

## Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgusunda Progresyonun İlk Belirtisi Olarak Ortaya Çıkan Lökositoklastik Vaskülit

A. Mübin ÖZERCAN<sup>1a</sup>, Mustafa CANHOROZ<sup>2</sup>, Fatih ALBAYRAK<sup>1</sup>, M. Mustafa AKIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

Lökositoklastik vaskülitler altta yatan malign hastalıkların tanısından önce ya da onunla eş zamanlı olarak saptanabilir. Bu yazıda yaklaşık 1 yıl önce küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı konulduktan sonra gelişen her iki ayak bileğinde ve tibial bölge lateralinde lökositoklastik vaskülit, sağ skrotal şişlik olan 73 yaşındaki hasta sunuldu. Bu olguyla malignitelerde vaskülit şeklinde paraneoplastik sendrom gelişebileceği konusunda farkındalık oluşturmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Paraneoplastik sendrom, Vaskülit, Akciğer kanseri.

### Abstract

#### Case of Leukocytoclastic Vasculitis as The First Sign of Non-Small Cell Lung Carcinoma Progression

Leukocytoclastic vasculitides can be detected before the diagnosis or simultaneously with underlying malignant disease. In this case, we reported a case of a 73-year-old man with non-small cell lung carcinoma diagnosed 1 year ago, developing leukocytoclastic vasculitis in both lateral side of the ankle and tibial region and right scrotal swelling. Vasculitides can be presented as paraneoplastic syndromes in cases of malignancies so we aimed to alert the physicians about this issue with this case.

**Key words:** Paraneoplastic syndrome, Vasculitis, Lung cancer.

Neoplaziler, nadiren vaskülitlerle birliktelik gösterebilirler. Bununla birlikte vaskülitler, paraneoplastik olarak myeloproliferatif ve lenfoproliferatif malignitelere, solid tümörlere göre daha sık eşlik ederler (1). Bu oran, hematolojik maligniteler lehine 9/1' dir (2). Lökositoklastik Vaskülit, mikrovaskülitler, Henoch-Schönlein Purpurası, Temporal Arterit, Poliarteritis Nodoza ve Churg Strauss sendromu gibi birçok vaskülit alt tipi malignitelerle birlikte görülebilir. Vaskülit alt tipleri içerisinde paraneoplastik olarak en sık görüleni, Lökositoklastik vaskülitir (3, 4). Nadir görülen paraneoplastik lökositoklastik vaskülit ve purpuranın malignitelerin progresyonunu gösteren ilk belirti olabileceğini vurgulamak açısından olgu sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

Yetmiş üç yaşında erkek olgu, 3 gündür süren ayak bileklerinde şişlik, döküntü ve testiste ağrı şikâyetleriyle başvurdu. Konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif

akciğer hastalığı tanıları olan ve izosorbid mononitrat 10 mg tablet 1x1, karvedilol 6.25 mg tablet 2x1, salbutamol-ipratropium inhaler 6x1, budesonid inhaler 2x1 tedavilerini kullanan olguya 1 yıl önce öksürük, ara ara olan nefes darlığı şikâyetleriyle başvurduğu dış merkezde yapılan toraks BT de sol akciğer alt lob superior segmentte 43x45 mm boyutta kitle tespit edilmiş (Resim 1). Yapılan transtorasik iğne aspirasyonu materyalinin patolojik incelemesinde küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı konulmuş. En son kürü 10 ay önce olmak üzere 2 kür 320 mg paklitaksel, 120 mg sisplatin tedavisi almış olan olgu, önerilen kemoterapinin devamını kabul etmemiş.

