

SKLERODERMA ve MALİGNİTE (Bir Olgu Nedeni İle)

Dr. Ender SEMİZ, Dr. Fahri İŞİTAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Skleroderma; derinin inflamatuvar, vasküler ve fibrotik değişiklikleri yanı sıra, çeşitli organ tutulumları ile karakterize, ender görülen multisistemik bir hastalıktır. Skleroderma ve malignite birlikteliği günümüze dek kesin bir şekilde tanımlanmış değildir, ancak sklerodermanın ve neoplazmların başlangıç zamanları arasındaki yakın nedensel ilişkiyi düşündürebilecek bazı olgu sunumları vardır.

Biz, sklerodermalı bir hastanın hipoaktif tiroid nodülünden iki kez ince iğne aspirasyon biyopsisi yaptık. Her iki tiroid yayması da "kuşkulu malign (Class III)" olarak rapor edildi. Bu nedenle olgumuzun, skleroderma ve neoplazinin beraber ortaya çıkışlarına ilişkin bir örnek oluşturabileceğini düşündük ve literatürü gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Skleroderma, malignite

SUMMARY

Scleroderma and Malignancy (A Case Report)

Scleroderma is a rare multisystem disorder characterized by inflammatory, vascular, and fibrotic changes of the skin with various organ involvements. The association between scleroderma and malignancy has not been described with certainty so far, but there are some case reports that might have us to think the close causal relationship between the onsets of scleroderma and neoplasms.

We have performed fine needle aspiration biopsy two times from the hypoactive thyroid nodule in a patient with scleroderma. Both of the thyroid smears have been reported as "suspect of malignancy (Class III)". Thus, we thought that our patient might be a model for the relation between the onsets of scleroderma and neoplasms and reviewed the literature.

Key Words: Scleroderma, malignancy

GİRİŞ

Progresif Sistemik Skleroz (PSS); deri, gastrointestinal sistem, akciğerler, kalp ve kasları etkileyen, yaygın skleroz ile karakterize bir hastalıktır (1).

Dermatomyozit ile neoplazinin beraberliği günümüzde açık bir şekilde tanımlanmaktadır, ancak böylesi bir ilişkiyi PSS ile malignite arasında ortaya koymak günümüze dek mümkün olmamıştır. Bununla beraber; skleroderma ve özefagus (2), kolon (2), mesane (2), serviks (2), lenfoma (2), ovaryum (3), mide (4), rektum (5) ve multiple myelom (6) gibi tümörlerin ortaya çıkış zamanları arasındaki yakın ilişkiden söz eden bir takım yayınlar bulunmaktadır.

VAKA TAKDİMİ

Z.Ç., 84 yaşında, kadın hasta. Dizlerinde ağrı ve şişlik yakınmaları ile başvurarak 22.11.1989 tarihinde 6697 protokol numarası ile yatırıldı.

Yakınmalarının özellikle son iki aydır arttığını, ara-ara ateşlendiğini ve bacaklarında hareket kısıtlılığının ortaya çıktığını belirtiyordu.

Öz geçmişinde; hipertansiyon, kalp yetmezliği vardı; 7 ve 15 yıl önce iki kez myokard infarktüsü geçirmişti, 1 yıldır eklem ağrıları tanımlıyordu.

Oğlunda iskemik kalp hastalığı, kardeşinde Diabetes Mellitus vardı.

Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, koopere idi. Kan basıncı 150/80 mmHg, nabız 72/dk ve dü-

