

Malignite ile ilişkili genodermatozlar

Malignancy associated genodermatoses

Sibel Ersoy Evans

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Bazı genetik hastalıklarda özellikle çocukluk çağında başlayan deri bulguları bir hastada kansere yatkınlığın ilk habercisi olabilir. Bu nedenle bu tip hastaların erken tanı alması ve gereken takiplerin yapılması hayati önem taşır. Bu derlemede özellikle nevoid bazal hücreli karsinom, Cowden sendromu, nörofibromatozis tip 1, tuberokleroz, Peutz-Jeghers sendromu, diskeratozis konjenita ve kseroderma pigmentozum üzerinde durulmuştur. Bu hastalıkların tümünde ya deride ya da diğer organlarda kansere yatkınlık olduğundan erken dönemde tanı koymamızı sağlayabilecek klinik bulguların vurgulanması hedeflenmiştir. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 2: XX)

Anahtar Kelime: Nevoid bazal hücreli karsinom, nörofibromatozis tip 1, Cowden sendromu, tuberokleroz, Peutz-Jeghers sendromu, diskeratozis konjenita, kseroderma pigmentozum

Summary

The cutaneous features of some genetic diseases that manifest during childhood might be the first signs of predisposition to cancer; therefore, early recognition of such clinical findings as well as necessary follow-up are vital. This review focuses in particular on nevoid basal cell carcinoma, Cowden syndrome, neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis, Peutz-Jegher's syndrome, dyskeratosis congenita, and xeroderma pigmentosum. These genodermatoses, are characterised by predisposition to skin cancer or cancer in other organs; as such this review aimed to highlight their diagnostic clinical features. (Turkderm 2013; 47: Suppl 2: XX)

Key Words: Nevoid basal cell carcinoma, neurofibromatosis type 1, Cowden syndrome, tuberous sclerosis, Peutz-Jegher's syndrome, xeroderma pigmentosum

Giriş

Malignite ilişkili genetik hastalıklar nadir görülen hastalıklar olmasına karşın, görüldüğü zaman ciddi sonuçlara neden olabilir. Bu tip hastalara hangi malinite açısından risk altında olduğunu söyleyebilmek, gerekli takibi, tetkikleri ve profilaktik tedavileri yapabilmek, veya aile bireylerine genetik danışmanlık verebilmek açısından bu genodermatozların tanınması çok önemlidir. Bu derlemede çoğunlukla dermatolojik bulguları ile tanı konan nevoid bazal hücreli karsinom sendromu, Cowden sendromu, nörofibromatozis tip 1, tuberokleroz, Peutz Jeghers hastalığı, kseroderma pigmentozum üzerinde durulacaktır.

Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu

Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu (NBHKS) otozomal dominant geçişli, nadir görülen, bazal hücreli karsinom (BHK), odontojenik keratokistler, palmoplantar çukurcuklar (palmar pits) (Resim 1), bifid kaburga, intrakraniyel kalsifikasyon, makrozomi, frontal bossing gibi gelişimsel anomaliler ve ekstrakutanöz neoplazmlarla karakterize bir sendromdur. Özellikle çocukluk dönemindeki bulguları, yüzde milia, frontal bossing ve kaba yüz görünümü şeklindedir.

Gorlin sendromu olarak da bilinen bu hastalığın prevalansı ülkelere göre değişkenlik gösterir (1/19 000-1/164 000)^{1,2}. Etkilenen hastaların %80'inde BHK görülür ve genellikle 20 yaştan sonra oluşur². Akrokordon veya vasküler lezyonlara

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sibel Ersoy Evans, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 310 4127 E-posta: sevens@hacettepe.edu.tr

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



benzeyen BHK lar (Resim 2) en sık yüz, boyun ve gövdeye yerleşim gösterir³ ve nevoid bir görünümü olabilir⁴. Bunun dışındaki dermatolojik bulguları epitelyal kistler, milia, fibrom, lipom, cafe au lait makülleri (CALM) ve dermal kalsinozis şeklindedir⁴.



Resim 1. Nevoid bazal hücreli karsinom; palmar çukurcuklar



Resim 2. Nevoid bazal hücreli karsinom; akrokordon-benzeri BHK



Resim 3. Nörofibromatozis tip 1; aksiller çillenme ve nörofibromlar

Çenedeki keratokistler en erken 5 yaş civarında görülür, ortalama 2. dekatta pik yapar. Ağrı ve şişlik şeklinde bulgu verebileceği gibi, asemptomatik de olabilir. Bunun dışında overyen, kardiyak fibromlar, medulloblastom, rabdomiyosarkom, ve ameloblastom gibi neoplazmlar izlenebilir⁵. Hastaların yaklaşık %5'inde ilk 2 yaşta medulloblastom görülebilir⁴.

