

Kseroderma Pigmentozum

Sara Şebnem Kılıç

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

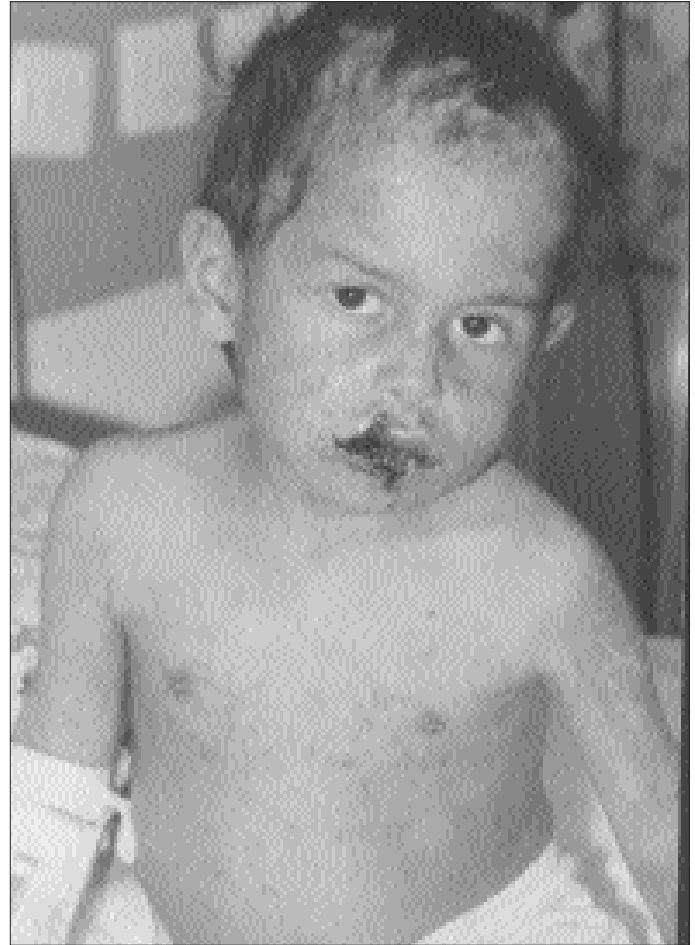
Transkripsiyon, replikasyon gibi temel biyolojik olayların DNA tamiri ile sıkı bir ilişki içerisinde olduğu ortaya konmuştur. DNA tamir yollarındaki hasarlar, DNA hasarına neden olan ajanlara karşı duyarlılık gösteren genetik hastalıkların moleküler temelini anlamasını sağlamaktadır. İnsanda DNA tamir hasarının biyolojik etkileri ilk kez, Cleaver (1968) tarafından kalıtsal bir hastalık olan kseroderma pigmentosumlu bir hastanın fibroblast hücrelerinde nükleotid eksizyon tamir (NER) yolunun hasarlı olduğunun gösterilmesiyle gündeme gelmiştir (1). DNA onarım defektleri ile seyreden en az 15 genetik bozukluk tanımlanmıştır. Bu bozukluklara eşlik eden 35 farklı gen bozukluğu bildirilmiştir. Kseroderma pigmentozum (XP) bu genetik bozukluklardan biri olup otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Kseroderma pigmentozum (XP) ilk kez 1874 yılında Hebra ve Kaposi tarafından tanımlanmış; 1882 yılında Kaposi hastalığı kseroderma pigmentozum olarak isimlendirmiştir. Oldukça nadir görülen bir genetik bozukluk olan kseroderma pigmentozum; fotosensivite, ciltte pigmenter değişiklikler, erken yaşlanma belirtileri, neoplazi ve anormal DNA onarımı ile karakterizedir. UV ışınlarının yol açtığı DNA hasarını onarmada kusur ve UV ışınlarına, özellikle de, güneş ışığına karşı aşırı hassasiyet mevcuttur. Fotosensivitenin derecesi hastalarda değişken olup, genellikle 290-320 nm dalga boyunda meydana gelmektedir (2).

XP dünyada, bütün ırklarda, kızlarda ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Sıklığı 1: 30.000 ile 1:250.000 arasında değişmekte, tanı yaşı 1-2 yaş arasındadır. Güneş ışınına maruz kalan bölgelerde başlangıçta fotosensivite olması daha sonra ise pre-matür kütanöz bazal ve yassı hücreli karsinom ve melanom gelişmesi bu hastalığın en karakteristik bulgusudur. UV ışınının yol açtığı DNA hasarını tamir etmede rol alan birçok proteinden, birinde mevcut olan defekt sonucu hastalarda güneş ışığına karşı aşırı hassasiyet, oküler anomaliler, kanser ve nörolojik hastalıklar görülebilmektedir (3).

