

Kutanöz Paraneoplastik Sendromlar

Başak YALÇIN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dermatoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Kanserin uzak belirtisi olan paraneoplastik sendromlar kanserin ilk belirtisi olabileceği gibi kanserle eş zamanlı veya hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir. Paraneoplastik sendromlar erken tanı açısından önemli olabilir. Kutanöz paraneoplastik sendromlar inspeksiyonla kolay fark edilmeleri nedeniyle kanser hastalarını hekime yönlendiren ilk bulgulardan olabilmektedirler. Paraneoplastik sendromların seyirleri genellikle kanserin gidişatı ile paralellik gösterir. Kutanöz paraneoplastik sendromları keratinizasyon bozuklukları, pigmentasyon bozuklukları, nötrofilik dermatozlar, endokrin ve metabolik lezyonlar, büllöz lezyonlar, ve diğer başlığı altında sınıflayabiliriz. Bu yazıda en sık görülen kutanöz paraneoplastik sendromlar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kutanöz paraneoplastik sendromlar, Kanser

ABSTRACT

Cutaneous Paraneoplastic Syndromes

Paraneoplastic syndromes are remote signs of cancer and might be detected before, during or after the diagnosis of a primary cancer. Identification of paraneoplastic syndromes might be important for early diagnosis and treatment. Since dermatological lesions are easily detectable, these symptom and signs can be the reason for a cancer patient to refer to a physician. "Cutaneous paraneoplastic syndromes" usually follow a parallel course with the underlying malignancy. Cutaneous paraneoplastic syndromes can be classified as disorders of keratinization, pigmentation impairment, neutrophilic dermatoses, endocrine and metabolic lesions, bullous lesions and miscellaneous lesions. In this review the most common cutaneous paraneoplastic syndromes are overviewed.

Key Words: Cutaneous paraneoplastic syndromes, cancer

GİRİŞ

Kanserin bulunduğu yer dışında oluşturmuş olduğu belirti ve bulgular paraneoplastik sendromlar olarak adlandırılır. Paraneoplastik sendromlar tümör tarafından salgılanan çeşitli faktörler, normalde organizma tarafından salgılanan faktörlerin kanser nedeniyle kaybı veya tümöre karşı oluşan konakçı yanıt nedenleriyle olabilir. Paraneoplastik sendromlar kanserin ilk belirtisi olabilir, erken tanı için önemlidir ve genellikle kanserin gidişatı ile paralellik gösterdikleri bilinmektedir (1). Kutanöz paraneoplastik sendromlar inspeksiyonla kolay fark edilmeleri nedeniyle kanser hastalarını hekime yönlendiren ilk bulgulardan olabilmektedirler. Kutanöz paraneoplastik sendromları keratinizasyon bozuklukları, pigmentasyon bozuklukları, nötrofilik dermatozlar, endokrin ve metabolik lezyonlar, büllöz lezyonlar ve diğer başlığı altında sınıflayabiliriz (1-3).

KERATİNİZASYON BOZUKLUKLARI

İktiyozis deride genel kuruluk ve kepeklenme ile kendini gösterir. Akkız iktiyoziste cilt kurudur ve fissürler eşlik edebilir. Ekstansör yüzlerde hiperkeratoz ve kepeklenme vardır. İleri yaşta gelişen iktiyozis genellikle bir malignansi bile birlikte. En sık Hodgkin lenfoma olmak üzere, lenfoma, multiple myeloma, kaposi sarkomu ve diğer kanserlerde de görülebilir. Hastalıktan sonra ortaya çıkar ve hastalık seyrine paralel bir gidişat gösterir. Tedavide topikal yağ bazlı nemlendiriciler ve keratolitikler yararlı olabilir (4).

Eksfoliyatif dermatit (eritrodermi): derinin yaygın eritem, deskuamasyon ve endürasyonu ile karakterize olan klinik bir tablodur. Lenfomalarda, özellikle de kutanöz T-hücreli lenfomada görülür. Solid organ tümörlerinden ise en sık eritrodermiye neden olanlar akciğer, karaciğer, prostat, tiroid, kolon, pankreas ve midedir. Solid organ tümörlerine eşlik ettiğinde genellikle geç evre kanseri düşündürmelidir (1, 4-6).

