

# Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Bir Hastada Kütanöz Paraneoplastik Sendrom: Olgu Sunumu

Dilaver Taş, Ersin Demirer, Gülhan Ayhan, Niyazi Ümit Çitici, Oğuzhan Okutan

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul, Türkiye

## ÖZET

**Giriş:** Paraneoplastik sendromlar, primer ya da metastatik tümörlerin uzak etkisi sonucu ortaya çıkan semptom ve bulgular olarak tanımlanır. Bu yazıda, akciğer kanseri nedeniyle eritem annüler santrifüj (EAS) geliştiği saptanan bir hasta sunulmuştur.

**Olgu:** Elli iki yaşında erkek hasta yaygın, kızamık, kaşıntılı deri döküntüsü şikayetleri ile başvurdu. Yapılan muayenede hastanın tüm vücudunda yaygın, yama tarzında birleşmeye eğilimli, sınırları belirsiz, eritemli ekfoliyatif soyulmalar saptandı ve görünüm “figüre eritem” olarak değerlendirildi. PA akciğer grafisinde; sol akciğer üst zonda suprahiler alanda 4x5 cm boyutunda kaviter homojen dansite artışı mevcuttu. Toraks BT’de; sol üst lobda suprahiler bölgede santral yerleşimli, üst lob bronşu ile iştiraki izlenen yaklaşık 4.5 cm çaplı kalın duvarlı kaviter lezyon ve parankimde mikronodüller mevcuttu. Bronkoskopik olarak sol üst lob bronş orifisinde mukozadan kabarık sınırları ve yüzeysel düzensiz mukozal lezyon izlendi ve bu lezyondan mukoza biyopsisi alındı. Aynı zamanda hastanın eritemli deri bölgelerinden de deri “punch” biyopsileri alındı. Akciğer mukoza biyopsisi sonucu; “skuamöz hücreli karsinoma” olarak rapor edildi. Hastanın fizik muayene sonucu ve deri punch biyopsi sonucu Figure eritem (EAS) olarak tanı kondu.

**Sonuç:** Olgumuzda olduğu gibi kütanöz paraneoplastik sendrom malign hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Paraneoplastik sendromların tanı ve tedavisindeki başarı, daha erken kanser tanısına, yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açacağı için önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, deri bulgusu, eritem, paraneoplastik sendrom

## CUTANEOUS PARANEOPLASTIC SYNDROME IN A PATIENT WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER: CASE REPORT

### ABSTRACT

**Introduction:** Paraneoplastic syndromes are defined as symptoms and signs which occur as a result of remote effects of primary or metastatic tumors. In this case report, a patient with erythema annulare centrifugum (EAS) associated with lung cancer is presented.

**Case:** A fifty-two year old male with an admission history of diffuse reddish itchy skin rash. Diffuse, patchy erythematous lesions with undefined borders tending to unite and exfoliative peeling of the skin were observed on whole body of the patient at physical examination. The appearance was defined as ‘figured erythema’. A cavitary mass lesion with a dimension of 4x5 cm having homogenous density were observed at chest X-ray at suprahilar region of the left lung’s upper zone. A cavitary lesion having thick wall with a diameter of 4.5 cm bordered with upper lobe bronchus localized at left upper lobe suprahilar region and parenchymal micronodules were defined at Chest CT. A mucosal lesion with irregular surface and undefined borders were observed at bronchoscopy. Squamous lung cancer was diagnosed with histopathologic examination of the lung mucosal biopsy specimen. Figured erythema (EAS) was diagnosed by physical examination and skin punch biopsy of the patient.

**Result:** Cutaneous paraneoplastic syndrome may be a first sign of malignancy as in our case report. Successful diagnosis and treatment of paraneoplastic syndromes is important as this can lead to early diagnosis for cancer and improves the life quality in these patients

**Key words:** Non-small cell lung carcinoma, cutaneous manifestation, erythema, paraneoplastic syndrome

**A**kcığer malign tümörlerinde, deri bulgusu gösteren paraneoplastik sendromlar nadir olarak görülür. Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir. Paraneoplastik sendromlar, primer yada metastatik tümörlerin fiziki etkileri ile olmaksızın ortaya çıkan klinik durumlardır. Paraneoplastik sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir (1).

