

GENİŞ TUTULUMLU AKANTOZİS NİGRİKANS İLE BİRLİKTE OLAN NONFONKSİYONE HİPOFİZ ADENOMU

Widespread acanthosis nigricans associated with nonfunctional hypophysis adenoma

Ekrem AKTAŞ¹, Deniz TÜRKER²

Özet: Akantozis nigrikans (AN), hiperkeratoz, pigmentasyon ve kadifemsi dokusu olan papillomatöz lezyonlarla karakterizedir. En sık tutulan bölgeler koltukaltı, boyun, kasıklar, dirsek iç yüzü olup, nadiren de yaygın tutulum olabilir. Akantozis nigrikans iki ana gruba ayrılır: benign ve malign. Benign tip; endokrin hastalıklar, ilaç kaynaklı veya idyopatik olanları kapsar. Malign tip genellikle adenokarsinomlara sekonder olarak gelişir. Akantozis nigrikans sık görülmesine rağmen, hastamızın lezyonlarının yaygın oluşu ve beraberinde nonfonksiyone hipofiz adenomunun varlığı nedeniyle, bu konu hakkında literatürler gözden geçirilerek olgu takdim edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Adenom, Akantozis nigrikans, Hipofiz

Akantozis nigrikans (AN), hiperkeratoze, hiperpigmente, deri sulkuslarını belirginleştiren kadifemsi dokusu olan plaklarla karakterize bir hastalıktır (1,2). Sıklıkla simetrik olarak, boyun, aksilla, sırt, anogenital bölge, kasıklar, göbek çevresi ve diğer fleksural bölgelerde görülür (1). Generalize ve bazen mukozal yüzeylere yayılabilen, dirsek, topuk, el ve ayak sırtı gibi bölgeleri de tutabilen bir dermatozdur (3,4).

Benign ve malign olarak sınıflandırılır (2). Benign tip beş gruba ayrılır:

1-Herediter benign AN: Düzensiz dominant geçişlidir. Alta yatan bir patoloji yoktur.

2-Benign AN: Temelinde insüline karşı doku rezistansının rol oynadığı düşünülen endokrin

Abstract: Acanthosis nigricans(AN) is characterized by hyperkeratosis, pigmentation, and the affected skin is being covered by papillomatous elevations, which result in a velvety texture. The most common sites of involvement are the axilla, base of the neck, groin and antecubital fossa, and may rarely be seen widely. Acanthosis nigricans can be classified into two major groups: benign and malignant. The benign group includes idiopathic, endocrine and drug-related diseases. Malignant AN is usually secondary to adenocarcinomas. Although AN is frequently seen, in our case lesions were diffuse and associated with a nonfunctional hypophysis adenoma. In this paper, a case of acanthosis nigricans is reported and the relevant literature reviewed.

Key Words: Acanthosis nigricans, Adenoma, Hypophysis

anormallikler (İnsülin rezistan diabetes mellitus, hiperandrojenik durumlar, akromegali, Cushing hastalığı, pituiter bazofilizm, hipotiroidi, Addison hastalığı, pineoloma) ve farklı sendromlarla karakterizedir (1, 5).

3-Psödo AN: Obezitenin sebep olduğu insüline rezistansdan kaynaklanır. Benign ve reversibledir.

4-AN medikamentoza: Nikotinik asit, fusidik asit, dietilstilbesterol ve oral kontraseptif kullananlarda görülür.

5-Nevoid AN: Endokrin veya neoplastik bir hastalıkla ilgisi olmayan, tek taraflı, lokalize, nadir görülen bir tiptir.

Malign AN, kendisi malign bir dermatoz olmayıp, alta yatan bir maligniteye, sıklıkla da bir adenokarsinomaya eşlik eder (5). Adenokarsinomalar % 70-90 intraabdominaldir ve bunun da % 55-61'i gastrik kaynaklıdır (3). Yanısıra mesane, safra kesesi, kolon, böbrek, tiroid, özefagus, pankreas, bronş, over, prostat maligniteleri de

bildirilmiştir (1,5). Lezyonlar daha geniş ve hızlı ilerleyen palmoplantar keratinizasyon, mukozal tutulum, ağız ve göz çevresinde siğilimsi kalınlaşmalar ile karakterizedir (1-3). Leser-Trelat belirtisinin de özellikle mide adeno karsinomalarında olmak üzere pek çok malignitede erken bulgulardan olduğuna dair vakalar bildirilmiştir (6). Malign AN'ın ortaya çıkışı ile ilgili teoriler tümörlerden salgılanan epidermal growth faktör (EGF) ve transforming growth faktör alfa (TGF- α)'nın kartinosit proliferasyonunu stimule ederek kutanöz değişikliklere neden olduğu görüşü üzerine yoğunlaşmaktadır (7,8).

