

Paraneoplastik kaşıntı (pruritus) ve eritrodermi

Paraneoplastic pruritus and paraneoplastic erythroderma

Erkan Alpsoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Çok sayıda iç organ kanseri deride pruritus (kaşıntı) ve eritrodermi ile giden tablolara yol açabilir. Bu tablolar iç organ kanserinin erken döneminde görülebilir veya onun aylar öncesinden ilk habercileri olabilir. Diğer yandan kaşıntı ve eritrodermi paraneoplastik hastalıklar için özgül semptomlar değildir; çok sayıda farklı nedenlerle ortaya çıkabilirler. Bu derlemede iç organ kanserlerine bağlı kaşıntı (paraneoplastik kaşıntı) ve eritrodermi (paraneoplastik eritrodermi)'nin epidemiyolojik ve klinik özellikleriyle birlikte nedenleri ve tanılma ipuçları anlatılmıştır. Paraneoplastik kaşıntı sıklıkla yaygın, inatçı ve kronik bir kaşıntıdır. Geceleri daha belirgin olabilir. Hastalarda kaşıntıya ikincil olarak ekskoryasyon, hiperpigmentasyon, likenifikasyon ve prurigo nodülleri gelişebilir. Paraneoplastik kaşıntılı olguların büyük bölümünde Hodgkin lenfoma başta olmak üzere diğer lenfomalar, lösemiler ve polisitemia vera saptanır. Paraneoplastik eritrodermi olağan eritrodermiye göre tedaviye daha dirençlidir. Ek olarak belirgin kilo kaybı ve halsizlik bulunabilir. İnce bir skuamlanmayla birlikte sıklıkla hiperpigmentasyon da (melanoeritrodermi) eşlik eder. Eritroderminin nadir nedenlerinden olan Ofuji'nin papüloeritrodermisinde şiddetli kaşıntı ile birlikte yaygın yerleşimli, eritemli ve üzeri düz papüller saptanır. Derinin T hücreli lenfoması ve özellikle de onun lösemik varyantı olan Sezary sendromu paraneoplastik eritroderminin en sık nedenidir. Paraneoplastik kaşıntı ve eritroderminin araştırılmasında ilk adım, ayrıntılı bir öykü alımı, dikkatli bir dermatolojik muayene ve lenf nodu muayenesini de içeren sistemik fizik muayene olmalıdır. Elde edilen bulguların ışığında ve öncelikle lenfoproliferatif hastalıklar üzerinde yoğunlaşarak daha ileri tetkiklere başvurulmalıdır. Sonuçların normal sınırlarda bulunması durumunda bu tetkiklerin belirli aralıklarla tekrarlanmasında yarar vardır. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 2: 65-8)

Anahtar Kelime: Kaşıntı, pruritus, eritrodermi, paraneoplazi

Summary

Pruritus and erythroderma could be a presenting sign of numerous internal malignancies. These symptoms can occur in the early stages of internal malignancies or precede them by months. On the other hand, these symptoms can also be caused by various other common conditions; therefore they are not specific for paraneoplastic diseases. This review overviews the current state of knowledge regarding paraneoplastic pruritus and paraneoplastic erythroderma, and highlights the association between these conditions and internal malignancies together with their epidemiological, clinical and diagnostic features. Paraneoplastic pruritus is often generalized with intractable and chronic course. Nocturnal pruritus can be a significant problem for these patients. Patients may present with secondary skin changes including excoriations, hyperpigmentation, lichenification and prurigo nodules. Paraneoplastic pruritus is more commonly known to be in association with Hodgkin lymphoma and other lymphomas, leukemia and polycythemia vera. Paraneoplastic erythroderma is more aggressive and resistant to standart treatment modalities. Weakness, and significant weight loss are frequently seen as additional findings. It can be associated with fine scaling and hyperpigmentation (melanoerythroderma). Papuloerythroderma of Ofuji is distinct and rare clinical entity presenting with erythroderma. It is characterized by intensely pruritic and widespread red flat-topped papules. Cutaneous T-cell lymphoma, especially its leukemic variant Sézary syndrome are the most common cause of paraneoplastic erythroderma. A detailed and meticulous medical history, dermatologic and physical examination including an exam for lymph nodes should be the first step in the evaluation of paraneoplastic pruritus and erythroderma. Subsequent diagnostic testing must be directed in the light of clinical findings, and especially lymphoproliferative diseases should be carefully evaluated. Such a review should be repeated at follow-up visits if the first evaluation is found to be normal limits. (Türkderm 2013; 47: Suppl 2: 65-8)