Eritemli dermatozlar, eritemin başlıca bulgu olduğu hastalıklardır ve bunların büyük kısmını figüre eritemler oluşturur. Eritem annüler santrifüj (EAS), eritemli dermatoz grubunda olup, merkezden iyileşmeye başlayan ve çevreye doğru genişleyen multiple polisiklik veya annüler lezyonlar olarak görülür (2). Bu makalede, deri lezyonu ile başvuran ve incelemeler sonucu akciğer kanseri nedeniyle EAS geliştiği saptanan hasta, literatür verileri gözden geçirilerek sunulmuştur.

## Olgu

Elli iki yaşında erkek hasta, son 3 aydır tüm vücudunda yaygın, kırmızı renkli kaşıntılı döküntü olması nedeniyle başvurdu. Yaklaşık olarak 2 ay önce tüm vücutta yaygın yama tarzında birleşmeye eğilimli kızamık kaşıntılı döküntüler ile deride soyulma şikayetleri başlamış. Hasta bu şikayetler ile cildiye polikliniğine başvurmuş. Orada değerlendirilen hastanın deri lezyonlarını hipersensitivite reaksiyonuna bağlı olduğu düşünülerek; incelemeler sonucu akciğer grafisinde patolojik görünüm izlenmesi üzerine kliniğimize sevk edildi. Hastanın öz geçmişinde; çocukluğunda pnömoni geçirme ve madde bağımlılığı nedeniyle tedavi görme öyküsü ve 30 paket/yıl sigara kullanma öyküsü mevcuttu. Hastanın soy geçmişinde; annesinin ve kızkardeşinin tüberküloz geçirme öyküsü mevcuttu. Kliniğimizde yatarken tetkik edilen hastanın; genel durumu iyi, bilinci açık, oryante, koopere ve yorgun görünümde idi.

Fizik muayenede; solunum sayısı: 18/dk, ateş: 36° C, tansiyon arteriyel: 110/60 mmHg idi. Hastanın inspeksiyonunda; tüm vücudunda yaygın, yama tarzında birleşmeye eğilimli, sınırları belirsiz, eritemli ekfoliyatif soyulmalar olduğu görüldü (Şekil 1). Akciğer oskültasyonunda; önden dinlemekle sol hemitoraksda ekspiratuar ronküsler duyuldu. Posteroanterior akciğer (PA AC) grafisinde (Şekil 2); sol akciğer üst zonda suprahiler alanda 4x5 cm boyutunda kaviter dansite artışı mevcuttu.