zenli, koltuk altı vücut sıcaklığı 36.5 °C ölçülmüştü. Cildi kaba görünümde ve gergindi. Yüzde ve kollarda senil keratozları vardı. Baş-boyun muayenesinde; dudaklar küçük, büzülmüş ve içeri doğru kıvrık, konjunktivalar hafif soluk, ağız mukozası kuru görünümdeydi. Tiroid sağ lobunda 3x4 cm. boyutlarında palpabl bir nodülü vardı. Boyun hareketleri yana ve arkaya doğru olmak üzere kısıtlıydı. Solunum sistemi doğaldı. Kalp muayenesinde; apeksde 1/6 dereceden sistolik üfürümü duyuluyordu, sol ventrikül aktivitesi artmıştı. Batın muayenesinde patolojik bir bulgu yoktu. Ekstremiteler muayenesinde; sağ dizde daha fazla olmak üzere, her iki dizde de şişlik ve sıcaklık artışı ile diz hareketlerinde kısıtlılık, (+) bilateral pretibial ödemi vardı. Her iki el cildi gergin ve parlaktı, fleksiyon ve ekstansiyonu sınırlıydı. El ve ayaklar hafif siyanotikti.

Hb: 12.6 gm/dl, lökosit: 6000/mm³, Htc: % 37.3 ve eritrosit sedimentasyon hızı saatte 30 mm. idi. Periferik yaymasında; % 54 parçalı, % 4 çomak, % 40 lenfosit ve % 2 eosinofil vardı. Eritrositler normokrom-normositerdi ve trombositler küme oluşturuyordu. BUN: 13 mg/dl, kreatinin: 1.1 mg/dl, açlık kan şekeri: 93 mg/dl, SGOT: 32 Ü., SGPT: 18 Ü., alkalin fosfataz: 107 Ü., total bilirubin: 0.5 mg/dl, kreatinin fosfokinaz: 129 Ü., LDH: 158 Ü., total protein: 7.6 gm/dl, albumin: 4.1 gm/dl, ürik asit: 6.3 mg/dl, kolesterol: 192 mg/dl, trigliserid: 193 mg/dl, kalsiyum: 10.1 mg/dl, fosfor: 3.7 mg/dl, ASO: 100 Ü., CRP: (-), RF: (-), ANA: (-), direkt Coombs (+), indirekt Coombs (-) idi. İdrar dansitesi: 1020, proteinüri (+), glikozüri (-), asetonüri (-), ürobilinojenüri (N) ve idrar mikroskopisinde 6-7 lökosit, 9-10 epitel saptanmıştı. T₃, T₄ ve TSH, FT₃, FT₄ değerleri normaldi. Elektrokardiyografide; sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştı. Telekardiyogramında; sol ventrikül bombeliğinde artma, aortta uzama, topuzda belirginlik ve aterom plağı, akciğerlerde amfizematöz görünüm ve bazal alanlarda bronşektazik infiltrasyon; üst mediastende büyük damarlara ait yumuşak doku dansitesinde artma, bu bölgede trakeaya bu damarların ya da tiroidin yapabileceği bir bası izlenmekteydi.

Diz radyogramında; sağ diz eklemi hafif darlık göstermekte olup, eklem köşelerinde dejeneratif değişiklikler ve yaygın poroz saptanmıştı. Solunum fonksiyon testinde; hafif hava yolu tıkanıklığı ve orta derecede volüm azalması vardı. Batın ultrasonografisi; kolelitiazis ile uyumluydu. Tiroid ultrasonogra-

