



Kronik renal yetmezlikli bir olguda agresif seyirli merkel hücreli karsinom

An aggressive merkel cell carcinoma in a patient with chronic renal failure

Sevda Gizlenti, Şirin Yaşar, Pembegül Güneş*, Zehra Aşiran Serdar

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji, *Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Merkel hücreli karsinom (MCC), derinin nöroendokrin hücreleri ve Merkel hücrelerinden kaynaklanan nadir görülen bir tümördür. Agresif seyirli olması sebebiyle erken tanı ve tedavi önemlidir. Burada bacağına 3x5 cm boyutlarında kitlesi bulunan, kronik renal yetmezliğin eşlik ettiği ve inguinal, paraaortik lenf nodu metastazı saptanan ve mortalite ile sonuçlanan 61 yaşında erkek hasta bildirilmiştir. Literatürde MCC'nin AIDS hastalığında, organ transplantasyonu, immunsupresif tedavi alanlar ve ek malinitesi (multiple myelom, kronik lenfositik lösemi, Non-Hodgkin lenfoma ve melanom) olan hastalarda da insidansının arttığı bildirilmiştir. Bugüne dek renal transplantasyonlu bir olguda Merkel hücreli karsinom bildirilmiş olmasına rağmen kronik renal yetmezlik ile bu tümör eşikliği bugüne kadar bildirilmemiştir. (Türkderm 2014; 48: Özel Sayı 2: 91-3)

Anahtar Kelimeler: Böbrek yetmezliği, karsinom, nöroendokrin

Summary

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare cutaneous tumor arising from neuroendocrine cells and Merkel cells. Early diagnosis and treatment is important because of its aggressive course. We here report a 61 years old man with chronic renal failure, 3x5 cm mass on his right leg and inguinal-paraortic lymph node metastases and resulting in death. MCC in the literature of the AIDS disease, organ transplantation, immunosuppressive therapy areas, and additional malignancies (multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and melanoma) have been reported in patients with increased incidence. Up to date a patient with renal transplantation and Merkel cell carcinoma have been reported in the literature, Merkel cell carcinoma with chronic renal failure have not been reported. (Türkderm 2014; 48: Suppl 2: 91-3)

Key Words: Renal insufficiency, carcinoma, neuroendocrine

Giriş

Merkel hücreli karsinom (MCC), ilk kez 1972'de Tokar tarafından tanımlanmış, derinin nöroendokrin kaynaklı nadir bir tümördür¹. Biyolojik olarak agresif seyirli olan tümör sıklıkla lokal, bölgesel ve uzak metastaz yapma eğilimindedir¹. Hastalığın ortalama tanı yaşı 75 olup, 65 yaş üzerinde 24 kat daha sık izlendiği bildirilmiştir². Hastaların %5'inden azı 50 yaş altında tanı almaktadır². Patogenezi net açıklanamıyorsa da etiolojide UV radyasyon ve immunsupresyonun belirgin rol oynadığı bilinmektedir^{1,2}.

Literatürde MCC'nin AIDS hastalarında 11 kat daha sık olduğu bildirilmiştir¹. Yine organ transplantasyonu, immunsupresif

tedavi alanlar ve ek malinitesi (multiple myelom, kronik lenfositik lösemi, Non-Hodgkin lenfoma ve melanom) olan hastalarda da insidansın arttığı bildirilmiştir².

Burada kronik renal yetmezliğin eşlik ettiği ve inguinal, paraaortik lenf nodu metastazı saptanan, sağ ekstremitede 3x5 cm kitlesi bulunan ve agresif seyir gösteren MCC'li 61 yaşında erkek hasta sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Altmış bir yaşında erkek hasta 1 yıldır sağ bacakta nohut büyüklüğünde başlayıp son 5-6 ay içinde büyüyen kitle nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinde 5 yıldır diabetes mellitus

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevda Gizlenti, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Gsm: +90 505 399 16 39 E-posta: sevdagizlenti@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.12.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.01.2014

(3 aydır kristalize insülin kullanıyor) ve 4 yıldır kalp yetmezliği (1998'de aortofemoral bypass operasyonu, 8 ay önce pace maker takılmış) olduğu, ayrıca 1 yıldır renal yetmezliği olup 3 aydır hemodiyalize girdiği öğrenildi. Sistemik muayenede bilateral akciğer seslerinde azalma, bazallerde raller saptandı. Sağ servikal zincirde ve bilateral inguinal bölgede en büyüğü 3 cm boyutlarında küme yapmış lenfadenopatiler palpe edildi.