Deri değişiklikleri ilk olarak süt çocukluğu döneminde ya da erken çocukluk döneminde, güneşe maruz kalan yüz, boyun, el ve kollarda gibi vücut bölgelerinde görülmektedir (Şekil 1). Deri lezyonları; eritem, bül, kabuklanma, pullanma, telenjektazi, keratoz, bazal ve deri hücreli karsinom ve malignant melanom şeklinde görülmektedir. Güneşe maruz kalan bölgelerde cilt kuru ve parşümen kağıdı inceliğindedir. Zamanla bu bölgelerde çillenme meydana gelmekte, cilt elastikiyetini kaybetmekte ve malinite gelişimine zemin hazırlanmaktadır. Ciltte gelişen maliniteler arasında bazal ve yassı hücreli karsinom ya da malign melanom sayılabilir. Göz bulguları hastaların yaklaşık %80'inde görülmektedir. Oküler bulgular; fotofobi, lakrimasyon, blefarit, symbeloferon, keratit ve korneal opasite şeklindedir (3).

XP Alt Grupları

XP'li hastalar DNA onarım kapasitelerine göre gruplandırılırlar. Yedi nükleotid eksizyon onarım grubu vardır; bunlar A'dan G'ye kadar sınıflandırılır ve bir de NER ileri formu (XP variant) mevcuttur. Bu gruplarda genotip-fenotip korelasyonu her zaman olmamakla birlikte saptanabilmektedir. En sık görülen formlar XP-A, XP-C ve XP-D'dir. XP-A formu daha fazla Japon ırkında görülmektedir. Bu forma neden olan gen XPAC olarak adlandırılmakta olup kromozom 9q34'e lokalizedir. XPAC proteininin fonksiyonları tam olarak ortaya konamamıştır. Bu grup hastalarda sensörinöral sağırılık, sinir iletiminde yavaşlama, yürümede zor-



Şekil 1: Kseroderma pigmentozum'lu hastanın cilt bulguları

luk, mikrosefali nörolojik tutulum bulgularındandır. Cilt kanserleri daha sık görülmekle birlikte diğer vücut bölümlerinde de malign tutulumlar görülebilmektedir. XP-B tipi çok az hastada tanımlanmıştır ve geni kromozom 2q21'e lokalize XPBC'dir. Bu protein DNA transkripsiyonunun başlamasına öncülük etmektedir. Grup C geni XPCC olup kromozom 3p25.1 üzerindedir. XP-C grup hastalarda nörolojik tutulum hafiftir. Grup D, XP-A ve XP-C formlarından sonra en sık görülen olup nörolojik tutulum çok ağırdan hafife değişebilmektedir. Hastalığın geni kromozom 9q13'dedir. XP-E ve XP-F hastalığın oldukça nadir görülen formları olup, klinik olarak daha hafif seyretmektedir (4). Nörolojik tutulumun görülmediği bu iki formda cilt bulguları oldukça hafif seyretmekte olup tümör gelişimi geç yaşta olur. Hastalarda doğumda deri normaldir, ancak ilerleyen dönemde progresif atrofi, düzensiz pigmenter alanlar, telenjektazi, keratozlar, bazal ve yassı hücreli karsinomlar gelişir. XP hastalarının % 20'sinde mental retardasyon, spastisite, ataksi, sensöronöral sağırlık, disfazi ve mikrosefali ile karakterize majör nörolojik rahatsızlıklar gelişir. Nörolojik rahatsızlıklar gelişen hastalar grup A ve D içinde sınıflandırılır, nadiren grup C ve XP variantta da nörolojik rahatsızlıklar görülebilir. Bu nörolojik rahatsızlıklar Cockayne sendromunda olduğu gibi, yalnız myelinopatiden kaynaklanmaz, aynı zamanda daha önce normal gelişmiş nöronların primer dejenerasyonu sonucu axonapati ve yaygın gliosis görülebilmektedir. DNA onarım mekanizmaları, nöronların normal fonksiyonunu sağlamak için önemlidir (5-7).