AN'da histolojik olarak, hiperkeratoz ve düzensiz papillomatoz görülür. Epidermal melanoz vardır ve lezyonların rengini melaninden çok hiperkeratoz oluşturmaktadır (1,4).

AN'ın tedavisi temelde sebebe yönelik olup herediter benign tiplerde etretinate ile önemli düzelmeler olduğu bildirilmektedir (1).

OLGU

Hastamız 36 yaşında, kadın hasta, evli, dört çocuklu, ev hanımı (DK, protokol no:965038). Yaklaşık dört yıl önce göbük altında başlayıp, son bir yıldır yukarı ve uyluğa yayılma gösteren beyaz lekeler şikayeti ile başvurdu.

Özgeçmişinde 16 yıl önce nazal septum perforasyonu, beş yıldır zaman zaman adet düzensizliği ve migreni olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde babasının da kendi derisine benzer pigmentasyon gösterdiği ve siroz sonucu öldüğü, çocukları ve yakın akrabalarında benzer bir hastalık olmadığını öğrenildi. İlaç kullanım öyküsü yoktu.

Fizik muayene; Ateş:36°C , nabız: 88/dk, TA: 140/70 mmHg. Genel durumu iyi.

Dermatolojik muayene; Özellikle göbük altında yoğunlaşmış, göğüse ve uyluk iç yüzüne doğru yayılan yaygın bir hiperpigmentasyon, yer yer 0,5-

1cm.lik hipopigmente olarak göze çarpan makuler lezyonları ve striaları vardı (Resim 1). Her iki omuz, koltuk altı, dirsek ve popliteal bölgede simetrik, deri sulkusları üzerinde hiperpigmente, kadifemsi lezyonlar vardı (Resim 2,3). Saçlı deri ve tırnak muayenelerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Mukozal muayenesinde septum nazı perforasyonu tespit edildi.

Diğer sistemlerin muayenesinde bir patoloji tespit edilemedi.

Labaratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, idrar, biyokimya tetkikleri normal değerlendirildi. Sedimentasyonu 40 mm/saat idi. HbsAg(-), HbeAg(-), AntiHBc(+), AntiHBcIgM(-), AntiHBe(+), AntiHBs(-), AntiHCV(-), HBV DNA hibridizasyonu(-) olan hasta bu bulgular eşliğinde HBV taşıyıcısı kabul edildi.

Yapılan geniş çaplı hormon tetkikleri; sT3, sT4, TSH, PRL, FSH, LH, E2, Progesteron, ACTH, Kortizol, SHBG, DHEA-SO4, sTestesteron, Growth Hormon, Androstenedion, İnsülin düzeyi normal bulundu. Demir, Ferritin, Demir bağlama kapasitesi, Vitamin_{B12}, Folik asit düzeyi normal tespit edildi.

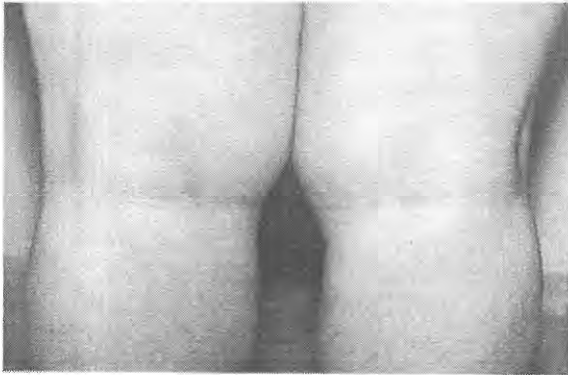
Burun mukozası, kaş dış kısmı ve deri smearlarından yapılan preparatlarda M.Lepae tespit edilemedi.

Batın-pelvik ultrasonografisi, üst-alt gastro intestinal sistem endoskopisi normal değerlendirildi. Over, kolon, pankreas, meme tümör markerleri (-) idi. Hipofizin manyetik rezonans görüntülemesinde bezin sağ lateralinde mikroadenom tespit edildi. Beyin tomografisi normal idi.