Key Words: Itching, pruritus, erythroderma, paraneoplastic syndrome

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erkan Alpsoy, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
Tel.: +90 242 227 49 67 E-posta: ealpsoy@akdeniz.edu.tr

Türkderm-Deri Hastalıklar ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



Giriş

I-Paraneoplastik Kaşıntı

Tanım

Kaşıntı; dermatoloji polikliniklerine başvuran hastalarda rastlanan en sık yakınmadır. Deriyi kaşıma veya ovma isteği uyandıran, rahatsız edici bir duyu olarak tanımlanabilir. Şiddetine bağlı olarak hastanın uyku kalitesini, sosyal yaşamını ve işini olumsuz yönde etkileyebilir. Kaşıntıya çok sayıda faktör neden olabilir. Bazı deri hastalıkları, fiziksel faktörler, sistemik hastalıklar ve psikolojik stres kaşıntı nedenleri arasında sayılabilir.

İç organ kanserlerinde kaşıntı (Paraneoplastik kaşıntı); Sistemik hastalıklar grubunda yer alan paraneoplastik kaşıntı iç organ kanserinin erken döneminde gelişen, bazen de ilk belirtisi olan kaşıntıyı tanımlamak için kullanılır. Neoplastik kitlenin çevre dokulara invazyonu veya baskısı sonucunda gelişen kaşıntı bu tanıma dahil edilmez. Paraneoplastik kaşıntıda altta yatan malin hastalığın tedavisi ile kaşıntı azalır veya kaybolur. Malin hastalığın yinelemesi durumunda ise tekrarlar¹.

Epidemiyolojik ve klinik özellikler

Dermatolojik bir hastalıkla açıklanamayan kronik kaşıntı (6 haftadan uzun süreli kaşıntı) ile başvuran hastaların %10-50 kadarında sistemik nedenler saptanır²⁻⁵. Buna karşın, kronik kaşıntılı hastaların %10'undan daha azında malin bir hastalık saptanabilmektedir. Bu olguların büyük bölümünü ise lenfoma ve lösemili hastalar oluşturur¹.

Diğer yandan malin hastalıkların sadece bir bölümünde dermatolojik semptomlar gözlenir. Kaşıntı semptomunun en sık nedenlerinden olan Hodgkin lenfomada kronik kaşıntı sıklığı %19, Hodgkin dışı lenfomalarda ise %15 olarak bildirilmiştir^{7,8}. Lösemi hastalarının ise %5 kadarında kronik kaşıntı görülmektedir⁹. Polistemia vera'da kaşıntının sıklığı %48 olarak bildirilmiştir¹⁰. Kaşıntının varlığı ile düşük MCV (ortalama eritrosit hacmi) ve yüksek lökosit sayısı arasında paralellik saptanmıştır. Yazarlar bu sonucu, altta yatan demir eksikliği anemisine bağlamışlar ve en azından hastaların bir bölümünde kaşıntıdan sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir.

Yakın tarihli çalışmalar derinin T hücreli lenfomasında kaşıntının en sık görülen semptomlardan birisi olduğunu göstermektedir. Derinin T hücreli lenfomasında kaşıntı genellikle yaygın, şiddetli ve tedavilere dirençlidir. Geceleri ve ısı ile şiddetlenebilir. Su ile değinme ile ortaya çıkabilir veya kötüleşebilir (akuajenik kaşıntı). Hastalığın ileri evrelerinde kaşıntıya yanma hissi ve ağrı eşlik edebilmektedir¹¹. Demierre ve ark.¹² ileri evrelerdeki derinin T hücreli lenfomasında kaşıntı ve ağrı sıklığını, sırasıyla %88 ve %41 olarak bildirmişlerdir. Bazen kaşıntı lenfomaya ait deri belirtisi henüz gelişmeden başlayabilmektedir¹³.

Solid iç organ tümörlerine bağlı kaşıntı nadir olup daha çok olgu bildirimleri şeklindedir. Bu nedenle de yeterli epidemiyolojik veriler bulunmamaktadır.

