

## Uzun süreli azathiopürin tedavisi sonrası görülen erüptif melanositik nevüs olgusu

A case of eruptive melanocytic naevi after long-term azathioprine treatment

Zahide Eriş Eken,<sup>1</sup> Banu Taşkın,<sup>1</sup> İlker Yazıcı,<sup>2</sup> Başak Namdar Çelikkan,<sup>3</sup>  
Ömer Çay,<sup>1</sup> İpek Çoban,<sup>4</sup> Fatmagül Kuşku Çabuk,<sup>4</sup> Sibel Alper<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

<sup>2</sup>*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

<sup>3</sup>*İstanbul Florence Nightingale Hastanesi Pediatri Bölümü, İstanbul, Türkiye*

<sup>4</sup>*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### ÖZ

Bu yazıda, otoimmün hepatit tanısı ile çocukluk döneminde aralıklı olarak immünsüpresif tedavi görmüş erüptif melanositik nevüsleri olan 27 yaşında, bir kadın hasta sunuldu.

**Anahtar sözcükler:** Dermoskopi; erüptif melanositik nevüs; immünsüpresif tedavi; melanom.

### ABSTRACT

In this article, we report a 27-year-old female patient who treated with immunosuppressive drugs for otoimmun hepatitis in her childhood, has eruptive melanocytic naevi.

**Keywords:** Dermoscopy; eruptive melanocytic naevi; immunosuppressive therapy; melanoma.

Erüptif nevüsler nadir görülen ve multipl melanositik nevüslerin hızlı bir şekilde belirmesiyle oluşan bir fenomendir. Erüptif benign melanositik nevüslerin patofizyolojisi halen bilinmemektedir. Başlıca üç grup hastada oluşmaktadır, bunlar; sistemik immünsüpresif tedavi gören hastalar, büllöz kütanöz hastalıkları olanlar ve melanositik stimülasyon yapan ilaç kullanan hastalardır. Ayrıca böbrek nakil hastalarında, malignitesi olanlarda ve edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS) hastalarında da görülmektedir.

### OLGU SUNUMU

Altı yaşından itibaren otoimmün hepatit tanısı ile aralıklı olarak sistemik azathiopürin ve

zaman zaman sistemik kortikosteroid tedavisi almış olan ve kozmetik nedenle Dermatoloji Polikliniğimize başvuran 27 yaşında kadın hasta, ergenlik çağlarından itibaren nevüslerinin arttığını bildirdi. Hasta yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş hasta onamı alındı.

Bilgisayarlı dermoskopi ile yapılan muayenede, hastada 100'den fazla melanositik nevüs tespit edildi. Nevüsler özellikle baş-boyun, ön ve arka gövde ve üst ekstremitede yoğun olarak bulunmaktaydı. Dermoskopik değerlendirmede bu nevüslerin pek çoğunda asimetri, sınır düzensizliği, renk değişikliği, çok sayıda globüller ve düzensiz ağ yapısı gözlemlendi.

Hastanın en şüpheli nevüslerinden sekiz adet eksizyonel biyopsi yapıldı (Şekil 1). Patoloji sonuçlarına göre alınan şüpheli biyopsilerde melanom gözlenmedi. Patoloji sonuçları; junctional, compound ve dermal nevüs olmak üzere benign lezyonlar olarak değerlendirildi (Şekil 2).

