

Olası Trastuzumab kullanımına bağlı gelişen Pyojenik Granülom*

Özlem Bilgiç, Hilmi Cevdet Altınyazar

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi DEri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Konya

* 7. Ege Dermatoloji Günleri'nde (9-13 Mayıs 2012, İzmir) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Son yıllarda, insan epidermal reseptörü (HER)'nü hedefleyen ilaçlar solid tümörlerin tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaya başlamıştır. HER 1 inhibitörlerine bağlı çok sayıda kutanöz yan etki bildirilmiş olmasına rağmen, HER 2 ile ilişkili spesifik kutanöz yan etki nadir olarak bildirilmiştir. Trastuzumab HER 2'ye yönelik rekombinant monoklonal bir antikordur ve erken ve metastatik meme kanseri için kullanılmaktadır. Burada meme kanseri için üç haftada bir aldığı trastuzumab tedavisinin onbirinci küründen sonra sol kulak memesinde piyojenik granülom gelişen 47 yaşında bir kadın olgu sunulmaktadır

Anahtar kelimeler: Trastuzumab, Pyojenik Granülom, HER2, EGFR, yan etki

Possible Trastuzumab induced Pyogenic Granuloma

In recent years, human epidermal receptor (HER) targeted drugs are being used successfully in the treatment of solid tumors. Although many cutaneous side effects have been reported due to HER 1 inhibitors, HER 2 associated specific cutaneous adverse effects have been reported rarely. Trastuzumab is a recombinant monoclonal antibody against to the HER 2 and used for early and metastatic breast cancer. We are reporting a 47 year old female who is developed pyogenic granuloma on the left earlobe, after receiving the eleventh cure of triweekly trastuzumab for breast cancer.

Key words: Trastuzumab, Pyogenic Granuloma, HER2, EGFR, side effect

Giriş

Kemoterapötik ajanlara bağlı çok farklı mukokutanöz yan etkiler gelişebilmektedir. Trastuzumab, HER 2 (Human Epidermal Receptor-2) proteinini hedefleyerek fonksiyonunu bloke etmek üzere tasarlanmış monoklonal bir antikordur. HER 2'yi yüksek düzeyde eksprese eden meme, kolorektal, akciğer, baş-boyun ile pankreatik gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Literatürde HER 1/EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor = Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) inhibitörlerine bağlı çok sayıda kutanöz yan etki bildirilmiş olmakla birlikte trastuzumab kullanımına bağlı bildirilen spesifik kutanöz yan etkiler nadirdir. Burada meme karsinomu tanısıyla takip

edilen ve trastuzumab tedavisinin 11. küründen sonra sol kulak memesinde pyojenik granülom gelişen 47 yaşında bir kadın olgu sunulmaktadır.

Olgu

Kırkyedi yaşında kadın hasta, sol kulak memesinde kabarıklık, kanamalı yara şikayeti ile başvurdu. Hastanın şikayetlerinin yaklaşık üç hafta önce başladığı, giderek büyüdüğü ve yaranın çok kolay kanadığı öğrenildi. Hastanın kulağındaki yaraya benzer şekilde yaklaşık üç ay önce de ayak başparmak tırnağı kenarında önce ağrılı kızarıklık şeklinde başlayıp sonra kanamalı kabarıklık hale gelen bir yara öyküsü mevcuttu. Travma öyküsü olmayan hastanın, öz ve soy geçmişinde bir yıl önce meme kanseri tanısı alması haricinde özellik yoktu. Hastanın meme kanseri tedavisine yönelik olarak; tanı aldıktan sonra radyoterapi, doksorubisin ve dosetaksel tedavisi aldığı ve sonrasında bir yıl kullanmak üzere trastuzumab tedavisine başladığı öğrenildi. Üç haftada bir aldığı Trastuzumab tedavisinin 11. küründen sonra kulağındaki şikayeti başladığını be-

Yazışma Adresi:

Özlem Bilgiç
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Konya

E-posta: bilgicozlem@yahoo.com

lirten hastanın dermatolojik muayenesinde, sol kulak memesi alt kısmında eritemli zeminde 0,7 x 0,7 mm'lik bir adet, üzerinde hafif krutlanmanın eşlik ettiği pedinküle bir papülü mevcuttu (Resim 1). Rutin laboratuvar tetkikleri WBC: 3,63 harici normal sınırlarda olan hastanın meme kanseri açısından metastazı bulunmuyordu. Kulak memesindeki lezyonu klinik olarak pyogenik granülomla uyumlu olan hastaya elektrocerrahi tedavisi uygulandı ve hasta takibe alındı. Bir ay içinde gelişen nüks nedeniyle eksize edilen lezyonun histopatolojik incelemesi pyogenik granülom ile uyumlu bulundu.

