

Akut Miyeloid Lösemili Bir Olguda G-CSF'e Bağlı Atipik Piyoderma Gangrenozum

G-CSF-Induced Atypical Pyoderma Gangrenosum in a Patient with Acute Myeloid Leukemia

Ayşe Akman, Işıl Küçükyılmaz, Özlem Yerebakan, M. Akif Çiftçioğlu*

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve *Patoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), insanlarda fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar, akut myeloid lösemi (AML) hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından veya rekombinant DNA teknikleri ile üretilen bir hematopoetik büyüme faktörüdür. Nötrofil yapımını uyardığı için, kemoterapiye bağlı nötropeni veya diğer nötropenik durumları iyileştirmek için kullanılmaktadır. G-CSF kullanımına bağlı farklı deri reaksiyonları bildirilmiştir. Burada AML'li olgu, G-CSF kullanımının AML'nin uyarıcı etkisiyle atipik piyoderma gangrenozum (PG) geliştirebileceğine dikkat çekmek için sunulmuştur. (*Turkderm 2006; 40: 139-41*)

Anahtar Kelimeler: G-CSF, piyoderma gangrenozum, lösemi

Summary

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is a hematopoietic growth factor that is produced in humans by a variety of cells including fibroblasts, endothelial cells, macrophages, acute myeloid leukemia (AML) cells or recombinant DNA techniques. Since it stimulates the proliferation of neutrophils, G-CSF has been used for the amelioration of chemotherapy-induced neutropenia or other neutropenic conditions. Several cutaneous reactions have been reported due to the use of G-CSF. We present a case with AML to emphasize that G-CSF administration may lead to atypical bullous pyoderma gangrenosum (PG) by stimulatory effect of AML. (*Turkderm 2006; 40: 139-41*)

Key Words: G-CSF, pyoderma gangrenosum, leukemia

Rekombinant insan granülosit koloni uyarıcı faktörü (G-CSF) olan filgrastim, glikoprotein yapısında hematopoetik bir büyüme faktörüdür. Kemik iliğindeki fonksiyonel nötrofil üretimi ve salınımını regüle etmesi nedeniyle kemoterapiye bağlı nötropeni süresini kısaltmak ve febril nötropeni insidansını azaltmak, ayrıca bazı nötropeni ile seyreden hastalıklarda kök hücre mobilizasyonu yapmak amacıyla neredeyse rutin olarak kullanılmaktadır^{1,2}. Son yıllarda bu endikasyonlarda sık kullanımına bağlı çeşitli deri reaksiyonları bildirilmiştir^{3,4}.

Olgu

69 yaşında erkek hasta, hematoloji bölümünde AML-M1 tanısıyla takip edilirken gövdesinde gelişen döküntü nedeniyle görüldü. 1 ay önce AML-M1 tanısı

konulduğu, 1. kür sitozin arabinozid, daunorubisin, prednizolon kemoterapisi aldığı, takiben febril nötropeni gelişmesi üzerine G-CSF, vankomisin, imipenem, asiklovir, amfoterisin B ve metoklopramid aldığı öğrenildi. Özgeçmişinde, bilinen bir dermatolojik hastalık veya başka bir özellik yoktu. Tedavinin 10. gününde sırtında ağrısız, kaşıntılı olmayan döküntü geliştiği öğrenildi. Dermatolojik muayenede, gövde sağ yarısına lokalize, bül etrafında eritem ve purpurik papüllerin yer aldığı, lineer dağılımlı, iris benzeri lezyonlar saptandı. Laboratuvar incelemede, lökosit sayımı 600/mm³, nötrofil sayımı 200/mm³ idi. Tzanck testinde multinükleer dev hücre görülmedi. PG, Sweet sendromu, fiks ilaç erüpsiyonu ön tanılarıyla alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde; lezyon ortasında bülün ayrışması nedeniyle epiderminin büyük bir bölümünün sıyrıldığı, dermiste nötrofil ve lenfositlerden oluşan



mikst tip yangısal infiltrasyon saptandı ve PG ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 1). PG gelişimini tetiklemiş olabileceği düşünülerek sadece G-CSF kullanımı durduruldu. Lezyonlarında 5 gün içinde belirgin gerileme gözlemlendi. Kemoterapi almadığı dönemde, yine nötropeni nedeniyle G-CSF'in 30 MU/gün subkutan enjeksiyon şeklinde tekrar uygulanmasının 4. gününde ise, eski lezyonlarda aktivasyon ve lineer dağılıma uyan yeni lezyon gelişimi saptandı (Şekil 2). G-CSF kullanılmaksızın 2. kür kemoterapi uygulamasından sonra ise lezyonlar tekrarlamadı.