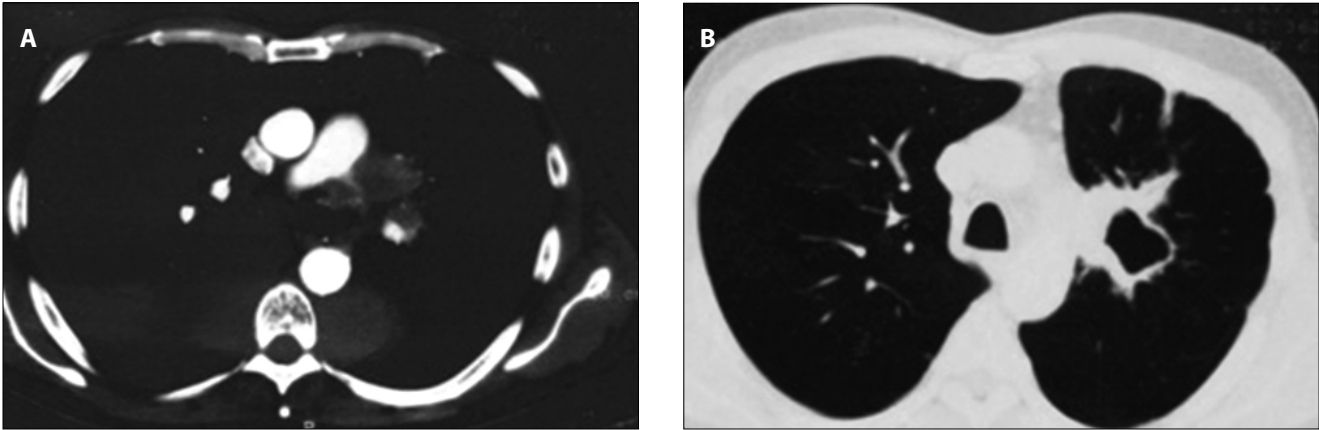


**Şekil 1.** Tüm vücutta yaygın eritemli, yama tarzında birleşmeye eğilimli deri lezyonu (figüre eritem).



**Şekil 2.** Akciğer grafisinde; solda 2.-3. ön kotlar arasında, suprahiler alanda 4 x 5 cm boyutunda kaviter homojen dansite artışı.

Laboratuar incelemesinde; LDH: 450 (100-190) IU/L, eritrosit sedimantasyon hızı: 21 mm/s (0-20 mm/s) olarak ölçüldü. Diğer kan biyokimya testleri normal sınırlar içinde saptandı. Antinükleer antikor, HBsAg ve Anti HCV testleri negatifti. Lezyon olan bölgeden alınan deri kazıntı incelemesinde mantar ya da kandida hifleri görülmedi.



Şekil 3 A,B. Spiral toraks BT'de; sol üst lob suprahiler bölgede kaviteli kitle lezyonu.

Spiral toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde; sol üst lobda suprahiler bölgede santral yerleşimli, üst lob bronşu ile iştiraki izlenen yaklaşık 4.5 cm çaplı kalın duvarlı kaviter lezyon ve parankimde mikronodüller ve dallanan lineer opasiteler mevcuttu (Şekil 3).

Hastanın kaviter lezyonu olması nedeniyle; 3 ayrı gün balgam ARB yayma incelemesi ve kültürü tetkik edildi. Sonuçlar negatifti. Hastaya bronkoskopi işlemi yapıldı. Sol üst lob bronş orifisinde mukozadan kabark sınırları ve yüzeyi düzensiz mukozal lezyon izlendi ve bu lezyondan mukoza biyopsisi ve bronş lavajı örnekleri alınarak histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına ve ARB incelemesi için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Hastanın fizik muayenede tespit edilen ve son üç aydır sayılarında artış olduğunu ifade ettiği eritemli lezyonların bulunduğu deri bölgelerinden 'punch' biyopsi alındı. Patolojik incelemede 'kesitlerde ortokeratotik, yer yer parakeratotik hiperkeratoz gösteren epidermis izlenmektedir. Granüler tabaka 2-3 sıralıdır. Papiller dermiste hafif vasküler proliferasyon ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Derin dermis, subkutis ve deri ekleri normal görünümündedir' olarak raporlandı. Hastaya klinik görünüm ve histopatolojik inceleme sonucu; "figüre eritem (eritem annüler santrifüj-EAS) tanısı konuldu (Şekil 1). Akciğer mukoza biyopsisinin histopatolojik tetkik sonucu; "skuamoz hücreli karsinoma" olarak rapor edildi.

## Tartışma

Akciğer kanserinde paraneoplastik sendrom olarak değerlendirilen deri bulguları vücudun herhangi bir bölgesinde ve nadir ortaya çıkabilmektedir. Akciğer kanseri için patognomonik herhangi bir dermatolojik bulgu bildirilmemiş olmasına rağmen, rastlandığında akciğer kanserini düşündürmesi gereken bazı deri bulgularına ait veriler

literatürde bildirilmiştir. Bunlar arasında; çomak parmak, hipertrofik pulmoner osteoartropati, akantozis nigrikans, akantozis palmaris, difüz hiperpigmentasyon, eritem giratum repens, eritem multiforme, pruritis, ürtiker, vena kava superior sendromuna bağlı siyanoz, ödem, telenjektazi, paraneoplastik sendromlarla ilişkili dermatomyozitis, paraneoplastik akrokeratozis (Bazex's sendromu), büllöz egzantem, migratuar tromboflebit (Trousseau's belirtisi), Cushing sendromu, skleroderma, jinekromasti, kronik difüz alopesi, akkiz hipertrikozis lanuginosa, tekrarlayan virütik ve bakteriyel deri hastalıkları bildirilmiştir (3-6). Aynı şekilde EAS akciğer kanserlilerde hipersensitivite reaksiyonu sonucu görülebilmektedir.