## TARTIŞMA

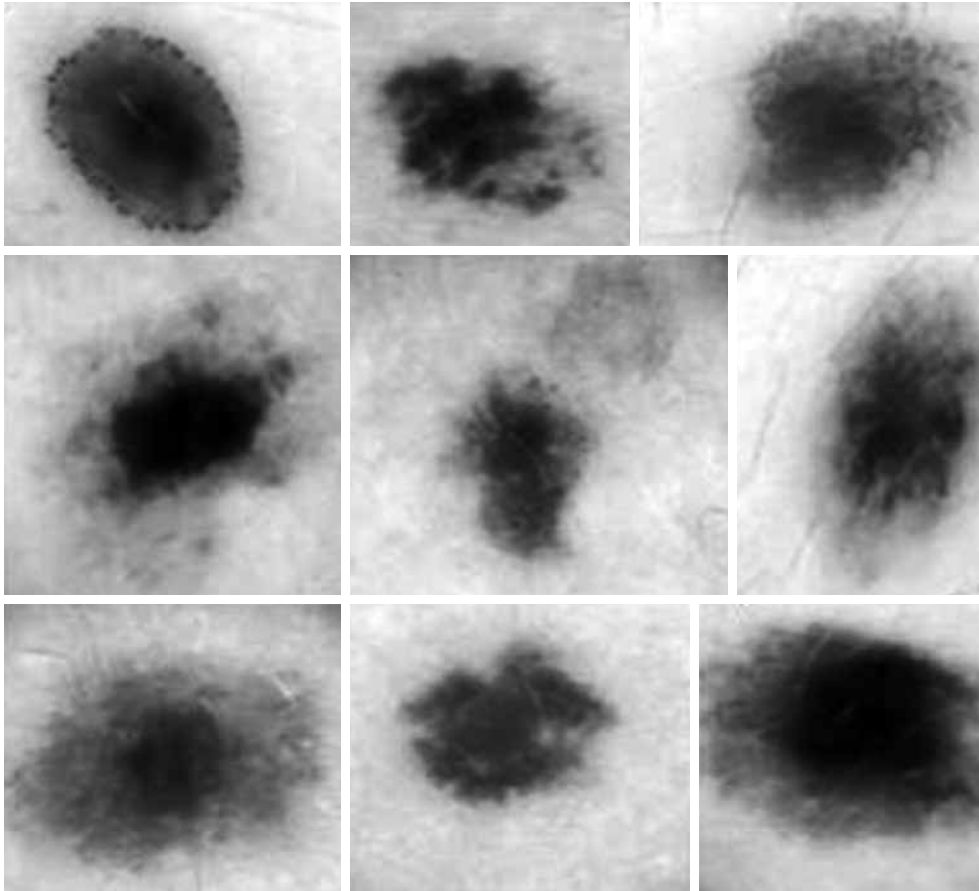
Erüptif nevüslerin oluşumunda üç hipotez üzerinde durulmuştur.

Erüptif nevüslerin oluşumunda üç hipotez üzerinde durulmuştur. (i) Bazı yazarlar immünsüpresif hastalarda gelişen immün mekanizmanın deri üzerindeki etkileri olduğunu savunurken, (ii) bazı yazarlar nevüs hücrelerinde genetiğin de rol oynayarak immünsüpresyonda aktive edici olduğunu savunmuş, (iii) bazıları da bu tür nevüslerin hızlı gelişiminde ilaçların indükleyici olduğu savunmuşlardır.<sup>[1]</sup>

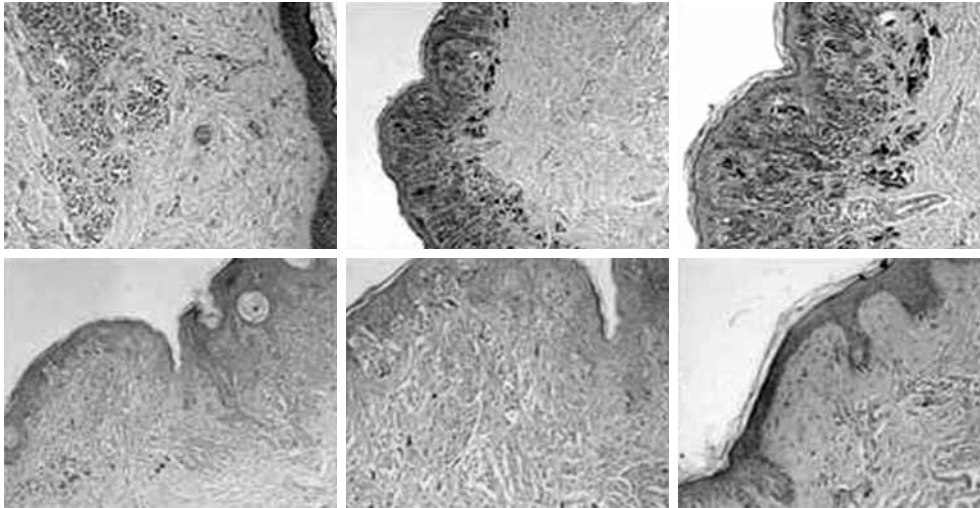
Melanoma gelişiminde ve başlangıcında BRAF mutasyonunun gelişimi iyi bilinmektedir. Yüzde

