

# Paraneoplastik Pemfigus: Olgu Sunumu

## Paraneoplastic Pemphigus: A Case Report

**Dr. Özer Erdem GÜR, Dr. Halil Erdem ÖZEL, Dr.Özgür ÖKSÜZLER, Dr. Onur ÇİFTÇİ, Dr. Cafer ÖZDEM**

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, Ankara

### ÖZET

Paraneoplastik pemfigus (PNP), başta non-Hodgkin lenfoma olmak üzere diğer lenfoproliferatif hastalıklar ile birliktelik gösteren nadir bir pemfigus tipidir. Diğer pemfigus tiplerinden farklı olarak kendine özgü histopatolojik ve immünfloresan bulguları olup, kötü prognozudur. Mortalite oranı yaklaşık olarak %90'dır. Ölüm, hastalığın direkt yolla solunum yolları epitelini etkilemesi sonucu oluşan solunum yetmezliği, sepsis ve multiorgan yetmezliğine bağlı olarak meydana gelir. Oral mukozadaki ağrılı erozyonlar tüm olgularda görülür. Benzer lezyonlar vücuttaki diğer mukozal yüzeylerde de görülebilir. Polimorfik paternde olan cilt lezyonlarının ise farklı varyantları vardır. PNP'un tedavisi altta yatan neoplazinin ve otoimmün fenomenin birlikte tedavisini içerir. Bu olgu sunumunda non-Hodgkin lenfomaya bağlı olarak gelişen, hızlı seyirli bir PNP olgusu tartışılmıştır.

#### Anahtar Sözcükler

*Lenfoma, non-hodgkin; baş boyun neoplazmları; paraneoplastik sendromlar; pemfigus*

### ABSTRACT

Paraneoplastic pemphigus (PNP) is a rare type of pemphigus which is seen in association with lymphoproliferative diseases, most commonly with non-Hodgkin's lymphoma and several other malignities. It has its own histopathologic features and immunofluorescence findings unlike the other types and has a poor prognosis. Mortality rates approach 90%. Causes of death include sepsis, with resultant multiorgan failure, and respiratory failure due to the direct effects of the disease on the respiratory tract epithelium. Painful erosions of the oral mucosa is common to all cases. Similar lesions may exist on other mucosal surfaces of the body. Skin lesions consist of in polymorphic pattern have different variants. The treatment of PNP includes both the treatment of underlying neoplasia and the autoimmune phenomena. In this present case report a rapidly progressing PNP case depending on non-Hodgkin's lymphoma was discussed.

#### Keywords

*Lymphoma, non-hodgkin; head and neck neoplasms; paraneoplastic syndromes; pemphigus*

Bu çalışma 26 - 31 Mayıs 2007 tarihinde Antalya' da gerçekleştirilen 29. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: **22.02.2008**

Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: **20.06.2008**

≈

Yazışma Adresi

**Dr. Özer Erdem GÜR**

Gençlik Cad. 19/6 Anıttepe/ Ankara

Tel: 0312 2303336

E-posta: erdemkaptan@yahoo.com

## GİRİŞ

**P**araneoplastik pemfigus (PNP), maligniteler ile tetiklenen, epitelyal yapıların desmozom ve hemidesmozomlarına karşı oluşan otoantikolar ile karakterize, nadir görülen ve hayatı tehdit eden, otoimmün ve mukokutanöz bir hastalıktır. İlk defa 1990 yılında Anhalt ve ark. tarafından tanımlanmıştır ve 5 temel kriter içerir: 1- mukoza ve cildi tutan polimorf erozyonlar; 2- epidermal akantoliz, diskeratoz ve bazal tabaka vakuoler değişiklikleri gibi histopatolojik bulgular; 3- direkt immünfloresan ile tespit edilen epidermal ve/veya bazal membran boyunca IgG ve kompleman birikimi; 4- birçok epitel tipine karşı oluşmuş serum otoantikolarının tespiti; 5- 250, 230, 210 ve 190 kd<sup>3</sup> luk dört antijenin immünopresipitasyon ile kompleks oluşturması.<sup>1-3</sup>