Üç gündür solda daha belirgin olmak üzere ayaklarda ve ayak bileklerinde şişlik, skrotum sağ tarafta şişlik ve ağrı şikâyetleri olan olgunun 2 gündür ayaklar, ayak bilekleri ve tibial bölgelerinin lateral yüzlerinde purpurik kaşıntısız, ağrısız döküntüler oluşmaya başlamış (Resim 2). Geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri veya karın ağrısı olmayan

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. A. Mübin ÖZERCAN, Fırat Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

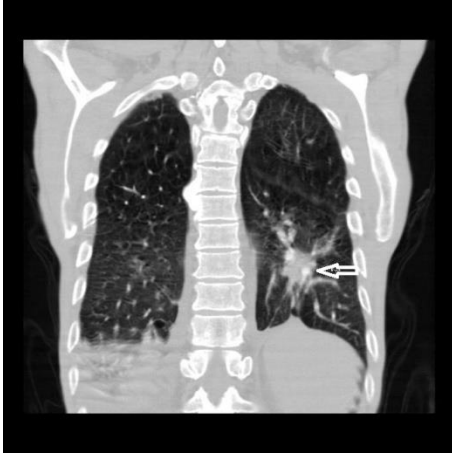
Geliş Tarihi/Received: 21.05.2013

\*Bu çalışma 20. Ulusal Kanseri Kongresi'nde sunulmuştur.

e-mail: mubinozercan@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2013

olgunun ateş, üşüme, titreme, el küçük eklemlerde hassasiyet, gözlerde batma, yanma şikayetleri de olmamış.



**Resim 1.** Sol akciğer alt lob superior segmentteki kitlenin tomografik görüntüsü

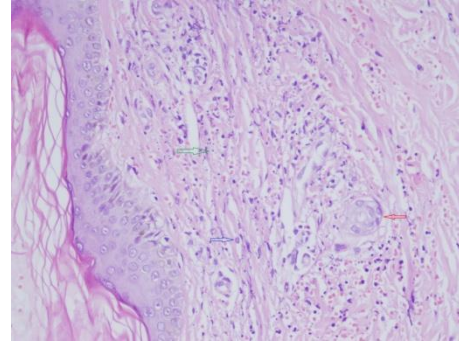


**Resim 2.** Tibia ve ayak bileği laterallerindeki purpurik, kaşıntılı, hiperemik lezyonlar

Fizik muayenesinde; akciğerlerde yaygın olarak solunum sesleri azalmıştı, batin kaşektik görünümdeydi. Sağ testiste şişlik ve hassasiyet, bilateral tibial bölge, ayak bileği ve ayak lateral yüzlerde purpurik, ağrısız döküntüler tespit edildi.

Laboratuvar analizlerinde anemi (Hb:10gr/dl), üre (71mg/dl), kreatinin (1,6 mg/dl) yüksekliği; idrar analizinde pyüri, hematüri, proteinüri (+++) tespit edildi. Eritrosit sedimantasyon hızı 125 mm/sa olan olgunun C reaktif protein değeri 7,35 mg /dl olarak ölçüldü. Anti nükleer antikor (ANA) testi: granüler tipte (+++), Anti-Ro: >200 olarak geldi. Anti nötrofilik sitoplazmik antikorları (ANCA), Anti-La, Brusella, HbsAg tetkikleri negatif olarak saptandı. Skrotal USG’ de epididimo-orşit bulguları olan olguya sefazolin 2x1 gr tedavisi başlandı. Alt ekstremitelerdeki döküntüleri, kollarda da oluşmaya başlayan olgunun tibial bölgedeki lezyonundan yapılan tam kat cilt biyopsisinin histopatolojik incelemesinde, kapiller endotelial proliferasyon, damar duvarlarında nötrofilik infiltrasyon ve lökositoklastik vaskülit için patognomonik olan

“dust” cisimciklerinin saptanması üzerine olguya lökositoklastik vaskülit tanısı konuldu (Resim 3).



**Resim 3.** Alınan cilt biyopsisinin histopatolojik incelemesinde kapiller endotelial proliferasyon (kırmızı ok), damar duvarlarında nötrofilik infiltrasyon (mavi ok) ve lökositoklastik vaskülit için patognomonik olan “dust” cisimcikleri (yeşil ok) (hemotoksilen eozin x200).