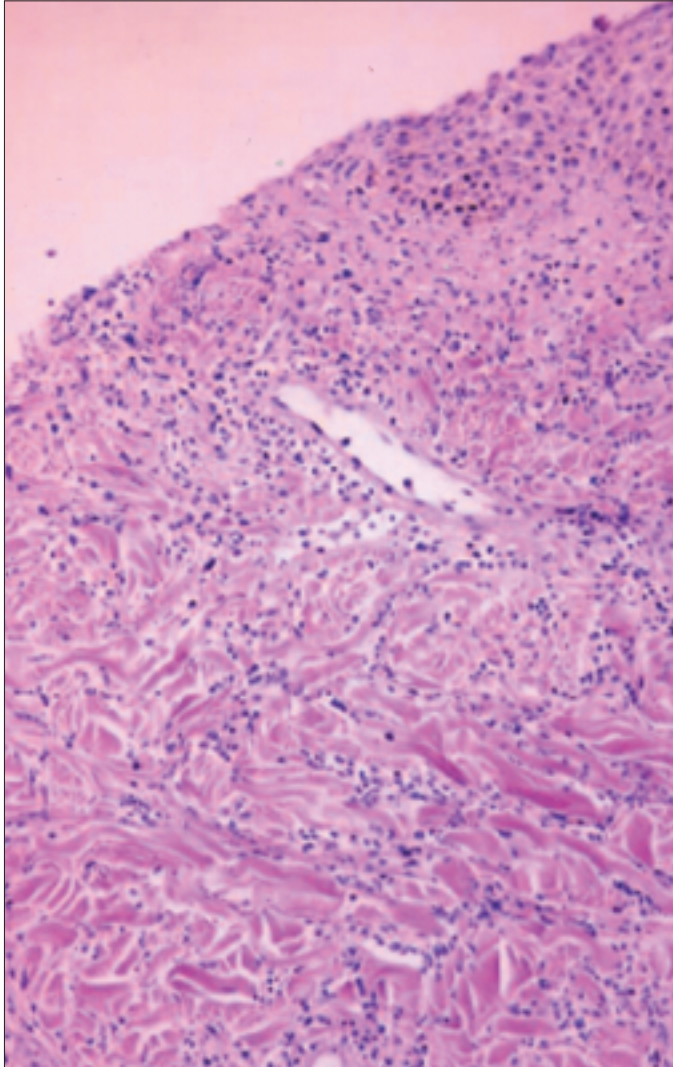
Tartışma

G-CSF, fizyolojik olarak ilik stroma hücreleri, endotel hücreler, fibroblastlar ve makrofajlardan salgılanmaktadır. Kemik iliğinde pluripotent kök hücrelerinden matür kan hücreleri oluşumunda, enfeksiyon ve inflamatuvar olaylarda da rol oynayan sitokinlerden biridir. G-CSF'in nötrofil üretimine ve fonksiyonlarına etkisinin yanısıra myelomonositik öncü hücreler ve endotelial hücrelere de etki etmektedir. Ayrıca hücre adezyon moleküllerinin (ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1) ekspresyonunu da

arttırdığı gösterilmiştir¹⁻³. Böylece tedavide G-CSF kullanımına bağlı olarak lökositlerin deriye göç etmesi ve endotel hücrelere bağlanması sonucunda inflamatuvar hastalıkların ortaya çıktığı ve/veya kötüleştiği düşünülmektedir.

Deride nötrofilik akümülyasyon ile giden; lokal reaksiyonlar, Sweet sendromu, PG, lökositoklastik, nekrotizan vaskülit, yaygın follikülitis, nötrofilik ektrin hidradenitis ve psöriazis'te alevlenme gibi reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir^{3,4}.