NBHS'nun tanısı için bazı kriterler geliştirilmiştir, ancak bu kriterlerin sensitivite veya spesifitesine dair veri bulunmamaktadır. En son Kimonis ve ark.⁶ tarafından revize edilen kriterlere göre, 2'den fazla veya 30 yaşından önce BHK, çenede odontojenik keratokistler, 2'den fazla palmoplantar çukurcuklar, bilameller falks cerebri kalsifikasyonu, bifid, birleşik veya yayvan kaburga ve NBHS sendromu tanısı olan 1. derece akrabanın bulunması majör kriterler; makrosefali, konjenital malformasyonlar, diğer iskelet anomalileri, radyolojik anormallikler, overde fibrom, medulloblastom minör kriterlerdir (Tablo 1). Tanı için 2 majör ya da 1 majör 2 minör kriter öngörülmüştür. Daha sonraki çalışmalarda medulloblastom'un majör kriter olması, sık görülmesi nedeniyle ameloblastom'un da kriterlere dahil edilmesi tartışılmıştır⁵. En son 2010 yılında yapılan bir çalışmada, 18 NBHS'lu hastanın 11'inde atlanto-oksipital ligaman kalsifikasyonu görülmüş ve bunun da majör kriterler arasında yer alması önerilmiştir⁷.

NBHS germline PTCH1 mutasyonuna bağlı oluşur ve şimdiye kadar yaklaşık 280 mutasyon bildirilmiştir⁵. Öte yandan bazı sporadik BHK'larda da somatik PTCH mutasyonları görülebilmektedir⁸.

Cowden sendromu

Cowden sendromu otozomal dominant geçişli, hamartomlar, ektodermal, mezodermal ve endodermal neoplazmlarla karakterize bir genodermatozdur. Prevalansı 1/200 000 civarındadır.⁸ Cowden sendromu'ndaki mukokutanöz bulgular oldukça patognomoniktir. Ortalama 30'lu yaşlarda, yüzde trikilemmomalar, akrall keratozlar, papillomatöz papüller görülmeye başlar. En tipik bulgu, yüzde kıl folikülü ile ilişkili ve orifisler etrafında konsantre olan keratotik papüllerdir.⁵ Oral mukozada izlenen papillomlar ve fibromlar dudaklar veya bukkal mukozada 'kaldırım taşı' görünümüne neden olur. Bildirilen diğer dermatolojik bulgular, CALM, lipomlar, ksantom, vitiligo, lentiginler ve akantozis nigrikanstır.⁹

Gastrointestinal tutulum hastaların %60-80'inde vardır ve hamartomatöz polipler şeklinde görülür. Bunun dışında özefajiyel akantoz, mikroskopik ganglionöromatozis görülen diğer bulgulardır.⁵ Cowden sendromu'nda en sık görülen malignite meme kanseridir. Literatür bilgilerine göre hayat boyu meme kanseri riski %25-50 civarındadır ve ortalama 36-46 yaş aralığında en sık duktal adenokarsinom şeklinde görülür⁹. Histopatolojik olarak duktal karsinomun hiyalinize kolajen ile çevrili olması oldukça patognomoniktir. Memede fibroadenom, apokrin metaplazi, mikrokistler, adenozis ve hiyalinize kolajen içeren hamartomlar da görülebilir¹⁰. En sık ikinci malignite ise folliküler veya papiller tiroid kanseridir. Cowden sendromu'nda hayat boyu tiroid kanseri riski %3-10 arasındadır⁹. Bunun dışında multinodüler guatr, adenomlar ve nodüller şeklinde benign tiroid lezyonları da görülebilir.

Cowden sendromu'nda endometriyal kanser, renal hücreli kanser, uterin fibroidler, over kistleri gibi genitoüriner neoplazmlar da izlenir. Bunun dışında serebellumda hamartomlarla karakterize Lhermitte-Duclos hastalığı Cowden sendromu'nun bir komponenti olarak kabul

edilmekte¹¹ ve Cowden sendromu için geliştirilmiş tanı kriterlerinde de yer almaktadır (Tablo 2).

Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Proteus ve Proteus-benzeri sendromun da içinde bulunduğu PTEN hamartoma tümör sendromlarından biri olan Cowden sendromu germline PTEN mutasyonuna bağlı oluşur.