Malignite kontrolü için yapılan PET/BT’ de progresyon saptanması üzerine olguya karboplatin + dosetaksel tedavisi verildi. Vaskülitte yönelik 0,5 mg/kg/gün metil prednisolon tedavisi başlanan olgunun döküntüleri ve sağ testisteki şişliği geriledi (Resim 4). İzleminde atrial fibrilasyon gelişen ve nötropeni görülen olgu, vaskülit tespitinden 1 ay sonra öldü.



**Resim 4.** Steroid tedavisi sonrası lezyonlardaki hipereminin azalması

## TARTIŞMA

Lökositoklastik vaskülit; çoğunlukla deriyi tutan, küçük damarların duvarlarında polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, lökositoklast varlığı, fibrinoid nekroz ve eritrositlerin ekstrasvazasyonu ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır (5). Malignitelere vaskülitin eşlik etmesiyle ilgili; kan damarı antijenleri ile benzerlik gösteren neoantijen oluşumu, anormal antikor oluşumu, immün kompleks klerensinde bozulma, IgM’ den IgA’ ya dönüşümü artıracak şekilde lenfosit regülasyonunda bozulma gibi birçok hipotez öne sürülmektedir ancak kesin bir neden gösterilememiştir (1).

Lökositoklastik vaskülitler, idyopatik olarak görüldüğü gibi enfeksiyonlar, alerjik hastalıklar, otoimmün sendromlar veya malign neoplazilere sekonder olarak da görülebilirler (3). Solans ve ark. (6) tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada 43 malignite

ile ilişkili lökositoklastik vaskülin taranması sonucunda 7 olguda akciğer kanseri tespit edilmiştir. Akciğer kanseri ile ilişkili olarak akantozis nigrikans, akrokeratozis paraneoplastika, dermatomiyozit, florid kütanöz papillomatöz, hipertrofik pulmoner osteoartropati gibi cilt tutulumu olan birçok paraneoplastik sendrom bildirilmiştir (5, 7). Lökositoklastik vaskülitler, primer maligniteden önce, malignite ile aynı anda veya malignite tanısından aylar sonra tespit edilebilirler (8).

Vaskülitlerde döküntüler; ürtiker, vezikül, purpura, bül, livedo retikularis, ülser gibi pek çok şekilde görülebilir. Lökositoklastik vaskülitte döküntü tipik olarak, erken dönemde eritematöz maküller ve ürtikeryal papüller olarak başlar, bazen palpabl purpuraya dönüşebilir. Döküntü, genellikle simetrik ve diffüz olarak görülebilir de en çok alt ekstremiteler tutulur. Cilt tutulumu dışında en sık görülen bulgu artrit olmakla birlikte renal, pulmoner, gastrointestinal semptom ve bulgular da görülebilir (9). Lökositoklastik vaskülitlerin tedavisi, hem vaskülin hem de eşlik ettiği malignitenin tedavisini içerir. Kortikosteroidler ve siklofosamid, dapson, plazmaferez, intravenöz immünglobülin (IVIG) gibi immünite baskılayıcı tedaviler paraneoplastik vaskülit tedavisi için kullanılabilir (10).

Sunduğumuz olguda primer küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısından 1 yıl sonra gelişen kütanöz lökositoklastik vaskülit mevcuttu. Solid tümörlere eşlik eden 15 vaskülit olgusunun incelendiği bir çalışmada (6) olguların %53 ünde ANA pozitifliği tespit edilmesi nedeniyle olgumuzda saptanan ANA pozitifliği, solid malignite varlığı ile ilişkilendirildi. Ağız, göz kuruluğu, kronik artrit olmaması ve Anti-Ro (SSA52) antikörünün malignitelere eşlik edebilmesi (11) nedeniyle saptanan Anti-Ro pozitifliğinin, altta