Klinik olarak paraneoplastik kaşıntı sıklıkla yaygın, inatçı ve kronik bir kaşıntıdır. Hafif ya da şiddetli olabilir. Geceleri şiddeti artabilir. Hastalarda kaşıntıya ikincil olarak ekskoryasyon, hiperpigmentasyon, likenifikasyon ve prurigo nodülleri gelişebilir (Resim 1). Yine hastaların bir bölümünde deri kuruluğu kaşıntıya eşlik edebilir¹.

Akuajenik kaşıntı, sıcaklığı ne olursa olsun su ile değinmeden sonra dakikalar içinde gelişen ve herhangi bir döküntüsü olmayan kaşıntı için kullanılan bir tanımlamadır. Polisitemiya vera ile sık birliktelik

gösterir. Ancak, lenfoproliferatif hastalıklarla birliktelik gösterebileceği de bildirilmiştir^{14,15}. Akuajenik kaşıntı bu grup hastalıkların aylar, yıllar öncesinden ilk habercisi olabilmektedir¹.

Yaygın ve şiddetli kaşıntı bazen de malin hastalıklarla birliktelik gösterebilen epidermal veya dermal hastalıkların bir semptomu olarak karşımıza çıkabilir. Yaygın granüloma annülare, dermatomyozit, Grover hastalığı, eritrodermi, paraneoplastik pemfigus, Lesser Trelat belirtisi, malin akantozis nigrikans ve Bazex sendromu bunlar arasında sayılabilir¹.

Eşlik eden malin hastalık

Sistemik lenfomalar en önemli kronik kaşıntı nedenlerindedir. Git gide artan, inatçı ve yaygın kaşıntıda Hodgkin lenfoma başta olmak üzere diğer lenfomalar, lösemiler ve polisitemiya vera düşünülmelidir. Multipl myelom, mide, pankreas, akciğer, kolon, beyin, meme, prostat gibi farklı organların adenokarsinomları veya yassı hücreli karsinomları ve insülinoma paraneoplastik kaşıntıya neden olabilir¹.

Tanı

Paraneoplastik kaşıntının araştırılmasında ilk adım, ayrıntılı bir öykü alımı, dikkatli bir dermatolojik muayene ve lenf nodu muayenesini de içeren sistemik fizik muayene olmalıdır. Elde edilen bulguların ışığında gerekli laboratuvar testlerine başvurulmalıdır. Tüm şüpheli hastalara standart bir laboratuvar test listesini uygulamak yerine öykü, dermatolojik ve fizik muayene sonuçlarına göre gerekli tetkikleri istemek daha akılcı bir yaklaşım olacaktır. Diğer yandan uzun süreli ve nedeni bilinmeyen yaygın kaşıntılı hastalarda genellikle altta yatan olası sistemik hastalıklar yönünden başta tam kan ve hücre sayımı, göğüs röntgeni, karaciğer, böbrek ve tiroit fonksiyon testleri olmak üzere çok sayıda tetkik zaten çalışılmış olmaktadır.

Tam kan ve hücre sayımı, LDH ve karaciğer fonksiyon testleri paraneoplastik kaşıntı düşünülen hastalarda ilk başvurulması gereken tetkiklerdir. Lenfoma şüphesinde radyolojik tetkiklerden batın ve göğüs için BT incelemesi gibi daha ileri tetkiklere başvurulmalıdır. Yine akuajenik kaşıntısı olanlarda tam kan ve hücre sayımının yanı sıra göğüs röntgeni istenmelidir¹.

Yaygın, tedavilere dirençli, kronik kaşıntısı olan hastalarda yukarıda özetlenen basamaklarda sonuçların normal sınırlarda bulunması



Şekil 1. Hodgkin lenfoma hastasında sırtta kaşıntıya ikincil olarak gelişen ekskoryasyon, hiperpigmentasyon

durumunda bu semptomun aylar öncesinden ortaya çıkabilen bir paraneoplastik belirti olduğu göz önünde tutularak araştırmaların belirli aralıklarla tekrarlanmasında yarar vardır.

II-Eritrodermi

Tanım

Eritrodermi, deri yüzeyinin en az %90'ını kaplayan eritem ve ona eşlik eden değişik derecelerdeki skuamlarla ayırt edilir. Belirgin morbiditeye ve artmış mortalite hızına sahiptir. Eritrodermiye çok sayıda faktör neden olabilir. Daha önce var olan bir dermatolojik hastalığın yaygınlaşması ve ilaçlar başlıca nedenleri arasında yer alır. Eritrodermi malin hastalıklara bağlı geliştiğinde paraneoplastik eritrodermi olarak adlandırılır. Paraneoplastik eritrodermi olağan eritrodermi tedavilerine dirençlidir. Ancak, altta yatan malin hastalığın tedavisi ile düzelir¹.