50'den büyük kütanöz melanomlarda BRAF V600E mutasyonları saklı bulunmaktadır. Mutant BRAF melanoma progresyonunu Ras/Raf/MEK/ERK MAPK (mitogen activated protein kinase) yolağını etkileyerek melanomu ilerletmekte ve hücre çoğalmasını artırarak invazyon ve sağkalımı etkileyerek, onkojenik fenotip melanomaya katkıda bulunmaktadır.<sup>[2,3]</sup> İlginç olarak, BRAF mutasyonu melanoma gelişiminin erken evresine katkıda bulunurken, %80'den fazla benign nevüslerde BRAF V600E mutasyonu da gözlenmektedir.<sup>[4]</sup> Bu paradoks (melanositik nevüslerde olan BRAF V600E mutantının melanomaya ilerlememesi) 2006'da tümör supresör p16 ve beta galaktozidaz belirtecinin yüksek olmasına bağlanmıştır.<sup>[5,6]</sup> BRAF V600E'nin aşırı ekspresyonu primer insan melanositlerinde hücre çoğalmasını bozmaktadır.<sup>[6]</sup> Spitz nevüslerde (melanoma ile karışabilmekte) ise MAPK aktivitesi fazla, fakat hücre çoğalması düşüktür.<sup>[7]</sup>

Bir çalışmada erüptif melanositik nevüs takibi yapılan ve 6-merkaptopürin kullanılan hastaların



**Şekil 1.** Nevüslerin dermatoskopik görüntüleri.



**Şekil 2.** Eksizyonel biyopsi yapılan nevüslerin patoloji görüntüleri (H-E x 100).

takip eden beş yılda analiz edilen melanosit genomik DNA'larında; BRAF V600E mutasyonları %85 oranında tespit edilmiştir.<sup>[8]</sup>

Tiopürinlerin reaktif oksijen metabolitleri üzerinden fotosensitivite aktörü olarak rol oynadığı bilinmektedir. 6-merkaptopürin ve ultraviyole (UV) radyasyonun sinerjik etkiyle BRAF mutasyonunun oranını artırdıkları düşünülmektedir. Bu nedenle tiopürin tedavi alanların UV maruziyetinden korunmaları önerilmektedir.<sup>[9]</sup>

İmmünsüpresif tedaviler, azathiopürine, prednisolon, sistemik ajanlar (etanercept, infliximab vb.) ve sistemik kemoterapi çocukluk ve genç erişkinlik çağında çok sayıda hızlı displastik olabilen melanositik nevüs artışı ile birlikte görülebilmektedir. Multipl nevüsler (yaklaşık >120 nevüs), melanoma oluşumunda artmış risk faktörüdür. Sonuçta bu tür nevüslerin doğası halen belirsiz olduğundan melanom açısından erüptif melanositik nevüsleri olan hastaların belli aralıklarla dermoskopik takibi gerekir.

#### **Çıkar çakışması beyanı**

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### **Finansman**

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## **KAYNAKLAR**

1. Belloni Fortina A, Piaserico S, Zattra E, Alaibac M. Dermoscopic features of eruptive melanocytic naevi in an adult patient receiving immunosuppressive therapy for Crohn's disease. *Melanoma Res* 2005;15:223-4.
2. Smalley KS. Understanding melanoma signaling networks as the basis for molecular targeted therapy. *J Invest Dermatol* 2010;130:28-37.
3. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007;445:851-7.
4. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003;33:19-20.
5. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, Denoyelle C, Kuilman T, van der Horst CM, et al. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005;436:720-4.
6. Gray-Schopfer VC, Cheong SC, Chong H, Chow J, Moss T, Abdel-Malek ZA, et al. Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? *Br J Cancer* 2006;95:496-505.
7. Maldonado JL, Timmerman L, Fridlyand J, Bastian BC. Mechanisms of cell-cycle arrest in Spitz nevi with constitutive activation of the MAP-kinase pathway. *Am J Pathol* 2004;164:1783-7.
8. Sekulic A, Colgan MB, Davis MD, DiCaudo DJ, Pittelkow MR. Activating BRAF mutations in eruptive melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2010;163:1095-8.
9. John JK, Smalley KS. Identification of BRAF mutations in eruptive melanocytic nevi: new insights into melanomagenesis? *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:711-4.