Akantozis nigrikans: pigmente hiperkeratoz ile karakterizedir. Genellikle gri kahverengi kadifemsi verruköz ve papiller lezyonların oluşturduğu plaklar şeklinde prezente olup sıklıkla boyun, aksilla, fleksor bölgeler ve anogenital bölgelere simetrik olarak yerleşim gösterirler. Paraneoplastik akan-

tozis nigrikansın benign formdan farkı birden bire ortaya çıkıp hızla progrese olması ve palmoplantar ve dudak vermilion tutulumunun daha sık olmasıdır. Tipik olarak sindirim sisteminin adenokarsinomlarında görülür. Paraneoplastik akantozis nigrikans olgularının 2/3'ünde altta yatan malignansi mide adenokarsinomudur. Ancak akciğer, meme, over ve hematolojik malignensilerde de görülebilir. Sıklıkla kanser tanısından önce (%80-90 hastada) akantozis nigrikans lezyonlarının oluşmuş olduğu bilinmektedir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte kanser hücrelerine salınan transforming growth factor _ nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sıklıkla altta yatan kanserin tedavisi ile geriler ve kaybolur (7).

Palmoplantar Hiperkeratoz: En sık ezofagus kanseri ile birlikte görülen ani başlangıçlı diffüz hiperkeratozudur. Meme ve over kanserlerinde de görülebilir. Palmoplantar yüzeyleri tamamıyla kaplayan sarı hiperkeratotik lezyonlar ve bu lezyonları sınırlayan eritemli hale ile karakterizedir. Histopatolojik olarak epidermolitik hiperkeratoz tespit edilir (8).

Leser-Trelat Belirtisi: Kanser hastalarında ani ortaya çıkan ve büyüyen seboreik keratozlardır. Sayı ve büyüklüğü artan bu lezyonlara genellikle pruritus eşlik eder. Bunlar kanserden önce veya sonra görülebilir. Karsinom hücrelerinin salgıladıkları peptid veya amin yapısındaki bazı maddeler sonucu oluştuğu düşünülmektedir. En sık mide adenokarsinomunda görülür. Pankreas, kolon, karaciğer, meme, ve yassı hücreli kanserler ve lenfomalara da eşlik edebilir (9).

Akrokeratozis paraneoplastika (Bazex sendromu): İnternal malignansilerin önemli deri belirtilerinden birisidir. Bu lezyonlar akral hiperkeratoz ile karakterize olup simetrik yerleşimli ve psoriaziform karakterdedir. Lezyonlar hemen her zaman malignansi ile birlikte görülür. Erkeklerde sık, kadınlarda oldukça nadirdir. En sık özofagus, baş-boyun ve akciğer yassı hücreli karsinomunda ortaya çıkar. Olguların %60'ında kanserden önce görülür. Bunun nedeni tümörden salınan IGF-1 ve transforming growth faktör gibi büyüme faktörlerinin yanı sıra, tümör antijeni ile bazal membrana cross-reaktif antikor oluşumudur (10).

Paget Hastalığı: Memenin Paget hastalığında areola, meme başı veya aksesuar meme dokusunda eritemli hiperkeratotik lezyonlar bulunur. En sık, lezyonlu memenin duktal karsinomu nedeniyle ortaya çıkar. Meme dışı (extramammarian) paget hastalığında perianal bölgede ve kadınlarda vulvada erkeklerde genital bölgede eritemli eksudatif dermatit şeklinde görülür. Vakaların %50'sinde internal bir malignansi vardır. En sık neden uterus, rektum, mesane, vajina ve prostat kanserleridir (1,6).

PİGMENTASYON BOZUKLUKLARI

Diffüz Melanozis: Malign melanomda %2 oranında görülür. Diffüz gri kahverengi pigmentasyonlar olup anormal melanin depolanması sonucu meydana gelirler. Özellikle ışığa maruz kalan, vücudun üst bölümünde görülür. Melanozis, sıklıkla melanoma seyri sırasında ortaya çıksa da bazen ilk başvuru bulgusu olabilir. Sıklıkla melanüri melanozise eşlik eder. Bazen ACTH üreten tümörlerde ve hemokromatoziste de melanozis görülebilir. Nadiren melazma tarzı melanozisin beyin tümörleri ile birlikteliği rapor edilmiştir (1,11).