Cowden sendromu'nda malign tümör riski çok yüksek olduğundan hastalar yakın takip edilmelidir. Hatta bazı hastalarda profilaktik tiroidektomi veya mastektomi önerilmektedir.

Nörofibromatozis tip 1

Nörofibromatozis tip 1 (NF 1), otozomal dominant geçişli, nörofibromlar, CALM'ler ve viseral tümörlerle karakterize nörokutanöz bir sendromdur. Sık görülen genodermatozlardan olan NF 1'in prevalansı 1/3000'dir.¹² NF 1 aynı ailede farklı klinik bulgulara neden olabilir yani fenotipi oldukça değişkendir. Aynı mutasyon farklı şiddette hastalığa neden olabilir. Bunun nedeni net olarak bilinmemekte, modifiye edici genler nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.¹³

NF 1 tanısı 1987'de National Institute of Health (NIH) Uzlaşma Konferansı'nda geliştirilen kriterlere göre konulmaktadır.¹⁴ Buna göre aşağıda belirtilen 7 kriterden 2 tanesinin olması tanı koydurucudur:

1. ≥ 6 CALM, en uzun çapı prepubertal kişilerde >5 mm, postpubertal kişilerde ≥ 15 mm olmalı
2. 2 veya daha fazla nörofibrom veya 1 tane pleksiform nörofibrom
3. Aksiller veya inguinal çillenme (Crowe bulgusu)
4. Optik gliom
5. 2 veya daha fazla Lisch nodülü (iris hamartomu)
6. Sfenoid displazi veya tibial psödoartroz gibi spesifik kemik lezyonları
7. NF 1 tanısı olan 1. derece akrabanın varlığı

Birinci derece yakınında NF 1 olmayan çocuklarda tanı koymak zor olabilir, çünkü pek çok klinik bulgunun yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Örneğin, infantil dönemde sadece CALM'ler saptanır. Hastaların hemen hemen %100'ünde NF 1 tanı kriterleri 8 yaş civarında tamamlanır. Bu nedenle NF 1 tanısını ekarte edebilmek için en az 8 yaşına kadar beklenmelidir.

NF 1'de en erken bulgu hastaların %95'inde görülen CALM'dir, doğumda saptanır ve hayatın ilk birkaç yılında sayıları artış gösterir¹⁵. Aksiller ve inguinal çillenme, %90 oranında görülür ve genellikle 7 yaş civarında gelişir (Resim 3). Deri renginde, yumuşak, pedinküllü veya kubbe şeklinde izlenen kütanöz nörofibromlar 10 yaş civarında hastaların %60'ında saptanır. Sayıları birkaç taneden yüzlerceye kadar değişebilir ve özellikle gebelik ve pubertede artış gösterebilir¹⁶. Pleksiform nörofibromlar hastaların yarısında izlenir ve çoğunlukla internal olduğu için farkedilmeyebilir. Bu tümörler zamanla büyüyebilir, lokalizasyonuna göre fonksiyonu tehdit edebilir, şekil bozukluğuna yol açabilir veya malign değişim görülebilir. Malignite gelişen pleksiform nörofibromlarda ani büyüme, ağrı veya nörolojik defisit oluşabilir, bu durumlarda derin biyopsi yapılması önerilmektedir. Yüz ve boyun yerleşimli difüz pleksiform nörofibromlar (Resim 4) bir yaşından sonra görülmez, diğer yerlerdeki de puberteden sonra oluşmaz^{14,17}.

Optik gliomlar çoğunlukla 6 yaşından önce görülür. Bu tümörlerin büyük bir kısmı kendiliğinden geriler¹⁴. Lisch nodülleri ise genellikle pubertede farkedilir ve 16 yaş ve üzerindeki hastaların %90'nında mevcuttur¹⁴.

Bunun dışında NF 1'de renal arter stenozu, feokromositoma veya aort koarktasyonuna bağlı hipertansiyon, vaskülopatiyeye bağlı arter stenozları, anevrizmalar, serebrovasküler anormallikler, pulmoner

stenoz gibi kardiyovasküler hastalıklar da izlenebilir. Skolyoz, uzun kemiklerde displazi, osteopeni, osteoporoz gibi iskelet anomalileri de NF 1'de görülen diğer bulgulardır. Ayrıca hastaların %50'sinde öğrenme güçlükleri, dikkat eksikliği gibi nörolojik bulgular, puberte prekoks veya gecikmiş puberte görülebilir¹⁴.

