzere 4 hafta interferon alfa 2a tedavisi verilen hasta SHK cerrahi tedavisi için başka bir merkezdeki Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi servisine sevk edildi.

## Olgu 2

Olgu 1'in kızkardeşi olan 15 yaşındaki hastanın 2 ay önce yüzünde kalın, sert kabarıklıklar başlamış. Yaklaşık 10 yıl önce boynunda, göğüs ön yüzde, kırmızı-kahverengi lekeler ve her iki elde küçük kabarıklıkların başladığı, ablası ile birlikte 8 yıl önce polikliniğimizde yapılan deri biyopsisi ve klinik muayene ile EV tanısı konulduğu öğrenildi.

Dermatolojik muayenesinde boyunda, göğüs üst kısmında, kırmızı-kahverengi hiperpigmente maküller, her iki el dorsumunda 3-4 mm çaplı hafif lividi eritemli yassı papüller, yüzde özellikle alında, sağ alt göz kapağında toplam 5 adet 0,5-1 cm çaplı üzerinde sarı-siyah renkli sert yapışık krutun olduğu hiperkeratozik papül ve plaklar vardı (Resim 2). Sistemik muayenesi normaldi. Rutin laboratuvar incelemeleri normal olarak değerlendirildi. Tedaviyi kabul etmeyen hasta kontrollere gelmedi.

Her iki olguda elden alınan deri biyopsisinin sonucunda malpighi tabakası ve granüler tabakada vakuollü hücreleri içeren hiperkeratotik ve akantotik epidermis ve ayrıca etkilenmiş bazokeratinositlerin bol, hafifçe bazofilik sitoplazması olup EV ile uyumlu idi (Resim 3). Yüzdeki hiperkeratozik plak ve ülserden alınan deri biyopsileri sonucunda ise az diferansiye skuamöz hücreli karsinom ile uyumlu olarak hücrelerin çoğu atipik olup, epidermal kitlelerle dermisin invazyonu ve yalnızca küçük hücre gruplarında keratinizasyon izlenmekteydi. Keratin incileri görülmedi (Resim 4).

## Tartışma

Epidermodisplazyza verrüsiformis, 1922 yılında Lewandowsky-Lutz tarafından tanımlanmıştır (3). Otozomal resesif geçişli olan hastalıkta X'e bağlı ve otozomal dominant geçiş de bildirilmiştir. Ayrıca son yıllarda iki komşu gende (EVER 1 ve EVER 2) patojenik mutasyonlar tanımlanmıştır<sup>2,3</sup>.

Sıklığı bilinmemekle birlikte nadir bir hastalıktır<sup>3</sup>. Cinsiyet farkı görülmez. Genellikle infant veya erken çocukluk döneminde deride çok sayıda verrüköz lezyon ve plak oluşumu ile başlar<sup>2</sup>. Olgularımızda da 5 ve 8 yaşlarında iken ellerde verrüköz lezyonlar ile hastalık başlamıştı.

EV'li hastalarda 30'dan fazla HPV varlığı bildirilmiştir. Bu HPV'ler, EV ile birlikte olan deri kanserlerinin %90'dan fazlasında görülen, yüksek onkojenik potansiyeli olan HPV tipleri (HPV 5, 8, 10, 47) ve düşük onkojenik potansiyeli olan HPV tipleri (HPV 14, 20, 21, 25) olmak üzere iki gruba ayrılabilir<sup>2</sup>.

EV'de düz verruka ve pitriyazis versikolor benzeri olmak üzere iki tip lezyon tanımlanmıştır. Düz verruka benzeri lezyonlar en sık görülen lezyonlar olmakla birlikte pitriyazis versikolor benzeri lezyonlar EV'li hastaların %75'inde görülür ve

hastalığın geç döneminde ortaya çıkar<sup>3</sup>. Verruka benzeri lezyonlar sıklıkla el, ayak ve yüzde görülürken, pitriyazis versikolor benzeri lezyonlar ise gövde, boyun ve ekstremitelerin proksimalinde görülür<sup>1,3</sup>. Her iki olgumuzda da el dorsumlarında verruka benzeri lezyonlar, göğüs önyüz ve boyunda ise pitriyazis versikolor benzeri lezyonlar vardı.

EV'li hastalarda malin tümör gelişimi tipik olarak hayatın dördüncü ve beşinci dekadında görülmeye başlar. Malinite gelişme oranı %30-60 olarak bildirilmiştir<sup>4</sup>. En sık ultraviyoleye maruz kalan alanlarda ve sıklıkla aktinik keratoz, karsinoma in situ, Bowen hastalığı, daha sonra invaziv SHK ve daha az sıklıkla bazal hücreli karsinom görülür<sup>5,6</sup>. SHK'ler de novo gelişebilir ancak genellikle çok sayıda aktinik keratoz veya Bowen hastalığı lezyonları zemininde ortaya çıkar<sup>1</sup>. Özellikle alın olmak üzere güneşe maruz kalan bölgelerde görülmesi ultraviyolenin karsinogenezde rol oynadığını düşündürmektedir<sup>5</sup>. Tümörler yavaş gelişim gösterir ve lokal olarak destruktiftir, metastaz çok nadirdir<sup>2,5</sup>. Olgularımızda SHK literatürde bildirilenden daha erken dönemde ortaya çıkmıştı. Tipik olarak alın yerleşimli lezyonlardı.