NÖTROFİLİK DERMATOZLAR

Sweet sendromu: akut febril nötrofilik dermatoz olarak tanımlanır. Yüz, boyun, ve üst ekremitelede ağrılı eritemli psödovezikül- büller, ateş ve nötrofili ile karakterizedir. Histopatolojik incelemede dermiste nötrofilik infiltrasyon vardır. Vakaların % 20'sinde internal bir malignansi vardır. En sık akut myeloblastik lösemide görülür. Ayrıca diğer myeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklarda, myelodisplastik sendromda ve karsinomlarda da görülebilir. Solid organ tümörlerinden ise en sık Sweet sendromuna neden olanlar genitoüriner sistem, meme ve gastrointestinal sistem tümörleridir. Paraneoplastik Sweet sendromunun idiyopatik tipten farkı lezyonların simetrik, daha yaygın, hatta jeneralize olması, semptomlarının çok alevli olması ve oral mukoza etkileniminin daha sık görülmesidir. Kanserden yıllar önce veya eşzamanlı ortaya çıkabilir. Bir hipersensitivite reaksiyonu olup altta yatan kanserin gidişatından bağımsız olarak kortikosteroid tedavisine dramatik olarak iyi yanıt verir (12).

Pyoderma gangrenosumda lezyonlar önce papül, nodül veya bül şeklinde başlar. Sonrasında eksudasyon, nekroz ve ülserasyon görülür. Histopatolojik olarak lenfositik vaskülit veya nötrofilik infiltrat saptanır. Bu durum daha çok hematolojik malignansilerde ve bazal ve squamoz hücreli karsinomlarda görülür. Akut lösemiye eşlik eden form atipik büllöz pyoderma gangranosumdur (4-6).

ENDOKRİN VE METABOLİK KAYNAKLI LEZYONLAR

Multisentrik retikülohistiositozide eklemler üzerinde violose (mor) papüller olup %50 artrit mutilans ile birlikte dir. Vakaların %30'unda pankreas, yası hücreli akciğer kanseri ve metastatik melanom gelişir. Nedeni proteinazlar olup tedaviye yanıt düşüktür (5).

Sistemik nodüler pannikülit veya subkütanöz yağ nekrozu pankreas adenokanserinde görülür. Viyole nodüller ile karakterizedir. Lezyonlar ağrılıdır. Hastalarda poliartralji, ateş ve eozinofili vardır (6).

Cushing sendromunda geniş mor strialar, hiperpigmentasyon, telenjektazi, cilt atrofisi, plethora, akne, ekimoz ve hirsutizm vardır .

Addison sendromu adrenokortikal karsinomda görülebilir, generalize hiperpigmentasyon ile karakterizedir. Hiperpigmentasyon özellikle skar dokusu, basınç ve sürtünme noktalarında belirgindir.

Hirsutizm: paraneoplastik hirsutismus genellikle virilizm ile birlikte olur ve özellikle adrenal ve over kanserinde artmış glukokortikoid ve testesteron düzeyi nedeniyle oluşur.

Hipertrikozis lanuginoza aquisita ani kıllanma artışıdır. Malignant down olarak da bilinir. Başlangıçta yüzde ve daha sonra tüm vücutta aşırı kıllanma oluşur. Bu kıllar ince lanugo kıllardır. Bu belirti malignansinin ortaya çıkışından birkaç hafta ile iki yıl önce görülebilmektedir. Bu durum en sık akciğer kanserinde görülür, ayrıca kolon kanseri, mesane kanseri, over, uterus ve pankreas kanserinde görülebilir (13).

Karsinoid sendromda epizodik flushing, telenjektazi, skleroderma ve pellagra benzeri cilt değişiklikleri, diyare, astma ve kalp kapak hastalıkları görülebilir. Karsinoid sendromda en

tipik semptom yüz ve boyunda epizodik kızarmadır. Flushing, lösemi, tiroid medullar karsinomu ve diğer malignansilerde de görülebilir. Tümörden salınan serotonin gibi vazoaktif peptidlerin karsinoid sendroma neden olduğu düşünülmektedir. Kızarıklık başlangıçta birkaç dakika sürse de zamanla süresi, sıklığı ve şiddeti artmaktadır (1-4).