Epidemiyolojik ve klinik özellikler

Malin hastalıklara bağlı eritroderminin tüm eritrodermi nedenleri içindeki oranı genel olarak %5-15 arasında değişir¹⁷⁻¹⁹. Derinin T hücreli lenfoması en sık (%25-40) saptanan paraneoplastik eritrodermi nedenidir. Derinin T hücreli lenfoması seyriinde eritrodermi sıklıkla Sezary sendromu ve bazende eritrodermik mikozis fungoideste ortaya çıkar¹⁷⁻²³. Daha önce altta yatan bir dermatolojik hastalık saptanamamış, ilerleyici özellik gösteren, tedaviye dirençli eritrodermili hastalarda altta yatan malin hastalık olasılığı göz ardı edilmemelidir. Eritrodermili hastaların yaklaşık 1/3'ünde başlangıçta tüm araştırmalara karşın altta yatan herhangi bir neden bulunamaz. İdyopatik eritrodermi olarak adlandırılan bu grup hastaların önemli bir bölümünde ilerleyen aylar, yıllar içinde derinin T hücreli lenfoması gelişebilmektedir¹¹.

Paraneoplastik eritrodermi klinik olarak olağan eritrodermiye göre tedaviye daha dirençlidir. Hastalarda ek olarak belirgin kilo kaybı ve halsizlik bulunabilir. İnce bir skuamlanmayla birlikte sıklıkla hiperpigmentasyon da (melanoeritrodermi) gözlenir (Resim 2). Sezary sendromunda eritrodermiye ek olarak yaygın lenfadenopati ve periferik kanda ve deride malin T hücreleri bulunur. Ayrıca, fissürlerin eşlik ettiği keratoderma, alopesi ve aslan yüzü görünümü bulunabilir. Hiperpigmentasyon ve kaşıntı sık rastlanan diğer belirtilerdir. Öte yandan Sezary sendromunda histopatolojik olarak neoplastik lenfositlere (hiperkromatik ve serebriform nükleuslu hücreler) de rastlandığından bunun paraneoplastik olarak değerlendirilmesi tartışmalıdır.

Ofuji'nin papüloeritrodermisi şiddetli kaşıntı ile birlikte yaygın yerleşimli, eritemli ve üzeri düz papüllerle giden nadir bir hastalıktır. Sıklıkla yaşlı erkeklerde görülen hastalıkta tipik deri belirtilerinin deri kıvrımları ve çizgilerine yerleşim göstermemesi nedeniyle gelişen yer yer tutulmamış deri bantları (şezlong belirtisi) tipiktir (Resim 3a ve b)²⁴. Ofuji'nin papüloeritrodermisi lenfoma ve iç organ malinensileri ile birliktelik gösterebilir^{25,26}.

Eşlik eden malin hastalık

Başta lenfoproliferatif hastalıklar olmak üzere karaciğer, akciğer, kolon, mide, pankreas, tiroid, prostat, fallop tüpü ve serviks gibi organların malin hastalıklarında ortaya çıkabilir^{27,28}.

Tanı

Kaşıntıda olduğu gibi paraneoplastik eritroderminin araştırılmasında ilk adım, ayrıntılı bir öykü alımı, dikkatli bir dermatolojik muayene ve lenf nodu muayenesini de içeren sistemik fizik muayenedir. Elde edilen bulguların ışığında gerekli laboratuvar testlerine başvurulmalıdır. Tipik eritrodermik derinin T hücreli lenfomasında histopatolojik inceleme tanı açısından önemlidir ve özgün neoplastik infiltrasyona rastlanır. Derinin



Şekil 2. Derinin T-hücreli lenfomasına bağlı paraneoplastik eritrodermi; gövde ön yüzünde yaygın eritem, skuam ve hiperpigmentasyon



Şekil 3a. Ofuji'nin papüloeritrodermisi; gövde arka yüzünde yaygın yerleşimli, eritemli ve üzeri düz papüller



Şekil 3b. Ofuji'nin papüloeritrodermisi; üst kol iç yüzünde yer yer tutulmamış deri bantları (şezlong belirtisi)

T hücreli lenfoması şüphesinde lenf bezi biyopsisi ve akış sitometrisi istenecek diğer tetkikler arasında olmalıdır. Bunun dışındaki nedenlerle oluşan paraneoplastik eritrodermide histopatolojik değişiklikler özgün değildir. Tanı diğer eritrodermi nedenlerinin dışlanması sonrası konur ve ancak altta yatan neoplazinin tedavisi sonrası tablonun gerilemesi ile kesinleştirilir.