Hastalığın Kliniği

Körlük, sağırlık, hafif güneş ışığına maruziyet sonrası deride su toplaması ve çillenme görülmesi, gelişimsel anomaliler, dwarfizm, hipogonadizm, deri ve göz kanserleri ve mental retardasyondur. DNA hasarı kümülatif ve geri dönüşümsüzdür. Etkilenmiş hastaların az bir kısmında (>%5) sık tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilmektedir. XP ile immün yetmezliğin birlikteliği vakaların bir grubunda bildirilmektedir. UV hasarının normal hücrelerde immün yanıtı baskıladığı bilinmektedir. XP'li hastalarda ise onarılamayan bir DNA hasarının bulunmasından dolayı bu immün supresyonun derecesinin daha yüksek olması beklenir. Bu vakalarda immün yetmezlik değişken bir özellik göstermekte olup kesin olarak bir B yada T hücre yetersizliği belirlenememiştir. Doğal öldürücü hücre fonksiyonlarında ve interferon gamma üretiminde bozukluk mevcuttur. Ancak CD4+ hücrelerin azalması ile karakterize bir immün yetmezlik tanımlanmıştır (8). Goldstein kombine immün yetmezlik ve kseroderma pigmentozumun birlikteliğini gösteren bir vaka sunumu yayınlamıştır (9). Özellikle bozulmuş NK hücre sitotoksitesi gösterilmiş ve mekanizması defektif interferon üretimine bağlanmıştır. Bu işin temel mekanizması yine de tam olarak bilinmemektedir. Yardımcı ve baskılayıcı T hücre oranlarında tersine dönme, gecikmiş tip hipersensitiviteyi değerlendiren cilt testlerinde ve mitojenlere karşı lenfositlerin çoğalımında bozukluk mevcuttur. XP'de görülen immünsupresyonun nedeni anormal XP proteinlerinin immün sistem gelişime olan direk etkisinden çok, DNA onarım kusuruna bağlı olduğu düşünülmektedir (10).

XP'li çocuğu olan ailelere mutlaka genetik danışma verilmelidir. Koriyon villus biyopsisi veya amniyosentez ile hastalığın prenatal tanısı mümkündür.

Laboratuar Bulguları

Tanıda kullanılan rutin bir laboratuar bulgusu yoktur. Bu konuda spesifikleşmiş merkezlerde tanı testleri yapılabilmektedir. Tanıda UV ye karşı hücrelerin aşırı duyarlılığını gösteren kromozom kırığı çalışmaları ve alt tipini belirlemek için gen sekans analizi kullanılmaktadır (Şekil 2'de UV ışınları ile uyarı sonucu lenfosit hücre kültüründe oluşan kromozom kırıkları görülmektedir).

Nörolojik tutulumu olan hastaların elektroensefalografik incelemelerinde anomalilere rastlanabilir.

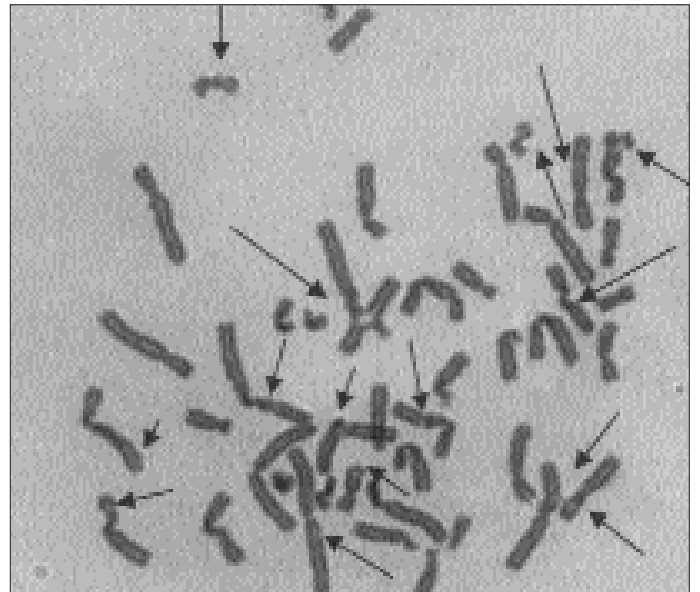
Histolojik bulgular: Hastalığın ilk aşamalarında bazal hücre katmanında hiperkeratoz ve melanin pigmentinde artış görülür. Üst derimde rete ridgelerde uzama ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu söz konusu olabilir. Sonraki aşamalarda ise ciltte atrofi, telanjektazi, hiperkeratoz ve hiperpigmentasyon görülür. Bu bulgular poikiloderma olarak adlandırılır. Epidermiste atipi, dermiste elastikiyet artışı hastalığın histolojik bulgularındandır (10).