G-CSF alırken lökosit ve nötrofil sayısında yeterli yükselme olmayan olgumuzun lezyonlarının ilacın kesilmesini takiben dramatik şekilde iyileşmesi, lezyon gelişimine G-CSF'in neden olduğunu desteklemekteydi. G-CSF'in, kemoterapotik ilaçların nötropeni riskini azaltarak yüksek dozlarda kullanımına imkan vermesi nedeniyle kemoterapotik ilaçlara bağlı ilaç reaksiyonları riskini arttırabileceği de düşünülmektedir⁵. Ancak G-CSF yanısıra kemoterapi ve febril nötropeni nedeniyle antibiyotik, antifungal, antiviral başta olmak üzere çok sayıda ilaç kullanan olgumuzda nötropeninin devamı nedeniyle 2. kez G-CSF'in verilmesini takiben eski lezyonlarda alevlenme ve yeni lezyon çıkışı ayrıca 2. kez aynı kemoterapi ilaçlarını alırken



Şekil 1. Epiderminin büyük bir bölümünün sıyrıldığı, dermiste nötrofil ve lenfositlerden oluşan mikst tip yangısal infiltrasyon (x100)



Şekil 2. G-CSF'in tekrar kullanımını takiben eski lezyonlardan üst ikisinde aktivasyon

tekrarlamaması nedeniyle lezyonların G-CSF'e bağlı geliştiğini düşündürmüştür.

Lezyonlardan PG, Sweet sendromu, fiks ilaç erüpsiyonu ön tanılarıyla alınan biopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde; gerçek lökositoklastik vaskülit olmaksızın dermiste nötrofillerden zengin dermal infiltrasyonun yanısıra epidermis kaybının varlığı ve kliniğiyle birlikte olgu "atipik büllöz PG" olarak değerlendirildi.

Reaktif nötrofilik bir dermatoz olan PG, inflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere hematolojik maligniteler, romatolojik hastalıklar gibi sistemik hastalıklara ya da interferon, G-CSF, GM-CSF gibi ilaç kullanımına eşlik edebilir. PG'nin atipik büllöz formu hemorajik bül ve yüzeysel ülserasyonla karakterizedir. Lezyonların çoğunlukla yüz, üst ekstremiteler ve çoğunlukla da el dorsalinde lokalize olduğu bildirilmiştir. Akut başlangıçlı olup ülseratif formuna göre daha az destrüktiftir. AML, miyelodisplazi gibi miyeloproliferatif hastalıklarla birlikte daha sık olarak görülmekte olup löseminin habercisi de olabilmektedir⁵⁻⁹. Ayrıca AML hücrelerinin G-CSF sentezledikleri de gösterilmiştir². Bu nedenle, olguda AML'nin, G-CSF kullanımına bağlı büllöz PG oluşumunu kolaylaştırmış olabileceğini düşündürmektedir.

AML zemininde, G-CSF kullanımına bağlı olarak gelişen bir atipik PG olgusu lineer lokalizasyonu ve farklı klinik görünümüne dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

Kaynaklar

1. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C: Cytokins. Basic and Clinical Immunology. Ed. Stites DP, Terr AI. East Norwalk, Appleton & Lange 1991; 78-100.
2. Shirafuji N, Asano S, Kozai K, Takahashi S, Matsuda S, Takaku F, Nagata S: Production of granulocyte colony-stimulating factor by acute myelomonocytic leukemia cells. *Leuk Res* 1988; 12: 745-50.
3. Glass LF, Fotopoulos T, Messina JL: A generalized cutaneous reaction induced by granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 1996; 43: 455-9.
4. Johnson ML, Grimwood RE: Leukocyte colony-stimulating factors. A review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol* 1994; 130: 77-81.
5. Komamura H, Higashiyama M, Hashimoto K, Takeda K, Kimura H, Tani Y, Ogawa H, Yoshikawa K: Three cases of chemotherapy-induced acral erythema. *J Dermatol* 1995; 22: 116-21.
6. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO: Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004; 43: 790-800.
7. Powell FC, Su WP, Perry HO: Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 395-409.
8. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr, White WL, Callen JP: Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine* 2000; 79: 37-46.
9. Klaus Wolff, Georg Stingl: Pyoderma gangrenosum. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Koltz SI, Fitzpatrick TB. 5'inci baskı. New York, Mc Graw-Hill 1999; 1140-8.