Nekrotik migratuar eritem sadece glukagonomada görülür. Glukagonomada ayrıca glossit, stomatit, angüler keilit, tırnak değişiklikleri, diyare, diabetes mellitus ve kilo kaybı görülür. Deri lezyonları yüzün ortasında, karın alt bölgesinde, perine ve kalçalarda yerleşen, epidermal nekroz ve büll formasyonu ile giden tipik eritematöz maküllerdir. Tümörün çıkarılmasından sonra lezyonlar kaybolur, metastatik glukagonomada ise alevlenme ve hafifleme dönemleri olabilir. Hastalar somatostatın ve analogları ile tedaviden fayda görebilirler (14).

BÜLLÖZ HASTALIKLAR

Büllöz pemfigoid: daha önceleri paraneoplastik sendrom olduğu düşünülen büllöz pemfigoidin kanserle ilişkisi günümüzde daha az taraftar bulmaktadır. Hastalığın yaşlı kişilerde görülmesinin kanser hastalarında daha sık ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir. Ancak kanser ile birliktelik gösteren büllöz pemfigoid olgularında oral mukoza lezyonlarının daha sık görüldüğü bilinmektedir (15).

Paraneoplastik pemfigus en sık B-hücreli lenfoproliferaif hastalıklarda ve Castleman hastalığı, timoma, waldestrom makroglobulinemi ve spindle hücreli neoplazilerde görülür. Vakaların çoğunda malign hastalıktan sonra ortaya çıkar. Hastalarda ağrılı Castleman ülserleri intraepidermal ve likenoid lezyonlar ve stomatit vardır. İç organ tutulumu siktir vakaların %30'unda solunum yetmezliği nedeniyle ölüm görülür. Paraneoplastik pemfigusta mikroskopik olarak inflamasyon vardır. Akantolize neden olan desmozomal plakilere, lektin, desmoglesin 1 ve 3 ve büllöz pemfigoid antijen 1'e karşı otoantikörler bulunur. Hastalık alevli seyrederek ve alтта yatan hastalıktan bağımsızdır. Kortikosteroid ve siklosporin yararlıdır. Refrakter hastalıkta mikofenolat mofetil kullanılır (2,16,17).

Eritema multiforme akut lösemilerde olduğu gibi malignansinin erken belirtisi olabilir, bazen geç dönemde de ortaya çıkabilir (15-17).

DIĞER HASTALIKLAR

Pruritus: paraneoplastik olarak en sık lenfomalarda görülür, ancak bir çok başka kanserde de görülebilir. Polistemia vera eşlik edebilir. Polisitemia veralı hastalarda kaşıntı banyo yapmak ile aktive olur. Burun içinde kaşıntı ileri evre beyin tümörünün göstergesi olabilir. Pruritus Hodgkin hastalığında %25 oranında görülür ve çoğu kez başlangıç semptomudur. Mide, pankreas, kolon, akciğer, meme, prostat, uterus ve tiroid karsinomlarında da pruritus görülebilmektedir (18, 19)).

Eritema giratum repensde gövde ve proksimal ekstremitelerde kepekli konsantrik eritem halkaları bulunur. Lezyonlar maküler, serpinginöz eritem bantları, tahta deseni veya zebra derisi gibidir, %80 kanserden önce ortaya çıkar. Her zaman bir malignansi ile birliktedir. En sık akciğer, meme, uterus ve sindirim sistemi kanserlerinde görülür (20, 21).

Dermatomyozit polimiyozit ile birlikte proksimal kas güçsüzlüğü ve viyolese eritem ile karakterizedir. İdiyopatik veya paraneoplastik olabilir, vakaların %25'inde internal bir malignansi özellikle mide kanseri vardır. Akciğer, meme ve over kanserleri ile ilişkili olabilir. Kanserden önce, eşzamanlı veya takip sırasında ortaya çıkabilir. Periorbital heliotropik rash ve gotttron papülleri ile karakterizedir. Hastalarda proksimal kas güçsüzlüğü, yutma güçlüğü, solunum kaslarında zayıflık, kafa derisinde kaşıntı, poikiloderma, periungal telenjiyektazi ve eritem bulunabilir. Serum kreatin fosfokinaz, aldolaz ve transaminaz düzeyleri ve idrar kreatinin artmıştır. Genellikle alтта yatan hastalığın tedavisi ile düzelebileceği gibi bağımsız bir seyir de izleyebilir. Tedavisinde steroidler kullanılır (22).