Mortalite/Morbidite

Hastalığa yakalananlarda genç yaşlarda ortaya çıkan cilt kanserleri görülmektedir. Malign melanom ve yassı hücreli karsinom mortalitenin iki önemli sebebidir. Yirmi yaş altı hastalarda bu tür cilt kanserlerinin görülme olasılığı normal bir bireye göre 1000 kat artmıştır. Cilt kanserlerinin ortalama görüldüğü yaş 8'dir. Aktinik hasar ise 1-2 yaş arasında oluşmaktadır. Yine enfeksiyonlar ve nörolojik tutulumda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörlerdendir.

Korunma ve Tedavi

Hastalığın bilinen bir tedavisi yoktur. Tedavideki asıl prensip UV ye maruziyetten ve onun hasar verici etkilerinden sakınmaktır. Güneş ışığından sakınılan çocuklarda cilt bulgularının oluşmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle hasta, ailesi ve hekim arasında yakın bir dialog ve bilgilendirmenin önemi büyüktür. Tedavide kapalı yerlerde bulunarak UV ışınlarından korunmak, güneş işi-



Şekil 2: UV ışınları ile uyarı sonucu lenfosit hücre kültüründe oluşan kromozom kırıkları.

ğına çıkıldığında koruyucu giysiler giyinmek, güneşin içeri girmesini önleyecek perde kullanmak ve güneş gözlüğü takmak gereklidir. Faktor 30 veya daha yüksek derecelerde koruyucu krem kullanmak ve hastaların bulunduğu ortamlarda pencerenin UV-dirençli filmle kaplanması önemli korunma yöntemlerindedir. Dışarı aktiviteleri gecelere sınırlandırılmalıdır. Sık sık cilt ve göz muayeneleri (3-6 ayda bir) yapılmalıdır. Bu önlemlere dikkat edildiğinde deri ile ilgili problemler bertaraf edilmekte, aileler hastaların nörolojik problemleriyle daha fazla ilgilenabilmektedir.

Solar keratoz, kriyoterapi veya 5-fluorouracil kremle tedavi edilebilir. XP'li hastaların bazı deri kanserler türlerinin tedavisinde veya profilaksisinde isotretinoin kullanılabilir.

Gen terapi hastalığın ideal tedavi yaklaşımıdır (11). In vitro çalışmalar rekombinan retrovirus aracılığıyla XP hücrelerine DNA onarım genlerinin transferi sonrasında, bu hastalarda defektif DNA onarımının düzeldiği gösterilmiştir.

Prognoz

Hastaların pek çoğu erken yaşta cilt kanseri nedeniyle kaybedilmekte, % 40'dan daha az oranda bir grup 20 yaş sonrasında ulaşabilmektedirler. Erken yaşta tanı konan ve nörolojik tutulumu olmayan ya da hafif tutulumu olan vakalar, UV'ye maruziyetten uzak tutulabildikleri ve gerekli önlemler alınabildiği takdirde orta yaş ve ilerisine kadar yaşamlarını devam ettirebilmektedirler. Bu nedenle hasta ve ailelerin, güneş ışığından hastanın korunma yolları hakkında bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in Kseroderma pigmentosum. *Nature* 1968; 218: 652-56.
2. Cleaver JE. Kseroderma pigmentosum: variants with normal DNA repair and normal sensitivity to UV light. *J Invest Dermatol* 1972; 58: 124 -8.
3. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987 ; 123: 241-50
4. Wood RD. Seven genes for three diseases. *Nature* 1991; 350: 190.
5. Lindenbaum Y, Dickson D, Rosenbaum P, Kraemer K, Robbins I, Rapin I. Kseroderma pigmentosum/cockayne syndrome complex: first neuropathological study and review of eight other cases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2001; 5:225-42.
6. Greenhaw GA, Hebert A, Duke-Woodside ME, et al. Kseroderma pigmentosum and Cockayne syndrome: overlapping clinical and biochemical phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 677 - 89.
7. Rapin I, Lindenbaum Y, Dickson DW, Kraemer KH and Robbins JH. Cockayne syndrome and kseroderma pigmentosum. *Neurology* 2000; 55: 1442-9.
8. Moriwaki S, Kraemer KH. Kseroderma pigmentosum--bridging a gap between clinic and laboratory. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2001; 17:47-54.
9. Goldstein B, Khilnani P, Lapey A, Cleaver JE, Rhodes AR. Combined immunodeficiency associated with kseroderma pigmentosum. *Pediatr Dermatol* 1990 ; 7:132-5.
10. Gennery AR, Cant AJ, Jeggo PA. Immunodeficiency associated with DNA repair defects. *Clin Exp Immunol*. 2000 ;121:1-7.
11. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, et al: Prevention of skin cancer in kseroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1633-7.