NF 1'de malignite riski genel popülasyona göre 2,7 kat artmıştır. En sık malign periferik sinir kılıfı tümörü görülür ve genellikle pubertede ortaya çıkar. Bunun dışında menenjiyom, ependimom, feokromositoma, Wilm's tümörü, rabdomiyosarkom, nöroblastom, medüller tiroid kanseri ve melanom görülebilir. Lösemi ve miyelodisplastik sendrom riski de NF 1'de artmıştır⁴ ve özellikle juvenil ksantogranülom birlikteliğinde bu açıdan yakın takip gerekmektedir.

Tablo 1. NBHKS tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
Multipl (>2) BHK, veya 30 yaşından önce bir tane BHK	Makrosefali
Odontojenik keratokistler (Histopatolojik olarak kanıtlanmış)	Konjenital malformasyonlar Yarı damak, dudak, Frontal bossing, Kaba yüz, Hipertelorizm
Multipl (>2) palmar veya plantar çukurcuklar	Radyolojik anormallikler Sella tursikada köprüleşme Vertebral anomaliler El ve ayaklarda model defektleri El ve ayaklarda alev şeklinde yarı saydam görüntüler
Falks serebri kaslıfikasyonu	Diğer iskelet anomalileri Sprengel deformitesi Pektus deformitesi Sindaktili
NBHKS tanısı olan 1. derece akraba varlığı	Overde fibrom Medulloblastom
Tanı: 2 majör veya 1 majör 2 minör kriter varlığı	



Resim 4. Nörofibromatozis tip 1; pleksiform nörofibrom

Tablo 2. Cowden sendromu tanı kriterleri

Patognomonik kriterler	Majör kriterler	Minör kriterler
Mukokutanöz lezyonlar*	Meme kanseri	Diğer tiroid lezyonları (adenom, guatr)
Fasiyal trikilemmoma	Foliküler tiroid kanseri	Mental retardasyon
Akral keratoz	Makrosefali	Gastrointestinal hamartomlar
Papillomatöz papüller	Endometriyal karsinom	Memenin fibrokistik hastalığı
	Lhermitte-Duclos sendromu	Lipomlar
		Fibromlar
		Genitoüriner tümörler
Tanı: Herhangi bir patognomonik lezyon Makrosefali ve 1 majör kriter daha 1 majör 3 minör kriter varlığı 4 minör kriter varlığı	*Eğer mukokutanöz lezyonlar patognomonik kriter olarak kullanılırsa, yüzde ≥ 6 papül (≥ 3 trikilemmoma), kutanöz fasiyal papüller ve oral mukozal papillomatozis, akrall keratoz ve oral mukozal papillomatozis (≥ 6 palmoplantar keratoz)	

Tablo 3. TS tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
Hipomelanotik maküller (≥ 3 , çapı en az 5 mm)	Konfetti deri lezyonları
Anjiyofibromlar (≥ 3 , veya sefalik fibröz plak)	Dental enamel çukucuklar (≥ 3)
Ungual fibromlar (≥ 2)	İntraoral fibromlar (≥ 2)
Shagreen plağı	Retinal akromik yama
Multipl retinal hamartomlar	Multipl renal kistler
Kortikal displaziler (≥ 3)*	Non-renal hamartomlar
Subependimal nodüller	
Subependimal büyük hücreli astrositomlar	
Kardiyak rabdomiyom	
Lenfanjiyoleiomyomatozis**	
Anjiyomiyolipomlar (≥ 2)**	
Kesin tanı: 2 majör 1 majör 2 minör kriter varlığı Olası tanı: 1 majör 1 majör 1 minör ≥ 2 minör kriter varlığı	* Tuberler ve serebral beyaz cevher radial göç çizgileri dahildir ** Sadece lenfanjiyoleiomyomatozis ve anjiyomiyolipom varlığı kesin tanı için yeterli değildir.

NF 1'de yaşam süresi yaklaşık 15 yıl kısalmıştır¹⁴. Özellikle subkütan nörofibromu olanlarda, kütanöz nörofibrom sayısı az olanlarda, erkeklerde ve yüz asimetrisi olanlarda mortalite riski arttığı gösterilmiştir^{18,19}. NF 1, GTPase aktive edici protein olan nörofibromini kodlayan ve 17. kromozomda yerleşim gösteren NF 1 tümör süpresör gen mutasyonuna bağlı oluşur ve bu mutasyonların yaklaşık yarısı de novo'dur^{4,8}.