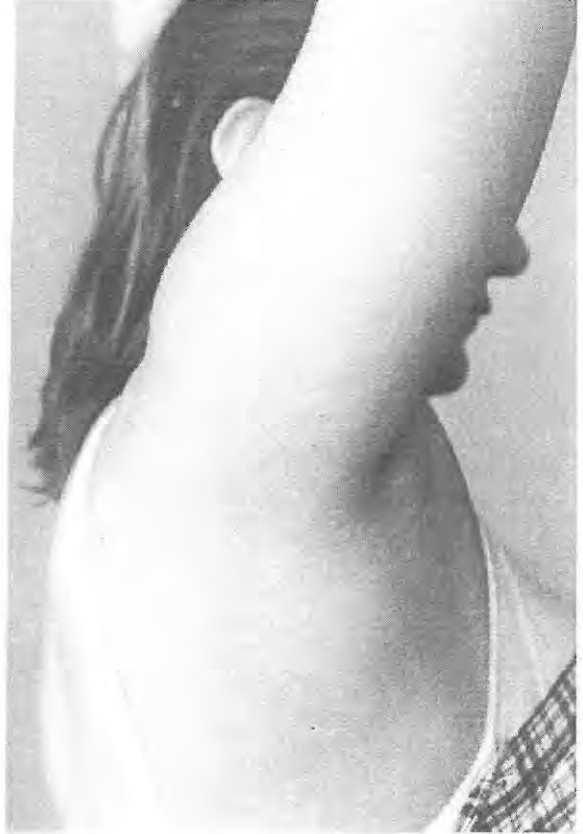
Histopatolojik tanı: Hipopigmente makullerden alınan biopside retelerde uzama, incelleme, bazal hücrelerde hiperpigmentasyon, dermisin yüzeyel kısımlarında perivasküler lenfosit artışı, arada melanofajlar tespit edildi. Hiperpigmente alanlardan alınan biopside hiperkeratoz, akantoz, rete uçlarında birleşme eğilimi, üst dermideki makrofajlar görüldü ve bu bulgular ile olguya AN teşhisi kondu.



Resim 1. Karında hiperpigmente makuler lezyonlar. Aralarda hipopigmente görülen normal deri alanları



Resim 2. Popliteal bölgede deri sulkusları üzerinde hiperpigmente kadifemsi lezyonlar



Resim 3. Aksiller bölgede deri sulkusları üzerinde hiperpigmente kadifemsi lezyonlar

TARTIŞMA

Hastamızın bize başvuru şikayeti göbek çevresi ve uyluk üst kısımlardaki hipopigmente makuler lezyonlar idi. Hastanın esmer oluşu, karındaki lezyonlarının makuler oluşu, septum perforasyonunun varlığı ve fizik muayenede hipopigmente lezyonlarında his kusurundan şüphelenmemiz nedeniyle ilk olarak lepra yönünden klinik ve laboratuvar araştırması yapıldı. Burun içi mukozası, kaş dış kısmı ve deri smearlarında M.Leprae tespit edilemedi.

Hipopigmente bölgeden alınan biopsi sonucunun nonspesifik oluşu nedeniyle vitiligo tanısından da

uzaklaşıldı. Bu lezyonların çevrelerindeki hiperpigmentasyon nedeniyle farklı algılanan normal deri olduğu düşünülerek hiperpigmente alanlardan biopsi alındı ve hiperpigmentasyon yapan nedenler araştırıldı. Hormon sonuçlarının normal olması ile Cushing hastalığı, Addison hastalığı, hipertiroidizm gibi nedenler ekarte edildi. B12 Vitamini ve Folat eksikliğinde de benzer pigmentasyonlar olabileceği için ölçümleri yapıldı ve normal bulundu. Hastanın babasının siroz sonucu ölmesi nedeniyle (etyolojisi belirlenemedi) hemakromatozisi ekarte etmek amacı ile plazma demir, Ferritin düzeyi, demir bağlama kapasitesi çalışıldığında herhangi bir patoloji tespit edilemeyerek bu ön tanıdan da uzaklaşıldı. Karındaki hiperpigmente alandan alınan biopsinin histopatolojik tanısının AN olması, göbek çevresi ve

uyluktaki lezyonlarının da her iki omuz, koltuk altı, dirsekler ve popliteal bölgedeki, AN için tipik, deri sulkuslarını belirginleştiren, hiperpigmente, kadifemsi plaklarla birlikte yorumlanması gerektiğini düşündürdü.