Tartışma

Pyojenik granülom deri ve müköz membranların sık görülen edinsel, benign vasküler lezyonudur. Genellikle minor travmalar sonrası oluşan reaktif hiperproliferatif vasküler bir reaksiyon olarak değerlendirilmektedir. Klinik görünümü çoğunlukla soliter, kanamaya meyilli, kırmızı papül veya nodul şeklindedir ve en sık yüz, gövde ve ekstremitelerde görülür (1). Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte; minör travmalar, kronik irritasyon, hormonal faktörler, viral enfeksiyonlar ve ilaçlar suçlanmaktadır. Literatürde pyojenik granülom gelişimi ile ilişkilendirilen ilaçlar arasında antineoplastikler, anti-retroviral tedavi, EGFR inhibitörleri, immünsüpresifler ve retinoidler yer almaktadır (2).

Günümüzde çeşitli solid tümörlerin tedavisinde insan epidermal reseptör (HER) ailesini hedefleyen kemoterapötik ajanların kullanımı giderek artmaktadır. HER ailesi, hücre büyümesini ve proliferasyonu etkileyen yaşamsal olan bir



Resim 1: Sol kulak memesi alt kısmında yerleşmiş pyojenik granülom.

grup tirozin kinaz reseptörüdür ve çoğu solid tümörde eksprese edilmektedir (3). Birbiri ile yakından ilişkili dört tip transmembran tirozin kinaz (TK) reseptöründen oluşan HER reseptör ailesi; HER 1/ErB1, HER 2/ ErB2, HER 3/ ErB3 ve HER 4/ ErB4 'den oluşmaktadır (4,5).

Trastuzumab selektif olarak HER 2 inhibisyonu yapmaktadır (3). Trastuzumabın HER 2'nin ekstrasellüler kısmına bağlanarak antikor reseptör dimerizasyonunu engellediği, böylece HER 2 sinyalini etkilediği düşünülmektedir. Etki mekanizması daha net bilinen HER 1 veya diğer adıyla EGFR- 1 inhibisyonu yapan ajanlar otoposforilasyon yoluyla transmembranal EGFR blokajına yol açmakta ve bunun sonucu olarak hücresel proliferasyon, apoptoz, hücre döngüsü ve metastatik potansiyeli etkileyen ekstrasellüler sinyal mediatörlerini bloke etmektedir (6). EGFR inhibisyonu sonucu, beklenen antitümöral etki yanında EGFR eksprese eden epidermal bazal ve suprabazal hücreler, sebace glandlar ve kıl follikülü dış kök kılıfı gibi normal hücreler de etkilenir. EGFR reseptörünü bloke eden tedaviler sürecinde çoğalma, farklılaşma, apoptoz, adezyon, migrasyon, angiogenez gibi önemli hücresel fonksiyonlar değişir. En belirgin değişim bazal tabakadaki keratinositlerde büyümenin ve terminal farklılaşmanın durmasıdır (7,8). Bu etkiler gözönüne alındığında EGFR inhibisyonu sonucu görülen kutanöz toksite şaşırtıcı olmamaktadır. Literatürde EGFR inhibitörlerinin neden olduğu papulopüstüller follikülit veya akneiform papulopüstüller, ekzema ve fissürlere neden olan kserozis, pruritus, telenjektazi, saç ve tırnak değişiklikleri, pyojenik granülom, paronişi gibi çok sayıda kutanöz yan etki bildirilmiştir (3,8,9). Buna karşılık trastuzumaba bağlı başlıca diğer monoklonal antikorlarla gözlenen benzer infüzyon reaksiyonları dışında genellikle nonspesifik deri reaksiyonları bildirilmiştir (3). Literatürde trastuzumab kullanımına bağlı bildirilen spesifik kutanöz yan etki olarak tufted hair follikülit yer almaktadır (3). HER 2 reseptörlerine bağlı gelişen spesifik kutanöz yan etkilerin olmaması, insan keratinositlerindeki HER 2' lerin fonksiyonel olmamasına bağlansa da Potter ve ark.'larının yaptıkları çalışmada HER 2'nin keratinosit differensiasyonunda aktif rol oynadığı gösterilmiştir (3,10). Keratinositler tarafından eksprese edilen HER 2'nin diğer HER ailesi reseptörleri için bir dimerizasyon ortağı olma fonksiyonu vardır. Spesifik HER ligandlarının aktivasyonundan sonra, belirli diferansiye olan keratinosit gruplarında HER 2/HER 3 heterodimerlerinin tercih

edilen yollar olabildiği ve böylece bazı keratinosit popülasyonlarında HER 2 inhibisyonunun normal epidermal farklılaşma ve turnoverı bozabileceği belirtilmiştir. (3).