Tüberoskleroz

Tüberoskleroz (TS), otozomal dominant geçişli, nörokütanöz bir genodermatozdur. Beyin, deri, böbrek, kalp ve akciğerlerde görülen benign tümörlerle karakterizedir. İnsidansı 1/5800 ile 1/10 000 arasında değişmektedir⁸. TS tanısı klinik kriterlere göre konulmaktadır. En son 2012'de yapılan TS uzlaşma toplantısı sonrasında mevcut kriterlerde bazı değişiklikler yapılmıştır (Tablo 3)²⁰.

**Resim 5.** Tüberoskleroz; shagreen plağı

TS'de en erken ortaya çıkan ve deride en sık görülen bulgu hipopigmente maküllerdir (%95-98). Bu maküller, infantil dönemde görülür, poligonal, oval veya dişbudak ağacı yaprağına benzer şekilde olabilir (ash leaf). Bunun dışında özellikle pretibial bölgede çok sayıda minik hipopigmente maküller görülebilir ve bunlar da konfeti maküller olarak adlandırılır.

Aslında bir kollajenoma olan ve lumbosakral bölgeye yerleşen shagreen plağı, hastaların yarısında görülür. Erken çocukluk döneminde ortaya çıkan bu lezyon deri renginde, irregüler yüzeyli, yumuşak bir plak



Resim 6. Tuberoskleroz; anjiyofibromlar



Resim 7. Tuberoskleroz; tırnak yatağında Koenen tümörü (ungual fibrom)



Resim 8. Tuberoskleroz; akrokordon-benzeri molluskum fibrosum pendulumlar

(Resim 5) şeklindedir²¹. Alında veya saçlı deride yerleşen fibröz plak, kahverengi-kırmızı, değişik boyut ve şekillerde, hastaların %36'sında görülür. Fibröz plak, anjiyofibrom histopatolojisine sahiptir ve bazen neonatal dönemde de görülebilir²². Yüzde görülen eskiden adenoma sebaceum olarak bilinen anjiyofibromlar (Resim 6) geç çocukluk-puberte döneminde ortaya çıkar ve yanaklarda ve perinazal bölgede kırmızı-kahverengi, sert, küçük papüller şeklinde görülür⁸. Koenen tümörü olarak da bilinen unguall tümörler 15-29 yaşları arasında oluşur, kadınlarda ve ayak tırnaklarında daha sıktır. Tırnak yatağında (Resim7) veya tırnak kıvrımında oluşan konnektif doku hamartomlarıdır. Deride görülen diğer bulgular, CALM'ler, akrokordona benzeyen ve boyun, aksilla ve inguinal bölgeye yerleşen molluskum fibrosum pendulumdur (Resim 8)²².

TS hastalarının %85'inde epilepsi, bilişsel bozukluklar, davranış problemleri ve otizm gibi santral sinir sistemi komplikasyonları görülebilir. Fokal nöbetler ya da infantil spazm şeklinde görülen epileptik nöbetler çoğunlukla hayatın ilk birkaç ayında başlar. Beyinde kortikal tuberler, subependimal nodüller, subependimal büyük hücreli tümör ve beyaz cevher anormallikleri görülebilir²².

Nörolojik komplikasyonlardan sonra mortalitenin en sık nedenlerinden biri de renal tutulumdur. En sık renal problem, yaşla birlikte insidansı artan anjiyomiyolipomdur ve hastaların %80'inde bulunur²³. Renal kist ve renal hücreli karsinom da görülebilir. Kardiyak rabdomiyom, intraüterin farkedilebilen, asemptomatik, zamanla gerileyen bir tümördür. Pulmoner tutulum daha çok lenfanjiyoleiomiyomatozis şeklinde, premenapozal kadınlarda görülür, ancak nadirdir. Gözde görülen retinal astrositik hamartomlar yaşla birlikte sayıca artar. Oral mukozada gingival fibromlar ve dental minede çukurlanmalar izlenebilir²¹⁻²³.

TS, 9. kromozomda bulunan ve tuberin adlı bir proteini kodlayan TSC 1 veya 16. kromozomda bulunan ve hamartin adlı bir proteini kodlayan TSC 2 mutasyonuna bağlı oluşur²².