Dermatolojik muayenede sağ tibiada dış malleol üzerinden başlayıp tibia posterolateralinde devam eden 3x5 cm çapında, etrafında satellit lezyonların eşlik ettiği lividi renkte tümöral lezyon izlendi (Resim 1 a-d). Lezyonun histopatolojik incelemesinde dermiste solid adalar oluşturan tümör infiltrasyonu saptandı. Tümör hücreleri dar sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu monoton atipi göstermekteydi. İmmünohistokimyasal incelemede sinaptofizin, kromogranin pozitif boyandı. Merkel hücreli karsinom için spesifik olan düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ve CK 20 pozitif saptandı; CD20, CD3 ve S100 negatif idi (Resim 2 a-d).

Laboratuvar incelemesinde hemogram, idrar tetkiki normal BUN:30 mg/dl (6-20 mg/dl) kreatinin: 3,5 mg/dl (0,5-0,9 mg/dl), Ca125: 467,2 (<35 u/ml), Ca15,3: 6,1 (<30 u/ml), Ca19,9: 25,2 (<35 u/ml), CEA: 3,86 (6 u/ml) bulundu. Beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT) serebral atrofi dışında özellik saptanmadı; batin BT'de yaygın asit mayi ve karaciğer sağ lobda milimetrik kalsifikasyon izlendi. Toraks BT'de sağ ve sol pleval aralıkta kompresyon atelektazisi yaratan masif efüzyon saptandı. Mediastinal ve hiler LAP saptanmadı. Torasentez sıvısı transuda vasfında olup patolojik incelemede atipik hücre saptanmadı. Kardiyak EKO'da ileri derece mitral yetmezlik ve EF:%20 saptandı. Onkoloji ile konsülte edilerek hastadan istenen PET-CT'de bacadaki tümöral lezyonda, inguinal bölge ve paraaortik lenf nodlarında belirgin tutulum olması ve ince bağırsakta şüpheli görünüm metastatik tutulum olarak değerlendirildi.

Bu bulgularla MCC evre 4 olarak değerlendirilen hasta onkoloji ile tekrar konsülte edildi. Hastanın mevcut kalp yetmezliği ve ileri düzeyde pleval efüzyonu nedeniyle cerrahi ve kemoterapiye uygun olmadığı düşünülerek palyatif radyoterapi planlandı. Ancak hasta 5 seans radyoterapi sonrasında kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

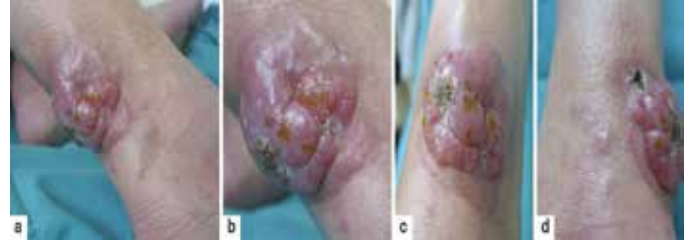
Merkel hücreli karsinom oldukça nadir, derinin primer kaynaklı tümörü olup, hastalığın mortalitesi 2 yıl içinde %28 olarak bildirilmiştir^{1,3}. İki yüz elli bir hasta ile yapılan bir çalışmada evre 4 hastaların tanı aldıktan sonraki yaşam süreleri ortalama 6,8 ay saptanmıştır³. Hastalığın etyolojisinde UV radyasyon, immünsüpresyon, AIDS, organ transplantasyonu yer almaktadır¹. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Merkel cell polyomavirus etyolojide vurgulanmaktadır^{1,2,4,5}. Hastamızda kronik renal yetmezlik ve diabetes mellitus bulunmakta idi, ancak belirgin immünsüpresyon bulgusu klinik ve laboratuvar olarak saptanmadı. Ancak kronik renal yetmezliğin ve diabetes mellitusun yarattığı genel bir immünsüpresyonun bu hastada tümörün gelişiminde ve agresif seyretmesinde rol oynayabileceği düşünüldü.

