

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ VE ERİTEMA MULTIFORME: OLGU SUNUMU

Small cell lung cancer and erythema multiforme: Case report

H Şenol COŞKUN¹, Özlem ER¹, Ahmet B. UZ², M. Akif KARABABA³, Mustafa ALTINBAŞ⁴

Özet: Küçük hücreli akciğer kanseri tanısı nedeniyle siklofosamid, epirubisin ve vinkristinden oluşan kombine kemoterapi alan 41 yaşındaki kadın hastada tedaviden sonraki ikinci gün yaygın makülopapüler deri döküntüsü saptandı. Yapılan biyopside eritema multiforme tanısı konuldu. Eritema multiforme sıklıkla enfeksiyonlarla birlikte olmakla beraber malign hastalıklar veya ilaçlara bağlı olarak da gelişebilir.

Anahtar Kelimeler: Eritema multiforme, Kemoterapi, Küçük hücreli akciğer kanseri

Abstract: Maculopapuler skin lesions were detected two days after chemotherapy including cyclophosphamide, epirubicine, and vincristine in a 41 years old patient with small cell lung cancer. Skin lesion was diagnosed as erythema multiforme by biopsy. Erythema multiforme occurs usually due to infection however drugs and malignant disease may play a role in etiology.

Key Words: Carcinoma, Small Cell; Chemotherapy, Adjuvant; Lung; Erythema Multiforme

Akciğer kanseri en sık karşılaşılan kanserlerdendir. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) histolojik tip olarak tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık dörtte birini oluşturur. KHAK hızlı ve farklı klinik davranışı nedeni ile diğer histolojik tiplerden ayrı olarak değerlendirilir (1, 2). Kanserlerde deri bulguları oldukça yaygındır. Kanserlerine bağlı deri tutulumu olabileceği gibi birçok dermatolojik paraneoplastik sendrom tanımlanmıştır (3-5). Aynı zamanda kullanılan kemoterapötik ajanların direk dermatolojik toksik etkilere bağlı yan etki siktir. Ayrıca allerjik deri reaksiyonları da kemoterapotiklere bağlı olarak gelişebilir.

OLGU SUNUMU

Kemik ağrısı ve halsizlik yakınması ile 41 yaşında kadın hasta kliniğe kabul edildi. Yakınmaları üç dört aydır olan hasta kemik ağrıları yanında göğüs ağrısı ve öksürük tarif ediyordu. Öksürük kuru tarzda

zaman zaman beyaz sarı renkli balgam hikayesi vardı. Hasta 25 yıl iki paket/gün sigara içmişti, son iki yıldır içmiyordu. Soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayene: Bilinç açık koopere ve oryanteydi. Ateş 36.7oC, kan basıncı 130/80 mmHg, nabız 85/dakika, solunum sayısı 18/dakikaydı. Sistem muayenelerinde patolojik bulgu yoktu. Tam kan sayımında; hemoglobin 9.4 mg/dl, lökosit sayısı 5.5x10⁹/L, trombosit sayısı 660x10⁹/L olarak bulundu. Biyokimyasal analizlerinde patolojik bulgu yoktu. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ hiler bölgede kitle lezyonu vardı. Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sağ hiler kitle saptandı. Bronkoskopide lezyon görülerek biyopsi alındı. Hastanın histopatolojik incelemesi KHAK olarak rapor edildi. Kranial BT normaldi. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde kemik iliği tutulumu saptanmadı. Abdominal ultrasonografide (USG) karaciğer sol lobta 12 mm'lik hiperekojen lezyon görüldü. Ultrasonografik olarak hemanjiom olarak değerlendirildi. Hastaya KHAK tanısı ile siklofosamid 750 mg/m² 1. gün, epirubisin 90 mg/m² 1. gün, vinkristin 2 mg/toplam 1. gün ve daltaparin sodyum 5000 ünite hergün başlandı. Hastada kemoterapi uygulanmasından iki gün sonra yüz, el, önkol ve ayaklarında ortası soluk kenarları

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Tıbbi Onkoloji. Uzm.Dr.¹, Asistan Dr.², Doç.Dr.⁴,
Dermatoloji. Uzm. Dr.³.

Küçük hücreli akciğer kanseri ve eritema multiforme

hiperemik hedef lezyonları şeklinde makülopapüler deri döküntüleri ortaya çıktı. Klinik olarak eritema multiforme olarak yorumlanan lezyonlara cilt biyopsisi yapıldı ve histopatolojik değerlendirme eritema multiformeyi teyid etti. Hastanın sekizinci gün grade dört nötropenisi ve ateşi oldu. Hastada nötropenik ateş düşünüldü ve meropenem 3x1 gr başlandı. İdrar kültüründe *klebsiella pneumonia* üredi. Hasta dördüncü gün nötropeniden çıktı ve



Resim 1A.