Peutz Jeghers sendromu

Peutz Jeghers sendromu (PJS), otozomal dominant geçişli, mukokütanöz pigmente maküller, gastrointestinal polipozis ve viseral malignite ile karakterize bir sendromdur²⁴. Prevalansı 1/8300 ile 1/280000 arasındadır²⁵. Mukokütanöz pigmente maküller genellikle çocukluk çağında başlar ve hastaların yaklaşık %95'inde görülür. Sıklıkla gastrointestinal bulgulardan önce başladığı için erken tanı koymayı kolaylaştırır. Lezyonlar, dudaklarda, damakta, dilde, perioral bölgede, burun delikleri ve göz



Resim 9. Peutz Jeghers sendromu; oral pigmente maküller

etrafında, parmaklarda, el ve ayaklarda ve perianal bölgede yoğunlaşır (Resim 9 ve 10). Oral pigmentasyon kalıcı iken, derideki diğer pigmente lezyonlar zamanla solabilir. Adölesan dönemde ortaya çıkan, PJ'ye spesifik hamartomatöz polipler (PJ polip) oldukça tipiktir. Daha çok ince bağırsak ve kolonda yerleşim gösteren bu poliplerde malignite gelişim riski çok düşüktür⁴. Ekstraintestinal polipler de görülebilir²⁵.

PJS'de gastrointestinal ve pankreas, akciğer, meme, uterus, over, testis gibi ekstraintestinal kanserlerin riski artmıştır. Bir meta-analize göre, PJS'de kümülatif herhangi bir kanser riski %93 olarak bildirilmiştir²⁶. En yüksek risk de meme kanseri için hesaplanmıştır (%32-54). Başka bir çalışmada da kadınlarda jinekolojik kanser rölatif riski 20,3, gastrointestinal kanser riski 50,3 olarak bildirilmiştir²⁷.

PJS tanısı bazı kriterlere göre konulmaktadır. Aşağıdaki herhangi bir kriter varlığında tanı konulabilir²⁸.

1. İki veya daha fazla histopatolojik olarak kanıtlanmış PJ polip varlığı
2. Ailede PJS öyküsü olan birinde, herhangi bir sayıda PJ polip varlığı
3. Ailede PJS öyküsü olan birinde karakteristik mukokütanöz pigmentasyon
4. Karakteristik mukokütanöz pigmentasyonu olan birinde herhangi bir sayıda PJ polip varlığı

PJS, STK11 (LKB1) gen mutasyonuna bağlı oluşur. Bu hastalarda iç organ malignitesi riski yüksek olduğu için, genital, gastrointestinal ve meme kanseri açısından yakından takip edilmeleri gerekmektedir²⁶.

Diskeratozis konjenita

Diskeratozis konjenita (DKC), otozomal dominant, otozomal resesif veya X-e bağlı resesif geçiş gösteren, deride pigmentasyon, tırnak distrofisi ve lökoplaki şeklinde bir triad ve kansere yatkınlık ile karakterize bir sendromdur²⁹. Prevalansının Kuzey Amerika'da 1/1 000 000 olduğu düşünülmektedir²³.



Resim 10. Peutz Jeghers sendromu; kutanöz pigmente maküller



Resim 11. Diskeratozis konjenita; tırnak atrofisi ve pterijyum

DKC'de en erken bulgu olan tırnak distrofisi ilk bir yılda başlayabilir. Tırnakta oluklanma, pterijyum, incelmeye, atrofi gibi bulgular izlenir (Resim 11). Diğer mukokütanöz bulgular 5-15 yaş arası oluşur. Deride özellikle fleksural bölgelerde, retiküler gri-kahverengi bir pigmentasyon ve poikilodermi görülür. Saçlarda erken beyazlama, alopesi, hiperhidroz, dermatoglik yokluğu, palmoplantar hiperkeratoz görülen diğer bulgulardır. Lökoplaki daha geç ortaya çıkar. Hastaların %80'inde lakrimal kanal tıkanıklığı mevcuttur⁴.

DKC, kemik iliği yetmezliği sendromlarından biri olarak kabul edilmektedir³⁰. Kemik iliği tutulumu ile ilgili hematolojik bulgular 20 yaşından önce çıkar ve mortalitenin en önemli nedenidir²⁹. Bunun dışında pulmoner fibrozis gibi pulmoner komplikasyonlar ve maligniteler mortalitenin diğer nedenleridir. DKC'de en sık görülen malignite lökoplaki üzerinde gelişen skuamöz hücreli karsinomdur. Hodgkin lenfoma, gastrointestinal adenokarsinom, bronşiyal veya larinjiyal adenokarsinom ve akut myeloid lösemi bildirilen diğer kanserlerdir^{4,23}.

Telomer kısalma sendromlarından biri olarak kabul edilen DKC'de 8 gen mutasyonu tanımlanmıştır. Otozomal dominant DKC'de TERC, TERT, TIN 2 mutasyonu, otozomal resesif DKC'de NOP 10, NHP2, TCAB1, TERT mutasyonu, X-e bağlı resesif DKC'de diskerin mutasyonu mevcuttur^{29,31}.