Kaynaklar

1. Yosipovitch G: Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. *Dermatol Ther* 2010;23:590-6.
2. Kantor GR, Bernhard JD: Investigation of the pruritic patient in daily practice. *Semin Dermatol* 1995;14:290-6.
3. Sher TH: Clinical evaluation of generalized pruritus. *Compr Ther* 1992;18:14-9.
4. Polat M, Oztas P, Ilhan MN, Yalçın B, Alli N: Generalized pruritus: a prospective study concerning etiology. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:39-44.
5. Zirwas MJ, Seraly MP: Pruritus of unknown origin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:892-6.
6. T-J Goon A, Yosipovitch G, Chan YH, Goh CL: Clinical characteristics of generalized idiopathic pruritus in patients from a tertiary center in Singapore. *Int J Dermatol* 2007;46:1023-6.
7. Rubenstein M, Duvic M: Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 2006;45:251-6.
8. Kumar SS, Kuruvilla M, Pai GS, Dinesh M: Cutaneous manifestations of non-Hodgkin's lymphoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:12-5.
9. Robak E, Robak T: Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007;48:855-65.
10. Diehn F, Tefferi A: Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 2001;115:619-21.
11. Meyer N, Paul C, Misery L: Pruritus in cutaneous T-cell lymphomas: frequent, often severe and difficult to treat. *Acta Derm Venereol* 2012;90:12-7.
12. Demierre MF, Gan S, Jones J, Miller DR: Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life. *Cancer* 2006;107:2504-11.
13. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR: Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-73.
14. Khalifa N, Singer CR, Black AK: Aquagenic pruritus in a patient associated with myelodysplasia and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:144-5.
15. Ratnaval RC, Burrows NP, Marcus RE, Norris PG: Aquagenic pruritus and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Dermatol* 1993;129:348-9.
16. Rosato FE, Shelley WB, Fitts WT Jr, Miller LD: Non-metastatic cutaneous manifestations of cancer of the colon. *Am J Surg* 1969;117:277-81.
17. Yuan XY, Guo JY, Dang YP, Qiao L, Liu W: Erythroderma: A clinical-etiological study of 82 cases. *Eur J Dermatol* 2010;20:373-7.
18. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA: Erythroderma. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:53-7.
19. Pal S, Haroon TS: Erythroderma: a clinico-etiological study of 90 cases. *Int J Dermatol* 1998;37:104-7.
20. Abel EA, Lindae ML, Hoppe RT, Wood GS: Benign and malignant forms of erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1089-95.
21. Wong KS, Wong SN, Tham SN, Giam YC: Generalized exfoliative dermatitis: a clinical study of 108 patients. *Ann Acad Med Singapore* 1988;17:520-3.
22. Thestrup-Pedersen K, Halkier-Sørensen L, Søgaard H, Zachariae H: The red man syndrome. Exfoliative dermatitis of unknown origin: a description and follow-up of 38 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1307-12.
23. Hasan T, Jansen CT: Erythroderma - a follow-up of 50 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;8:836-40.
24. Mutluer S, Yerebakan O, Alpsoy E, Ciftcioglu MA, Yilmaz E: A case of papuloerythroderma of Ofuji treated with re-PUVA. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:480-3.
25. Pereiro M Jr, Sánchez-Aguilar D, Pereiro Ferreirós MM, Amrouni B, Toribio J: Cutaneous T-cell lymphoma: an expression of papuloerythroderma of Ofuji. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:240-1.
26. Nomura T, Kodama K, Moriuchi R, Yaosaka M, Kawasaki H, et al: Papuloerythroderma of Ofuji associated with early gastric cancer. *Int J Dermatol* 2008;47:590-1.
27. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP: Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009;59:73-98.
28. Thomas I, Schwartz RA: Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005;23:593-600.