Merkel hücreli karsinom 65 yaş üzeri erkek hastalarda daha siktir^{1,2}. Olgumuz 61 yaşında erkek hasta idi. Elli yaş öncesi tanı alan hastalar %5 oranındadır ve bu hastalarda organ transplantasyonu ve immünsüpresyonun ön planda olduğu bildirilmiştir⁶. Olguların yaklaşık yarısına yakını baş boyun yerleşimi gösterirken bunu ekstremitelerde ve gövde yerleşimi takip eder^{7,8,9}. Klinikte pembe-kırmızı yada viyolose

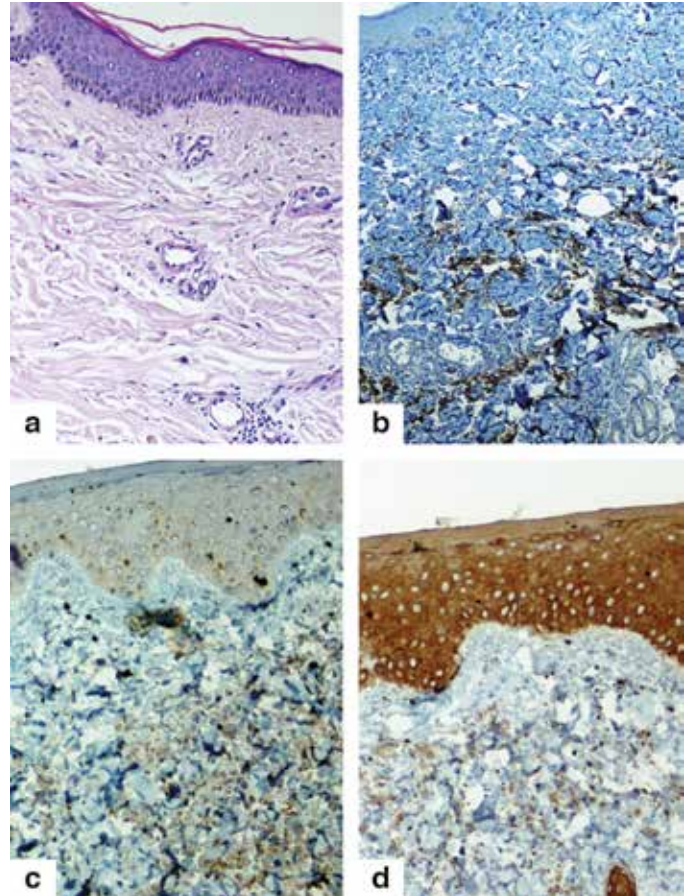
renkli sert kubbe şeklinde soliter nodul olarak izlenir. Hızla büyüme eğilimindedir ve genellikle ülserasyon izlenmez^{7,8}.

Hastamızda da lezyon bacak yerleşimliydi ve ülserasyon eşlik etmemekteydi.

MCC'nin histopatolojide dermiste yerleşen küçük yuvarlak tümör kümeleri dikkati çekmektedir. Ayırıcı tanı açısından yapılan immünohistokimyasal incelemede düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ve sitokeratin 8, 18, 19 ve 20 ile paranükleer boyanma Merkel hücreli karsinom için tipiktir. Nöroendokrin belirteçler kromogranin ve sinaptofizin ile pozitif boyanırken S100 ile negatif boyanır⁷⁻¹¹.



Resim 1. a-d) Sağ tibiada 3x5 cm çapında, etrafında satellit lezyonların eşlik ettiği lividi renkte tümöral lezyon



Resim 2. a) Dermiste solid adalar oluşturan tümör infiltrasyonu saptandı (H&Ex100). b) İmmünohistokimyasal incelemede sinaptofizin x40, c) kromogranin x200 pozitif boyandı. d) Merkel hücreli karsinom için spesifik olan düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ve CK 20 pozitif x200 saptandı

Hastamızda sinaptofizin ve kromogranin pozitif boyandı. Merkel hücreli karsinom için spesifik olan düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ve CK 20 pozitif saptandı. CD 20, CD3 ve S100 negatif bulundu.