Bizim olgumuz; klinik özellikler ve histopatolojik özelliklere göre figüre eritemin alt grublarından olan EAS olarak değerlendirildi. EAS, annüler eritematöz lezyonlar ile karakterize nadir görülen bir kütanöz hastalık olup, hipersensitivite reaksiyonu geliştiği kabul edilmektedir. Bu reaksiyona neden olan patolojik durumlar arasında sıklıkla enfeksiyonlar (bakteri, mikobakteri, fungus, parazit, virus), ilaçlar (klorokin, penisilin, simetidin, salisilat, hidroklorotiazid, amitriptilin), bazı yiyecekler (domates, rokfor), karsinomalar (akciğer, meme, prostat kanseri, hodgkin lenfoma vd) yer almaktadır. Bunun dışında gebelik, menstruasyon, kolestatik karaciğer hastalıkları, sjögren sendromu, sarkoidoz, hipereozinofilik sendrom ve böcek ısırıkları EAS'a yol açabilmektedir (2, 7-15). Çoğu olguda EAS etyolojisi bulunmamaktadır (7).

EAS tanısı konulduğunda yukarıda sayılan etyolojik nedenlerin araştırılması gerekmektedir. Klinik ve histopatolojik olarak EAS tanısı konulan hastamızda etyolojik inceleme yapıldı. Hasta daha önceden herhangi bir ilaç kullanmamıştı ve bilinen kronik hastalığı yoktu. Madde

bağımlılığı nedeniyle tedavi öyküsü olan hastanın halen sigara dışında başka bir bağımlılığı yoktu. Hemogramda lökositöz nötrofili ya da eozinofili saptanmadı. Rutin biokimyasal testler LDH ve sedimentasyon dışında normal sınırlardaydı. Karaciğer ve böbrek ultrasonografik inceleme sonuçları normaldi. ANA ve HBsAg, Anti HCV testleri negatifti. Akciğer grafisinde kaviter lezyon saptanan hastanın EAS nedeni olarak tüberküloz veya malignite olabileceği düşünüldü. Yapılan incelemede balgam ARB negatif ve bronkoskopik olarak alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi skuamöz hücreli karsinom olarak raporlandı. Hastanın ateşi, enfeksiyonu düşündüren laboratuvar bulgusu, ilaç alma öyküsü ve romatizmal, gastrointestinal ve başka bir sisteme ait şikayet ve bulgularının olmaması nedeniyle; hastaya akciğer kanserine bağlı EAS tanısı konuldu.

İnoperabil akciğer kanseri tanısı konulan hastaya kemo-terapi ve deri lezyonları nedeniyle topikal steroid (hidrokortizon) başlandı. Tedavi sonrası lezyonların tama yakın regrese olduğu görüldü.

Kansere bağlı olarak gelişen figüre eritemlerin patogenezi net olarak bilinmemektedir. Ancak tümörün tedavisi ile lezyonların gerilemesi eşlik eden tümörün bu döküntünün oluşumunda bir rolü olduğunu göstermektedir. Bu konuda öne sürülen hipotez; tümör, etrafındaki dokularda kimyasal değişikliklere neden olarak bu dokuların antijenik bir durum almasına neden olduğu, bu antijenlerin deri proteinlerine benzerlik göstermesi nedeniyle çapraz reaksiyon oluşturarak deride inflamasyona yol açmasıdır (1).

EAS, yüzeysel ve derin olmak üzere iki klinik şekilde görülmektedir (7, 15). Her iki formda da lezyonlar, merkezden iyileşmeye başlayan ve yavaş olarak annüler yayılım

gösteren kronik eritemli papül olarak başlar. Lezyon birkaç haftada 6 cm boyutlara ulaşabilir ve nadiren 10 cm çapı geçer. Yüzeysel tip eritemli, endüre olmayan yamalar şeklinde görülür. İlerleyen kenarın iç yüzünde açıklığı içe bakan skuam (trailing scale) tipiktir ancak aynı hastada tüm lezyonlarda görülmesi şart değildir. Derin tipte bu tipik skuamlar gözlenmez ve ilerleyen sınırlar deriden kabarıktır. Lezyonlar baş, el ve ayak hariç gövdenin diğer bölgelerinde görülebilir (2,15).