Kseroderma pigmentozum

Kseroderma pigmentozum (KP), otozomal resesif geçiş gösteren, fotosensitivite, poikiloderma ve erken başlangıçlı deri kanserleri ile karakterize bir sendromdur. Çocukluk döneminde, KP hastaların yaklaşık %60'ında hafif güneş maruziyeti sonrası oluşan güneş yanıkları veya uzamış eritem şeklinde bulgu verir. Avrupa'da yapılan bir çalışmanın verilerine göre, prevalansı 1/2,3 milyondur³². Ancak ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık olduğu ülkelerde sıklığı biraz daha artmıştır.

Güneş yanığı izlenmeyen hastalarda ilk bulgu, 2 yaş civarında görülen ve güneş gören bölgelere yerleşen lentijinlerdir. Zamanla lentijinlerin sayısı artar, deride fotoyaşlanma, kserozis ve poikiloderma (Resim 12) oluşur. Lentijinler arasında hipopigmente maküller görülebilir. Telenjektazi daha geç ortaya çıkar. Fotofobi sıklıkla mevcuttur³². Diğer oküler problemler de oldukça sıktır. Konjunktival eritem, keratit, korneal



Resim 12. Kseroderma pigmentozum; kserozis, lentijinler, hipopigmente atrofik yamalar

opasiteler, vaskülarizasyon ve neoplazmlar görülebilir. Hastaların %20-30'unda nörolojik problemler olabilir³³.

KP'da 20 yaşın altında non-melanom deri kanseri 10 000 kat, melanom riski ise 2000 kat artmıştır³³. Deri kanserleri ortalama 8 yaşında görülmeye başlar⁸. Internal malignensi riski de 50 kat,³³ dil ucunda skuamöz hücreli karsinom riski ise 10 000 kat artmıştır⁸. Deri kanserleri dışında, akciğer, meme, pankreas, mide, beyin ve testis kanserleri ile lösemi riski de 10-20 kat fazladır⁸.

KP'de mutasyona, komplemantasyon grubuna ve güneş maruziyetinin şiddetine göre klinik bulgular farklılık gösterir. Erken dönemde tanınması, gerekli önlemlerin alınması açısından önemlidir. Mutlak UV blokajı, ultraviyole bloke eden özel güneş gözlüklerinin, şapka ve kıyafetlerin kullanılması, ev ve arabadaki camlara ultraviyole filtrelerin takılması, fiziksel koruma sağlayan güneşten koruyucuların kullanılması, deri kanserleri ve oküler komplikasyonlar açısından sıkı takip edilmesi, dışarı ortamlarda çalışılmaması gibi önlemler hayat kurtarıcıdır. Eğer okuldaki camlara ultraviyole filtreler takılmıyorsa, bu çocukların okula gönderilmemesi, evde özel eğitim verilmesi sağlanmalıdır. Ülkemizde de böyle bir uygulama vardır. Deri kanseri oluşumunu engellemek veya azaltmak için sistemik izotretinoin kullanılması da önerilmektedir.

KP, nükleotid eksizyon onarım yolağında görevli 7 proteini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşur. Bu genlerin her biri, klinik farklılıklar gösteren komplemantasyon alt gruplarına karşılık gelir (XPA-XPG). Örneğin XPA, XPD ve XPG'de nörolojik bulgular gözlenirken diğerlerinde görülmez. Güneş yanığı da XPA, XPB, XPD ve XPG'de izlenirken, diğerlerinde gözlenmez³⁴. Bu alt grupları sadece klinik bulgularla ayırmak mümkün değildir, mutlaka mutasyon analizi yapmak gerekir.

Diğer genodermatozlar

Rothmund-Thomson sendromu, kanserin eşlik edebildiği bir diğer genodermatozdur. Otozomal resesif geçiş gösterir ve DNA helicase defekti sonucu oluşur. Bu nedenle bu hastalarda fotosensitivite ve poikiloderma en belirgin özelliğidir. Deri bulguları ilk 6 ayda başlar ve yüzde başlayıp diğer yerlere yayılan eritem, ödem ve vezikül ve büll oluşumu şeklinde görülür. Daha sonra yerini poikilodermaya bırakır. Bunun dışında boy kısalığı, katarak, iskelet ve dental anomaliler görülebilir. Saç ve kaşlarda seyreklik, plantar hiperkeratotik lezyonlar eşlik edebilir. Osteosarkom en sık görülen kanserdir, ayrıca erken yaşta deri kanserlerine yatkınlık da vardır^{4,35}.