Resim 1. Hastanın ellerinde (A) ve ayak tabanlarında (B) hedef lezyon tarzında deriden kabarık makülopapüler cilt lezyonları görülmektedir.

TARTIŞMA

Akciğer kanserleri ile sık karşılaşılır ve hızlı bir klinik seyir gözlenir. Akciğer kanserinin etyolojisinde sigara içimi en önemli faktördür. KHAK farklı klinik seyri ve kemoterapiye duyarlılığının yüksek olması nedeni ile diğer histolojik tiplerden ayrılır. Diğer tüm histopatolojik alt tipler küçük hücreli dışı akciğer kanseri adı altında ayrı bir grup olarak değerlendirilir (1, 2).

Kanserlerde, direk lokal etki veya metastazlarının etkisi olmadan ektopik olarak tümör hücrelerinden sentezlenip dolaşıma verilen maddelerin aracılığıyla ortaya çıkan klinik durumlara paraneoplastik sendrom denir. Değişik kanser türlerinde endokrin,

ateşleri ile kontrol altına alındı. Hastada birinci haftadan sonra deri lezyonları gerilemeye başladı. Lezyonlar için sistemik ve lokal tedavi verilmedi. Hastanın üçüncü haftasındaki kontrolünde deri lezyonlarının solduğu yerinde hafif bir hipopigmentasyonun kaldığı saptandı. İkinci kür kemoterapi uygulamasından sonra lezyonlarda yenileme olmadı. Hasta halen kemoterapisine devam etmektedir.



Resim 1B.

nörolojik, hematolojik, dermatolojik ve diğer sistemlerle ilişkili çok sayıda paraneoplastik sendrom tanımlanmıştır. Paraneoplastik sendromun oluşmasında kanserlerin salgıladığı hormonlar, büyüme faktörleri ve aracı rolü oynayabilen diğer moleküller sorumlu olmaktadır. Bu sendromlar hastalıkla beraber tanınabileceği gibi primer kanserin tanınmasından yıllar önce veya tanıdan sonraki zamanda da görülebilir. KHAK'inde sık ve

çok değişik sayıda paraneoplastik sendromlar görülür. Hormonal hiperkalsemi, akantozis nigrigans, uygunsuz antidiüretik sekresyonu, veya salınımı, Cushing sendromu, santral sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları, periferik ve otonomik nöropati KHAK'de sık olarak rastlanılan paraneoplastik sendromlardır (3, 4).

Malign hastalıklarda deri bulguları oldukça sıktır (5). Bu bulgular paraneoplastik sendrom ile ilişkili olduğu gibi özellikle lenfoma ve lösemide direk malignitenin deri tutulumu da olabilir. Kemoterapiye sekonder deri ve tırnak değişikliklerine de sık olarak rastlanır (6). Meme ve akciğer kanseri başta olmak üzere malign melanom, renal cell karsinom gibi değişik kanserlerde de deri metastazları görülebilmektedir.

Eritema multiforme tipik klinik ve histopatolojik bulguları olan bir dermatolojik sendromdur. Etiolojisinde genellikle viral enfeksiyonlar yer alır. En sık herpes enfeksiyonları ile beraber görülür. Tüm eritema multiforme olgularının %65'inin hikayesinde herpes labialis vardır. Genellikle herpes labialisten birkaç gün sonra veya iki hafta sonra deri döküntüleri oluşur. Etiolojide viral enfeksiyonlar dışında, bakteriyel enfeksiyonlar, mycoplazma enfeksiyonu, malign hastalıklar, ilaç reaksiyonları, konnektif doku hastalıkları da rol oynayabilmektedir. Basit papüler formu görülebildiği gibi deri ile beraber mukozaları da yaygın olarak tutan ve Stevens-Johnson sendromu ismi verilen ciddi büllöz formları da görülebilir. Ciddi formları 1/4 oranında pnömöniye yol açabilir (7, 8). Eritema multiforme karsinomlar, lösemi ve lenfomalar ile birlikte görülebilmektedir (5, 7, 9).