Yüzeysel ve derin tip EAS histopatolojisi farklılık gösterir. Yüzeysel tipte, sponjiyoz, parakeratoz, mikrovezikülasyon, ve hafif bir yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrat izlenir. Derin tipte ise perivasküler infiltrasyon, orta ve derin dermise yerleşim gösterir (1). Olgumuz; mevcut bulgular eşliğinde değerlendirildiğinde, yüzeysel tip EAS olarak değerlendirildi.

Paraneoplastik dermatozları, klinik görünüm ve histopatolojik olarak benign varyantlarından ayırt etmek mümkün değildir. Ancak dermatoz, yaşamın geç dönemlerinde aniden ortaya çıkmışsa, hızlı bir seyir izliyorsa ve hastalık için tipik olmayan bir lokalizasyonda yerleşim gösteriyorsa eşlik eden malignite varlığı göz ardı edilmemelidir. Bu bulgular eşliğinde daha kapsamlı tetkikler yapılmalı ve olası neoplazm saptanmaya çalışılmalıdır (16).

Özellikle sigara içen veya akciğer kanseri teşhisi olan kişilerdeki tüm yeni ortaya çıkan deri lezyonlarından biyopsi alınması gerekmektedir. Bu eritemli lezyon saptandığında, öncelikle yapılması gereken eşlik eden patolojinin, olgumuzda akciğer kanserinin, saptanarak tedavi edilmesidir. Kanser tedavi edildiğinde lezyonlar da gerileyebilmektedir. Paraneoplastik sendromların tanı ve tedavisindeki başarı, daha erken kanser tanısına, yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açacağı için önemlidir.

## Kaynaklar

1. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Toraks Dergisi, 2006; 7: 1-35
2. Evans SE, Karaduman A. Eritemli dermatozlar Türk Dermatoloji Dergisi 2000; 3: 55-62.
3. Öztürkcan S, Özel F, Doğan S, Seyfikli Z, Hatipoğlu A. Akciğer kanserli hastalarda deri bulguları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003;51:23-6.
4. Lomholt H, Thestrup-Pedersen K. Paraneoplastic skin manifestations of the lung cancer. Clinical reports. Acta Derm Venereol 2000;80:200-2.
5. Mutluay N, Dinç M, Başay N, Aksu N, Özhan Özkul M. Akantosis nigrikanslı bir akciğer yassı hücreli kanser olgusu. Solunum Hastalıkları 1995;6:69-73.
6. Kökçam İ. Akciğer kanserli hastalarda deri bulguları. T. Klin Dermatol 1994;4:156-8.
7. Panasiti V, Devirgiliis V, Curzio M, Rossi M, Roberti V, Bottoni U, Calvieri S. Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of breast carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;25:255-60.
8. Mahood JM. Erythema annulare centrifugum: a review of 24 cases with special reference to its association with underlying disease. Clin Exp Dermatol 1983;8:383-7.
9. Gupta HL, Sarpa SM. Ampicillin induced erythema annulare centrifugum. J Indian Med Assoc 1975;65:307-8.
10. Kuroda K, Yabunami H, Hisanaga Y. Etizolam-induced superficial erythema annulare centrifugum. Clin Exp Dermatol 2002;27:534
11. Braunstein BL. Erythema annulare centrifugum and Graves' disease. Arch Dermatol 1982;118:623.

12. Garcia-Doval I, Peteiro C, Toribio J. Amitriptyline-induced erythema annulare centrifugum. *Cutis* 1999;63:35-6.
13. Shelley WB. Erythema annulare centrifugum: a case due to hypersensitivity to blue cheese penicillium. *Arch Dermatol* 1964;90:54-8.
14. Helbling I, Walewska R, Dyer MJ, Bamford M, Harman KE. Erythema annulare centrifugum associated with chronic lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol* 2007;57:1044-5.
15. Weyers W, Diaz-Cascajo C, Weyers I. Erythema annulare centrifugum. Results of a clinicopathologic study of 73 patients. *Am J Dermatopathol* 2003;25:451-62.
16. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:745-62.