EV'li hastalarda kanser gelişiminin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan araştırmalar onkojenik HPV'lerin p53 ve pRb gibi antionkojen proteinler arasında hücre siklus regülasyonu, DNA onarımı ve apoptozis süreçlerinde etkileşimler olduğunu göstermiştir. EV ile birlikte görülen tümörlerde E6 ve E7 transkript gen ürünleri tespit edilmiştir. Kanser lezyonlarında HPV 5, 8, 47 gibi yüksek riskli tipler viral genomda özel olarak E6 ve E7 bölgelerini ekspres ederler. E6 ve E7'nin p53 ve pRb başta olmak üzere antionkogen bir ürünü nötralize etme özelliği vardır. Sonuçta bu proteinler programlanmış hücre ölümünde immortalizasyon oluşturarak keratinositlerin malin hücrelere dönüşümüne neden olurlar. Sonuç olarak programlanmış hücre ölümünün yetersizliği DNA hasarı olan hücrelerin eliminasyonunu azaltarak yassı hücreli epitelyumun malin değişimine neden olabilir. Ayrıca EV'li hastalarda UVB ile indüklenen lokal immün supresyonun tümör nekrozis-, transforme edici büyüme faktörü, interlökin 4 ve sis ürokanik asit gibi immünsüpresif sitokinler aracılığı olduğu düşünülmektedir<sup>2,6</sup>.

EV'li hastaların SHK'lerinde karakteristik olarak UVB'nin sebep olduğu p53 mutasyonları bulunması, EV'li hastalarda kanser gelişimi ve UV maruziyetinin yakın ilişkisini doğrulamaktadır<sup>1,6</sup>. Histopatolojisinde en karakteristik bulgular epidermistedir. Verruka plana benzeri lezyonlarda keratinositlerde perinükleer halo olan hafif hiperkeratoz ve akantoz görülür. Granüler ve spinöz tabakada büyük, berrak, dumanlı veya açık mavimsi soluk bir sitoplazmalı ve santral piknotik nükleuslu hücreler vardır. Premalin tümörlerde normal keratinosit maturasyonu korunmuşken malin lezyonlarda yüzey maturasyonu kaybolmuştur. Premalin lezyonlarda belirgin atipik, diskeratotik hücreler görülür. İnvaziv malin tümörler genellikle skuamöz diferansiyasyon gösterirler<sup>1,2</sup>. Her iki olgumuzda verruka plana benzeri lezyonların histopatolojisi EV ile, alındaki hiperkeratozik plakların histopatolojisi ise SHK ile uyumlu idi.

EV'in kesin bir tedavisi yoktur. Hastalara UV-B, UV-A ve X ışınlarından korunması önerilmelidir. İntralezyonel interfe-

ron ve retinoid tedavileri denenmiştir fakat etkileri kısmi ve geçici olmuştur. HPV'ye bağlı ilerlemiş karsinomlarda 13-sis retinoik asid ve interferon alfa veya kolekalsiferol analogları denenmiştir. Asitretin ve interferon alfa-2a tedavileri ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir<sup>2,7</sup>. Bir çalışmada 40 mg/kg/gün oral simetidin tedavisi ile 3 aylık tedavi sonrası belirgin iyileşme görülmüş ve 6 aylık izlemde nüks saptanmamıştır<sup>8</sup>. Benin ve premalin lezyonların tedavisinde cerrahi, elektrocerrahi ve kriyoterapi kullanılır. Lokalize multipl malin lezyonlarda yeni kanser gelişimini önlemek için etkilenmemiş derinin ototransplantasyonu sonucu başarılı sonuçlar alınmıştır<sup>2</sup>. Birinci olgumuzun tedavisinde sistemik olarak asitretin, simetidin, levamizol ve 3 milyon iü/haftada 3 gün olmak üzere interferon alfa 2a başlandı ancak belirgin bir düzelme gözlenmedi. Hasta SHK'ın cerrahi tedavisi için Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi servisine sevk edildi.

EV'li hastalarda özellikle güneş gören alanlarda SHK, Bowen hastalığı, bazal hücreli karsinom gelişme olasılığı yüksek olduğundan dolayı hastalar güneşten korunma konusunda bilinçlendirilmelidir. Ultraviyoleye maruz kalındığında uygulamamızda olduğu gibi literatürde bildirilenden daha erken yaşta malinite gelişebilmektedir.

## Kaynaklar

1. James WD, Berger TG, Elston DM: Viral Diseases. Andrews' Diseases of the Skin. 10th ed. Canada; WB Saunders; 2006.p.367-420.
2. Erdal E. [Viral Diseases]. In eds Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC. Pediyatrik Dermatoloji. 1. Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri; 2005;607-43.
3. Haris AJ, Purdie K, Leigh IM, Proby C, Burge S: A novel human papillomavirus identified in epidermodysplasia verruciformis. Br J Dermatol 1997;136:587-91.
4. Aslan G, Altıntaş H, Görgü M, İkizoğlu G: [Epidermodisplasia verruciformis and intraoral epidermoid carcinoma (case report)]. T Clin Dermatol. 2001;11:38-41.
5. Segura S, Carrera C, Ferrando J et al: Dermoscopy in Epidermodysplasia Verruciformis. Dermatol Surg 2006;32:103-6.
6. Öztürkcan S. Derinin Viral HastalıklarıEd. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009;554-650.
7. Anadolu R, Oskay T, Erdem C, Boyvat A, Terzi E, Gürgey E: Treatment of epidermodysplasia verruciformis with a combination of acitretin and interferon alfa-2a. J Am Acad Dermatol 2001;45:296-9.
8. Micali G, Nasca MR, Dall'Oglio F, Musumeci ML: Cimetidine therapy for epidermodysplasia verruciformis. J Am Acad Dermatol 2003;48:9-10.