fisinde; yer-yer kalsifikasyonu düşündürülen ileri derecede ekojen odaklar, sagittal planda uzunluğu 7-8 cm.'ye ulaşan lezyon rapor edilmiştir. Tiroid sintigrafisinde; sağ lobda hipoaktif nodüler hiperplazi gösteren tiroid bezi saptandı. Elektromyogram; polimiyozit ile uyumluydu. Özefagus pasaj grafisinde; distal özefagusun diafragmayı geçtiği bölgede, grafilerde sebat eden dolun defekti ve opak maddenin gastroözefageal bileşkeden yavaş ve gecikmeli olarak geçtiği izlenmekte ve özefagoskopi önerilmekteydi. Yapılan özefagoskopide; öğürme ile mide mukozasının bir kısmının özefagus içerisine prolabe olduğu, ayrıca 1/3 alt kısımda lümeneye doğru hafif kabarıklık, üzeri normal mukoza ile kaplı, oldukça sert (fibrom, lipom gibi) bir lezyonun varlığı belirtiliyordu; manometrik çalışma yapılamamıştı. Özefagus transit sintigrafisinde ise; özefagus transit geçişinin yavaşladığı saptanmıştı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde; kardiyomegali, kor pulmonalenin karakteristik özellikleri ve ayrıca bazal pulmoner fibrozis ile birlikte dilate özefagusun, öncelikle sklerodermanın pulmoner ve özefagus tutulumunu düşündürebileceği rapor edilmekteydi. Sağ üst koldan yapılan cilt-cilt altı biyopsi parçasının histolojik incelemesinde; epidermin atrofik olduğu, bazal tabakanın düzleştiği, dermiste kollajende artış ve kabalaşma olduğu, ayrıca bir-iki alanda izlenebilen deri eklerinin de atrofik olduğu belirtiliyor; bu histolojik bulguların skleroderma ile uygunluk gösterdiği şeklinde yorumlanıyordu. Dokuz gün ara ile iki kez yapılan tiroid aspirasyon biyopsisinin her ikisinin sonuçları da, kuşkulu malignite (class III) olarak bildirilmişti.

Tüm fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucunda; hastada sistemik skleroz düşünülerek, kolşisin 3 x 0.5 mg. ve mefanamik asit 3 x 250 mg. dozlarında başlandı. Kolelitiazis ve kuşkulu malign - hipoaktif tiroid nodülü açısından hastaya operasyon önerildi, ancak hasta operasyonu kabul etmedi. Uygun aralar ile iç hastalıkları ve genel cerrahi polikliniklerine kontrole gelmesi önerilerek, kendi isteği ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

PSS'un nedeni bilinmemektedir; ancak çeşitli araştırmalar, değişmiş kollajen sentezi, immünolojik bozukluklar ve kapiller değişiklikler üzerinde durmaktadır (1). Erken devrede saptanabilen romatoid faktörler, antinükleer antikolar, dolaşan immün kompleksler ve bozuk kollajen metabolizması gibi durumlar, immünolojik bozukluklar açısından örnek

oluşturmaktadırlar (7).

Sistemik sklerozun tanısı genellikle klinik bulgular ile konulur. Laboratuvar incelemeleri, hastalığın aktivitesi ve prognozunu belirlemede yardımcı olabilir. Gastrointestinal bozukluklar, hastaların yaklaşık % 50'sinde görülür ve disfaji, regurjitasyon, peptik özefajit, hipomotilite ve fibrotik yapıları içerir. Artralji ve myalji, hastalığın inflamatuvar formunda ön plandadır. Eklem tutulumu, romatoid artriti taklid edebilir. Kalp tutulumu histolojik olarak fokal myokard nekrozu ve fibrozu ile karakterizedir ve bunun, soğuk ortama sekonder visseral Raynoud fenomenine bağlı bulunması olasıdır (8). Akciğerlerin alt 1/3 bölümlerini tutan yaygın bir fibroz genellikle vardır ve akciğer fonksiyonlarının azalması ve pulmoner hipertansiyon bulguları söz konusudur. Hastaların az bir bölümünde klinik olarak böbrek hastalığı vardır ve tipik olarak, ileri derecede arteriyel hipertansiyon ve böbrek yetmezliği şeklinde karşımıza çıkar. Raynoud fenomeni (9), parmaklardaki trofik ülserler (10), deri ve kas kapillerlerindeki yapısal değişiklikler (11), PSS'da görülen vazomotor olaylardır. Sklerotik deri değişikliklerine bağlı olarak kontraksiyonlar görülebilir. Hastaların çoğunda, dermatomyozitteki benzer şekilde, proksimal kas güçsüzlüğü, anormal elektromyogramlar ve kas enzimlerinde hafif bir artış ile, myopati ortaya çıkabilmektedir; hastamızın elektromyogramı da buna benzer rapor edilmiştir.