yatan akciğer kanserine bağlı olduğu düşünüldü. Olgunun biyopsi materyalinde damar duvarında immün depozit varlığının incelenmemiş olması lökositoklastik vaskülit ayırıcı tanısına giren Henoch Schönlein Purpurası (HSP) ekartasyonu veya tanısını olanaksız kılmıştır. American Collage of Rheumatology (ACR) 1990 yılı kriterlerine göre abdominal kramp, damar duvarında granülosit infiltrasyonu, <20 yaş, palpabl purpura bulgularından 2 sinin olması; European League Against Rheumatism (EULAR) ve Paediatric European Society (PREs) kriterlerine göre ise palpabl purpura varlığında, diffüz abdominal ağrı, artrit (akut)-artralji, renal tutulum (proteinüri veya hematüri), biyopside IgA depozitinin gösterilmesi kriterlerinden en az birinin olması HSP tanısı için yeterlidir. Ancak paraneoplastik vaskülitlerle ilgili yapılmış çalışmalarda (1, 5, 12) HSP tanısı için IgA depoziti arandığından HSP yerine lökositoklastik vaskülit terimini kullanmayı uygun gördük. Metil prednisolon tedavisinden sonra olgunun skrotal şişlik ve ağrı şikayetlerinin düzelmesi, epididimo-orşitin vaskülitik sendroma eşlik ettiğini düşündürmekle beraber, olgunun 10 gündür almakta olduğu antibiyotik tedavisine de bağlı olabilmesi nedeniyle epididimo-orşitin vaskülit ile ilişkilendirilmesi konusunda tam kanıya varılamamaktadır.

PET/BT' de kitlede progresyon saptanması, primer malignite tanısından sonra görülen paraneoplastik vaskülitlerin rekürrens veya progresyonu gösterdiği hipotezini doğrulamaktadır (13).

Sonuç olarak, nadir görülen lökositoklastik vaskülit olgularının malign hastalıklara sekonder olarak görülebileceği veya mevcut malignitenin progresyonunu gösteren bir belirteç olabileceği hekim tarafından akılda tutulmalı ve hasta bu açıdan da araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Zurada JM, Ward KM, Grossman ME. Henoch-schönlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 65-70.
- Longley S, Caldwell JR, Panush RS. Paraneoplastic vasculitis. Unique syndrome of cutaneous angitis and arthritis associated with myeloproliferative disorders. *Am J Med* 1986; 80: 1027-30.
- Kurzrock R, Cohen PR, Markowitz A. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1994; 154: 334-40.
- Kurzrock R, Cohen PR. Vasculitis and cancer. *Clin Dermatol* 1993; 11: 175-87.
- Cosar-Alas R, Yurut-Caloglu V, Karakol H, et al. Paraneoplastic syndrome of non-small cell lung carcinoma: A case with pancytopenia, leucocytoclastic vasculitis, and hypertrophic osteoarthropathy. *Lung Cancer* 2007; 56: 455-8.
- Solans-Lague'R, Bosch-gil J, Pe'rez-Bocanegra C, et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol* 2008; 35: 294-304.
- Cohen P. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and tripe palms in a man with squamous cell carcinoma of the larynx and lung: Report of a case and review of cutaneous paraneoplastic syndromes associated with laryngeal and lung malignancies. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 268-76.
- Agarwala SS. Paraneoplastic syndromes. *Med Clin North Am* 1996; 80: 173-84.
- Swerlick R, Lawley T. Cutaneous vasculitis: its relationships with systemic disease. *Med Clin North Am* 1989; 73: 1221-35.
- Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: Analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1473-80.
- Tomer Y, Sherer Y, Shoenfeld Y. Antibodies, autoimmunity and cancer (review). *Oncol Rep* 1998; 5: 753-61.
- Mifune D, Watanabe S, Kondo R, et al. Henoch schönlein purpura associated with pulmonary adenocarcinoma. *J Med Case Rep* 2011; 5: 226-30.
- Fortin PR. Vasculitides associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 30-3.