HER 1/ EGFR inhibitörleri kullanımına bağlı gelişen yan etkilerden olan pyojenik granülom ve paronişi bizim olgumuzda trastuzumab kullanımı sırasında gelişmiştir. Paronişi gelişiminin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, bazı yazarlar tarafından EGFR inhibitörleri tarafından tetiklenen azalmış keratinosit proliferasyonu ve stratum korneumun incilmesi sonucu artmış deri frajilitesi varlığında, periungal dokuya tırnak plağının penetrasyonuna sekonder olarak paronişi, granülasyon dokusu artışı ve pyojenik granülom gelişebileceği öne sürülmüştür (11,12). Yine benzer şekilde, plazma ve dokuda epidermal ve vasküler büyüme faktörlerinin düzeyinin azalmasına bağlı olarak normal doku iyileşmesinin bozulacağı ve bunun sonucu pyojenik granülomun gelişebileceği öne sürülmüştür (13). Diğer bir muhtemel mekanizma da reseptör ile retinoik asit arasındaki moleküler etkileşime bağlı retinoik asit metabolizmasındaki değişime bağlı paronişinin tetiklenmesidir. Tirozin kinazın retinoik asit reseptörlerini de içeren bazı genler üzerinde düzenleyici etkilerinin olduğu bilinmektedir (14).

HER 2 blokerlerinin spesifik kutanöz etkilerinin net olmaması hastamızda gelişen pyojenik granülomun trastuzumaba bağlı yan etki olabilme ihtimalinden bizi uzaklaştırırsa da; hastamızda net bir travma öyküsünün olmaması, daha önce ayak başparmakta paronişi ve pyojenik granülom öyküsünün olması, gördüğümüz yan etkilerin HER 1/ EGFR inhibitörlerine ait bilinen kutanöz yan etkilerden olması ile birlikte trastuzumabın HER 1/ EGFR inhibitörleri ile benzer etki mekanizmasının olması gibi nedenlerle hastamızda gelişen pyojenik granülomun trastuzumaba bağlı olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak, HER 2 blokerlerine bağlı olarak da kutanöz yan etkiler görülebilmektedir, ancak daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için daha çok sayıda olgu bildirimine ve klinik çalışmalara ihtiyaç

vardır.

Kaynaklar

1. Özbayoğlu CA, Aksungur E, Demiröz AS. Alev yanığı zemininde gelişen pyojenik granülom ve literatürün gözden geçirilmesi: Olgu sunumu. Turk Plast Surg 2011;19:27-9.
2. Paul LJ, Cohen PR. Paclitaxel-associated subungual pyogenic granuloma: report in a patient with breast cancer receiving paclitaxel and review of drug-induced pyogenic granulomas adjacent to and beneath the nail. J Drugs Dermatol 2012;11:262-8.
3. Rosman IS, Anadkat MJ. Tufted hair folliculitis in a woman treated with trastuzumab. Target Oncol 2010;5:295-6.
4. Managala R, Aqil F, Gupta RC. Promising molecular targeted therapies in breast cancer. Indian J Pharmacol 2011;43:236-45.
5. Baselga J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Ann Oncol 2010;21:36-40.
6. Baker SJ, Reddy EP. Targeted inhibition of kinases in cancer therapy. Mt Sinai J Med. 2010;77:573-86.
7. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. Semin Oncol Nurs 2006;22:152-62.
8. Alexandrescu DT, Kauffman CL, Dasanu CA. Persistent hair growth during treatment with the EGFR inhibitor erlotinib. Dermatol Online J 2009;15:4.
9. Segaut S, Chiritescu G, Lemmens L, et al. Skin toxicities of targeted therapies. Eur J Cancer 2009;45:295-308.
10. De Potter IY, Poumay Y, Squillace KA, Pittelkow MR. Human EGF receptor (HER) family and heregulin members are differentially expressed in epidermal keratinocytes and modulate differentiation. Exp Cell Res 2001;271:315-28.
11. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nat Rev Cancer 2006; 6:803-12.
12. Sibaud V, Dalenc F, Mourey L, Chevreau C. Paronychia and pyogenic granuloma induced by new anticancer mTOR inhibitors. Acta Derm Venereol 2011;91:584-5.
13. Raju DL, Bitzan M. Sirolimus-associated chronic pyogenic periungual infection. Kidney Int 2007;71:476.
14. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005;6:491-500.