En yararlı laboratuvar bulguları; deri biyopsisinde kütanöz skleroz, azalmış özefageal motilite, pulmoner fibroz ve intestinal absorpsiyonun bozulmasıdır; olgumuzda da, bu özellikleri görmek mümkündür. Kan sayımı ender olarak bozulmuştur; eosinofili, sedimentasyon artışı olabilir. ANA, % 40-90 bulunabilir. Soğuk aglütininer ve romatoid faktör (+) olabilir.

Birçok çalışmada; sklerodermada malignite insidansının % 2-9 arasında değiştiği (2, 3) tahmin edilmektedir; ancak bu oran, genel popülasyonda görülen malignite insidansı ile kıyaslanabilir düzeydedir. Bununla birlikte; bazı hastalarda skleroderma ve ilgili neoplazmların yakın zaman aralıkları ile ya da aynı zamanda ortaya çıkabildikleri ve bu durumun, bazı etiyolojik ilişkileri ortaya koyabileceği bildirilmektedir (2, 3, 12). Tümörler; kronik graft versus host hastalığına benzer şekilde, immünolojik bir takım olayları harekete geçirebilirler (13) ve bu hastalığın bir takım özellikleri; skleroderma, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit gibi otoimmün bozukluklara benzerlik göstermektedirler (14). Skleroderma benzeri deri lezyonlarının, metastatik karsinoid tümürlü hastalarda ortaya çıkabildiği bilinmektedir (15). Serotonin enjekte edilen farelerde, dermal fibrozis oluşturulabilmektedir (16). Karsinoid tümörde, tümörün salgıladığı serotoninin, vasküler permeabilityyi artırarak doku ödeme ve sonra da fibrotik değişikliğe yol açması olasıdır.

KAYNAKLAR

1. James RS. Scleroderma. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. Textbook of rheumatology. Third edition. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 1215-1257.
2. Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and scleroderma. Arch Dermatol 1979; 115: 950-5.
3. Roumn AD, Medsger TA. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. Arthritis Rheum 1985; 28: 1336-40.
4. Basten A, Bonnin M. Scleroderma in carcinoma. Med J Aust 1966; 1: 452-4.
5. Forman L, Atkins H. Scleroderma and carcinoma. Proc R Soc Med 1958; 51: 935.
6. Talbott JH, Barrocas M. Progressive systemic sclerosis (PSS) and malignancy, pulmonary and non-pulmonary. Medicine 1979; 58: 182-207.
7. Haynes DC, Corshwin ME. The immunopathology of progressive systemic sclerosis (PSS). Semin Arthritis Rheum 1982; 11: 331-351.
8. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, et al. Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. Ann Intern Med 1986; 105: 661.
9. Farmer RG, Giffors RW Jr, Hines EA Jr. Prognostic significance of Raynoud's phenomenon and other clinical characteristics of systemic scleroderma: a study of 271 cases. Circulation 1980; 21: 1088-95.
10. Ingram JT. Acrosclerosis and systemic sclerosis. Arch Dermatol 1958; 77: 79-85.
11. Le Ray EC, Downey JA, Cannon PJ. Skin capillary blood flow in scleroderma. J Clin Invest 1971; 50: 930-39.
12. Lee P, Alderdics C, Wilkinson S, Keystone EC, Urowitz MG, Gladman DD. Malignancy in progressive systemic sclerosis-association with breast carcinoma. J Rheumatol 1983; 10: 665-6.

13. Gale RP. Graft-versus-host disease. *Immunol Rev* 1985; 88: 193-214.
14. Spielvogel RL, Goltz RW, Kersey JH. Scleroderma-like changes in chronic graft vs host disease. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1424-8.
15. Fries JF, Lindgren JA, Bull JM. Scleroderma-like lesions and the carcinoid syndrome. *Arch Intern Med* 1973; 131: 550-3.
16. Mac Donald RA, Robbins SL, Mallory GK. Dermal fibrosis following subcutaneous injections of serotonin creatinine sulphata. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958; 97: 334-7.