Werner sendromu, DNA onarım bozukluğu nedeniyle oluşan sendromlardan biridir. RECQL2 mutasyonuna bağlı oluşur. Önemli bulguları, skleroderma benzeri deri lezyonları, ayak bilekleri etrafında derin ülserler, erken yaşlanmaya bağlı saçlarda beyazlama, katarak, osteoporoz, kaba ses, subkütan yağ dokusu ve kas kaybıdır. Bu hastaların 'kuş-benzeri' yüz görünümü, ince bacaklar ve tıknaz vücut habitusu ile tipik bir görünümü vardır³⁶. Erken başlangıçlı tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve ateroskleroz gibi metabolik sorunların yanı sıra sarkom, osteosarkom, tiroid karsinomu, melanom gibi malign tümörlerin riskinin artmış olması hastaların yaşam süresini etkiler³⁵.

Genodermatozlara doğrudan yönelik bir tedavi bulunmamaktadır. Bununla birlikte yukarıda dikkat çekildiği gibi bazıları malign tümörlere

de eşlik edebilmektedir. Bazı sendromların tanısının konması olası malign tümörlerin de erken tanınmasını veya önlenmesini sağlaması açısından ayrı bir öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Evans DG, Howard E, Giblin C, et al: Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152:327-32.
2. Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, et al: Nevoid basal cell carcinoma: review of 118 affected individuals. *Am J Hum Genet* 1994;50:282-90.
3. Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, et al: Complications of the nevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet* 1993;30:460-4.
4. Holman JD, Dyer JA: Genodermatoses with malignant potential. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:446-54.
5. Ponti G, Pellacani G, Seidenari S, et al: Cancer-associated genodermatoses: skin neoplasms as clues to hereditary tumor syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85:239-56.
6. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al: Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;69:299-308.
7. Leonardi R, Santarelli A, Barbato E, et al: Atlanto-occipital ligament calcification: a novel sign in basal cell carcinoma syndrome. *Anticancer Res* 2010;30:4265-8.
8. Somoano B, Tsao H: Genodermatoses with cutaneous tumors and internal malignancies. *Dermatol Clin* 2008;26:69-87.
9. Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA: Cowden syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010;36:577-83.
10. Schragr CA, Schneider D, Gruener AC: Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an under-recognised syndrome with an increased risk of breast cancer. *Human Pathol* 1998;29:47-53.
11. Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, Eng C: Cowden syndrome. *Semin Oncol* 2007;34:428-34.
12. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, et al: Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 2005;141:71-4.
13. Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, Wolkenstein P: Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet* 2012;49:483-9.
14. Jett K, Friedman JM: Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med* 2010;12:1-11.
15. DeBella K, Szudek J, Friedman JM: Use of national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608-14.
16. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, et al: Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology* 2011;222:269-73.
17. Valeyrie-Allanore L, Ismaïl N, Bastuji-Garin S, et al: Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours: a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. *Br J Dermatol* 2005;153:79-82.
18. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM, et al: Clinical risk factors for mortality in patients with neurofibromatosis 1: a cohort study of 378 patients. *Arch Dermatol* 2003;139:187-91.
19. Sbidian E, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, et al: At-risk phenotype of neurofibromatosis-1 patients: a multicentre case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:51.
20. Northrup H, Krueger DA: International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:243-54.
21. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP: The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345-56.
22. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S: Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657-68.
23. Gerstenblith MR, Goldstein AM, Tucker MA: Hereditary genodermatoses with cancer predisposition. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010;24:885-906.
24. Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A: Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part 1. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:189-209.

25. Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J: Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009;15:5397-408.
26. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al: Very high risk of cancer in familial Peutz Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
27. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, et al: Increased risk for cancer in patients with Peutz Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998;128:896-9.
28. Begga AD, Latchford AR, Vasen HF, et al: Peutz Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975-86.
29. Dokal I: Dyskeratosis congenita. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:480-6.
30. Kirwan M, Dokal I: Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces. *Clin Genet* 2008;73:103-12.
31. Nishio N, Kojima S: Recent progress in dyskeratosis congenital. *Int J Hematol* 2010;92:419-24.
32. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M: Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:70.
33. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al: Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: longterm follow-up characterizes the role of DNA repair. *J Med Genet* 2011;48:168-76.
34. DiGiovanna JJ, Kraemer KH: Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol* 2012;132:785-96.
35. Karalis A, Tischkowitz M, Millington GW: Dermatological manifestations of inherited cancer syndromes. *Br J Dermatol* 2011;164:245-56.
36. Muftuoglu M, Oshima J, Bohr VA, et al: The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet* 2008;124:369-77.