Eritema multiforme bir çok ilaca bağlı olarak görülebilmektedir. Sulfonamidler, penisilin, fenitoin, allopurinol ve barbitüratlar sık olarak eritema multiformeye yol açabilir (8, 10, 11-13). Literatürde fluourasil, mitomisin C, metotreksat gibi kemoterapötik ajanlardan sonra da eritema multiforme gelişebildiği bildirilmiştir (14-16). Döküntüler ilaçların uygulanmasından sonra değişik zamanlarda ortaya çıkabilir. Griseofulvine bağlı

rapor edilen üç olguda döküntüler kemoterapiden üç, dokuz ve on gün sonra meydana gelmiştir (10).

Bizim hastamızda, siklofosamid, epirubisin, vinkristin ve deltaparin sodyum kombine kemoterapisinden iki gün sonra deri döküntüleri meydana gelmiştir. Bu zaman ilişkisi etyolojiden bu ilaçların sorumlu tutulabileceğini düşündürürken ikinci kürde reaksiyonun tekrarlamamasının izahı güçtür. Nadir olgularda tekrarlayan ilaç karşılaşmasında reaksiyonun olmayabileceği bildirilse de genel kabul reaksiyonun tekrarlayacağı yönündedir. Hastamızda herpes labialis ve klinik enfeksiyon bulgusu yoktu. Febril nötropenik atağı döküntülerin ortaya çıkmasından sonra geçirdi. Herhangi bir klinik bulgu olmadan subklinik geçirilmiş bir CMV enfeksiyonu etyolojiden sorumlu olabilmekle beraber döküntülerin kemoterapiyi takiben ortaya çıkması etyolojiden kullanılan ilaçların dışlanması güçleştirmiştir. Bu bulgunun paraneoplastik sendrom olma ihtimalide göz ardı edilememektedir. İkinci kürde tekrarlamasa bile ilaç kullanımını takiben ortaya çıkması ve gösterilebilen bir enfeksiyonun olmaması nedeniyle etyolojiden daha kuvvetli olarak ilaçların sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Etyolojisinden sık olarak enfeksiyonların sorumlu olduğu eritema multiformenin kanserli hastalarda paraneoplastik sendrom olarak ve kemoterapi alan hastalarda ilaç reaksiyonları sonucu olabileceği dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ihde DC, Pass HI, Glatstein E. Small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology 5th ed.* Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 911-950
2. Lassen U, Hansen HH. Small cell carcinoma of the lung. In: Haskell CM (ed). *Cancer treatment 4th ed.* W.B. Saunders Company, Philadelphia 1995, pp 414-420.
3. John WJ, Foon KA, Patchell RA.

- Paraneoplastic syndromes. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology* 5th ed. , Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 2397-2422.
4. Block JB. Paraneoplastic syndromes. In: Haskell CM (ed). *Cancer treatment* 4th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1995, pp 245-264.
 5. Mc Lean D, Haynes HA. Cutaneous manifestations of internal malignant disease. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds). *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. Mc Graw Hill Inc, New York 1999, pp 2106-2126.
 6. Çetin M, Utaş S, Ünal A, Altınbaş M. Shedding of the nails due to chemotherapy (Onychomadesis). *J Eur Dermatol Venereol* 1998; 11:193-194
 7. Champion RH. Disorders of blood vessels. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, (eds). *Textbook of Dermatology*. 5th ed reprint. Blackwell scientific publications, Oxford 1993, pp 1827-1849
 8. Robson KJ, Piette WW. Cutaneous manifestations of systemic diseases. *Med Clin North Am* 1998; 82: 1359-79.
 9. Horiuchi Y, Kunii T, Hidaka Y, Ogata K, Urata Y. Erythema multiforme like eruptions associated with adenocarcinoma of the stomach in a patient with generalized prurigo simplex of two years durations. *J Dermatol* 1999; 26: 264-266.
 10. Rustin MH, Bunker CB, Dowd PM, Robinson TW. Erythema multiforme due to griseofulvin. *Br J Dermatol* 1989; 120: 455-458
 11. Pounte CD. A suspected case of codeine-induced erythema multiforme. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 128-130
 12. Balldin J, Berggren U, Heijer A, Mobacken H. Erythema multiforme caused by lithium. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1015-1016
 13. Kurkucuoglu N, Alaybeyli F. Erythema multiforme after verapamil treatment. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 511-512.
 14. Lo SK, Yip D, Leslie M, Harper P. 5-fluorouracil-induced erythema multiforme. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 219-221
 15. Spencer HJ. Local erythema multiforme-like drug reaction following intravenous mitomycin C and 5-fluorouracil. *J Surg Oncol* 1984; 26: 47-50
 16. Taylor SW, Barnhill DR, Burke TW, Linville WK, Yevich I. Methotrexate-induced erythema multiforme. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 376-378