İlk olarak hastanın lezyonlarının genişliği nedeniyle altta bir malignitenin varlığını araştırdık. Malign AN'ın sıklıkla intraabdominal, özellikle adenokarsinomalarla birlikteliği bilindiği için batın-pelvik ultrasonografisi, üst-alt gastro intestinal sistem endoskopisi yapıldı. Yanısıra over, kolon, pankreas, meme tümör markerleri çalışıldı. Hepsinin sonuçlarının normal değerlendirilmesi, hastanın lezyonlarının geniş olmasına karşın çok belirgin olmaması, yavaş ilerlemesi, palmoplantar keratinizasyon, mukozal tutulum gibi malign AN için daha tipik olan lezyonlarının bulunmayışı nedeniyle malign AN olmadığına karar verildi. Yine de malign AN'ın %17 vakada iç organ malignensisinin ortaya çıkışından önce, %6 vakada eş zamanlı olarak, %22 vakada ise sonrasında ortaya çıkabildiği bilindiği için hastanın malignite açısından takibine karar verildi (5).

Hastamızın benign AN olup olmadığını araştırmak amacıyla ayrıntılı hormon tetkikleri yapıldığında hiçbir endokrinopati tespit edilememesi nedeniyle bu tanıdan uzaklaşıldı. Hipofiz MR'ındaki mikroadenomun nonfonksiyone oluşu nedeniyle bu tabloya neden olmadığı ve sadece bir birlikteliğin söz konusu olduğu düşünülerek uzun süreli takibine karar verildi.

Hastanın obez olmayışı nedeniyle psödo AN, herhangi bir ilaç kullanımının bulunmaması nedeniyle AN medikamentoza, lezyonlarının lokalize ve tek taraflı olmaması nedeniyle nevoid AN, ailesel bir öyküsünün olmayışı ile herediter benign AN tanılarından uzaklaşıldı.

Yapılmış çalışmalarda hastaların %48'inde nedenin belirlenemediği, %22'sinde endokrin hastalık ya da kortikosteroid veya niasin kullanımının olduğu, %11'inde ailevi özellik bulunduğu, %19'unun da altta yatan bir malignitenin olduğu görülmektedir (4).

Yaygın lezyonları olan hastamızda nedeni belirleyememekle beraber, nonfonksiyone hipofiz adenomu ile AN birlikteliği literatürde henüz tanımlanmadığı için olguyu sunmayı uygun gördük.

KAYNAKLAR

1. Griffiths WAD, Judge MR, Leigh IM. Disorders of keratinization. In: Champion RH, Burton JL, Burn DA, Breathnach SM (eds), *Textbook of Dermatology*. Sixth Ed. Blackwell Science 1968, pp1583-1585.
2. Mc Lean DI, Haynes HA. Cutaneous Manifestation of Internal Malignant Disease. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds). *Dermatology in General Medicine*. Fourth Ed. Mc Graw Hill 1993, pp 2234-2235.
3. Kang S, Sober AJ. Disturbances of melanin pigmentation. In: Moschella SL, Hurley HJ (eds). *Dermatology*. Third Ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1992, pp1449-1450.
4. Avcı O, Özkan Ş, Güneş T. Akantozis Nigricanslar. X. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyomu. 1991, ss 271-77.
5. Kuroki R, Sadamoto Y, Imamura M et al. Acanthosis nigricans with severe obesity insulin resistance and hypothyroidism: improvement by diet control. *Dermatology* 1999, 198:2, 164-6
6. Yeh JS, Munn SE, Plunkett TA, Hopster DJ, du Vivier AW. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trelat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 357-62
7. Karakayalı G, Koçak M, Pençe P, Taşpınar A. Malign akantozis nigrikanslar. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 1993, 3:35-37
8. Koyama S, Ikeda K, Sato M et al. Transforming growth factor-alpha (TGF-alpha)-producing gastric carcinoma with acanthosis nigricans: an endocrine effect of TGF alpha in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. *J Gastroenterol* 1997; 32:71-7