Tedavi hastalığın evresine göre değişmektedir. Deriye sınırlı hastalıkta 1-2 cm sağlam deriyi içerecek şekilde geniş lokal eksizyon ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Lezyon boyutu >2 cm ise adjuvan radyoterapi eklenebilir. Lenf nodu tutulumu varsa lenf nodu diseksiyonu ve radyoterapi önerilmektedir. Uzak metastazın olduğu evre 4'te tedaviye sistemik kemoterapi eklenmelidir². Seyrek de olsa spontan remisyon bildirilmiştir¹². Hastamızda servikal ve inguinal bölgede palpable lenf nodları saptandı. Hasta genel anestezi açısından uygun olmadığından lenf nodu diseksiyonu yapılamadı; ancak PET-CT tetkikinde lenf nodlarında ve ince barsakta tutulumun gösterilmesi nedeniyle onkoloji ile görüşülerek evre 4 Merkel hücreli karsinom olarak kabul edildi.

Değerlendirmede kardiyak ejeksiyon fraksiyonunun %20 olması ve genel durum bozukluğu nedeniyle inoperatif kabul edilen hastaya palyatif radyoterapi planlandı.

Burada kronik renal yetmezliğin ve diabetes mellitusun eşlik ettiği, agresif ve mortal seyirli Merkel hücreli karsinom olgusu bildirilmiştir. Özellikle son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda monositlerin genel dağılımı, sitokin üretimi, Toll-like reseptör -2 ve -4'ün ekspresyonu anti-oksidan kapasite ve fagositik aktivite bozulmaktadır¹³. CD4/CD8 T hücre oranı tersine dönmekte başta hücresel olmak üzere humoral sistemde bozulmalar başlamaktadır¹³. Hastamız da da böbrek yetmezliği yanında, özellikle lökosit fonksiyonlarını ve makrofaj aktivasyonunu bozan diabetes mellitusun olması hücresel ve humoral sistemde inhibisyona yol açarak karsinomun gelişimine ve agresif gidişine katkıda bulunmuş olabilir.

Şimdiye kadar böbrek yetmezliği ve diabetes mellitusla beraberlik gösteren Merkel hücreli karsinom bildirilmemiş olmasına rağmen, bu

hastalıkların yol açtığı immünsüpresyonun Merkel hücreli karsinom gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Rockville Merkel Cell Carcinoma Group: Merkel cell carcinoma: recent progress and current priorities on etiology, pathogenesis, and clinical management. *J Clin Oncol* 2009;27:4021-6.
2. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, et al: Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007;110:1-12.
3. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al: Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:2300-9.
4. Feng H, Shuda M, Chang Y, et al: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1096-100.
5. Garneski KM, Warcola AH, Feng Q, et al: Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors. *J Invest Dermatol* 2009;129:246-8.
6. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ, et al: Immunosuppression and Merkel cell cancer. *Transplant Proc* 2002;34:1780-1.
7. Kerl H, Hofmann-Wellen Hof R: Cutaneous neuroendocrine carcinoma: Merkel cell carcinoma. *Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Fifth Edition. New York, Mc Graw- Hill 1999.p.914-918.
8. Argenyi ZB: Neural and neuroendocrine neoplasms: Merkel cell carcinoma. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP Spain, Mosby 2003;1854-6.
9. Yaylı S, Tuğcugil S, Alpay K, et al: Giant Merkel Cell Carcinoma Involving the Face. *Turkdern* 2012;46:98-100.
10. Reed RJ, Argenyi Z: Tumors of Neural Tissue. *Lever's Histopathology of the skin*. Ed. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. Sekizinci baskı. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1000-1002.
11. Barut F, Özdamar ŞO, Gün BD, et al: A case of Merkel cell carcinoma coexistent with pulmonary small cell carcinoma. *Türk Onkoloji Dergisi* 2011;26:76-81.
12. Connelly T: Regarding complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2009;35:721.
13. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, et al: Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr* 2012;22:149-56.