Pakidermoperiostozis akkiz veya ailevi olabilir. Deride kalınlaşma, yeni kıvrım oluşumu, alın, dudak, kulak ve göz kapaklarında kalınlaşma ile kendini gösterir. Hastalarda makroglossi, çomaklaşma, aşırı terleme vardır. Tenar ve hipotenar kaslarda kalınlaşma görülebilir. En sık akciğer kanserinde görülür, nedeni bilinmemektedir. Ancak bronşiyektazi, tüberküloz gibi benign akciğer hastalıklarında da görülmektedir (4,21).

Kutanöz amiloidozis: sıklıkla ciltte yüzeysel sarımtırak, ve pembe kabarık nodüller şeklinde prezente olur. Makroglossi eşlik edebilir. Multiple myelom, waldenstrom makroglobulinemi ve sistematik amiloidozda görülebilir (7).

KAYNAKLAR

1. Arnold SM, Liebermen FS, Foon KA. Paraneoplastik syndromes. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer: Principles and practice in oncology 7th eds. Philadelphia Lippincott Williams- Wilkins 2005; 2189-2211.
2. Mclean D. Cutaneous paraneoplastic syndromes. Arch Dermatol 122:765, 1986.
3. Antreev VC. Skin manifestations in visseral cancers. In: Current problems in Dermatology Mali H(ed). Basel Karger 1978.
4. Young L, Steinman HK. Acquired ichthyosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and Kaposi sarcoma. J Am Acad Dermatol 16:395-6, 1987.
5. Lookingbill DP, Spangler N, Sextan FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma- a retrospective study of 7616 cancer patients. J Am Acad Dermatol 22:19-26, 1990.
6. Cohen P, Kurzrock R. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes. Semin Oncol 24:334-59, 1997.
7. Braun J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans, a study of 90 cases. Medicine 47:33-51, 1968.
8. Rhodes EL. Palmar and plantar seed keratoses and internal malignancy. Br J Dermatol 82: 361-3, 1970.
9. Venencie PY, Perry HO. Sign of Leser-Trelat: report of 2 cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 10:83-88, 1984.
10. Bologna JL. Bazex' syndrome. Clin Dermatol 11:37-42, 1993.
11. Silberberg I, Kopf AW, Gumport SL. Diffuse melanosis in malignant melanoma. Report of a case and of studies by light and electron microscopy. Arch Dermatol 97:671-77, 1968.
12. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy associated Sweet syndrome. J Clin Oncol 6:1887-97, 1988.
13. Hegedus SI, Schorr WF. Acquired hypertrichosis lanuginosa and malignancy. Arch Dermatol 106:84-8, 1972.
14. Hashizume T, Kiryu H, Noda K et al. Glucagonoma syndrome. J Am Acad Dermatol 19:377-83, 1988.
15. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. J Dermatol Sci 9:136-41, 1995.
16. Lindelof B, Islam N, Eklund G, et al. Pemphigoid and cancer. Arch Dermatol 126: 66-8,1990.
17. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. Adv Dermatol 12:77-96, 1997.
18. Feiner AS et al. Prognostic importance of pruritus in Hodgkin's disease. JAMA 240: 2738-40, 1978.
19. Andreev VC, Petkov I. Skin manifestations associated with tumours of the brain. Br J Dermatol 92:675-78, 1975.
20. Solomon H. Erythema gyratum repens. Arch Dermatol 100:639, 1969.
21. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. Dermatol Clin 20: 523-32, 2002.
22. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis and polymyositis: A population based study. N J Eng Med 326:363-7, 1992.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Başak Yalçın
Kehribar sok. Mesa Yamaç 1 sitesi
No:11/15
Gaziosmanpaşa
ANKARA
e-mail:yalcinbasak@yahoo.com