PNP, non-Hodgkin lenfoma başta olmak üzere genellikle lenfoproliferatif hastalıklar ile ilişkilidir. Bunun dışında kronik lenfositik lösemi, Castleman hastalığı, timoma, sarkomlar, Waldenström makroglobulinemisi ve akciğer kanseri ile birlikte ortaya çıkabilir.<sup>4</sup> PNP'un en belirgin özelliği olan oral mukozadaki şiddetli ağrılı erozyon ve ülserler genellikle erken bir belirti olarak olguların hepsinde vardır ve pemfigus vulgaristen daha şiddetli ve yaygındır.<sup>3</sup> Benzer lezyonlar orofarenks, nazofarenks, tonsiller, burun, larenks, özefagus ve anogenital mukozada da görülebilir. Hastaların üçte ikisinde konjunktivalar tutulur. Özellikle gövde ve proksimal ekstremitelerde olmak üzere polimorfik paternde olan cilt lezyonlarının pemfigus benzeri, pemfigoid benzeri, eritema multiforme benzeri, greft versus host hastalığı benzeri ve liken planus benzeri olmak üzere beş adet varyantı vardır.<sup>4</sup>

Bu olgu sunumunda non-Hodgkin lenfomaya bağlı olarak gelişen hızlı seyirli ve tedaviye dirençli bir PNP olgusu tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

55 yaşında bayan hasta boyun sağ tarafında bir yıldır yavaş olarak büyüyen kitle, son üç aydır dil ve bukkal mukozada çok ağrılı ülserler ve bunlara bağlı oluşan oral beslenme güçlüğü şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesi ve panendoskopisi yapılan hastanın boyunda sağ üst juguler bölgede 4x4x3 cm<sup>3</sup> lik, lastik kıvamlı, mobil, düzgün sınırlı, palpasyonda hassasiyet göstermeyen kitle ve yaygın oral aftlar dışında bulguya rastlanmadı. Boyundaki kitleden yapılan ince iğne aspirasyon biopsi sonucu 'şüpheli malign lenfoma' olarak raporlandı. Boyundaki kitleden ve oral mukozadan insizyonel biyop-

siler yapıldı. Histopatolojik tanıları sırasıyla non-Hodgkin lenfoma ve pemfigus vulgaris olarak rapor edildi. Klinik ve histopatolojik bulgular ile hastaya non-Hodgkin lenfomaya bağlı gelişen PNP tanısı konuldu. Günlük 1 mg/kg oral prednizolon ve destekleyici tedavi başlanan hastanın mukozal ve cilt lezyonları giderek yaygınlaştı. Eritemli zeminde gelişen papüller ve veziküller hızla artarak sırasıyla yüz, gövde, üst ekstremiteler ve genital bölgeye doğru yayılarak çok ağrılı, hemorajik ülserler meydana getirdi. Ayrıca sağ gözde konjunktivit gelişti (Resim 1 ve 2). Genel durumu hızla bozulan hasta tedavinin dördüncü gününde solunum yetmezliğine bağlı olarak kaybedildi.

## TARTIŞMA

PNP'un ilk belirtisi ve en belirgin klinik özelliği ağrılı stomatittir. Oral tutulum tedaviye karşı son derece dirençlidir ve tüm orofarenksi kaplayabilir. Lezyonlar özellikle dil lateralini ve dudakların vermilyon hattını tutar. Şiddetli ağrının nedeni ise dil tutulumudur.<sup>3,4</sup> Olgumuzda da benzer şekilde PNP'un ilk belirtisi özellikle dil lateralini ve dudaklarda vermilyon hattını tutan oral lez-



**Resim 1.** PNP'a bağlı olarak oluşan oral mukozanın, cildin ve sağda konjunktivanın tutulumu görülmektedir.



**Resim 2.** Non-Hodgkin lenfoma bağlı olarak boyun sağında kitle ve alınan biyopsiye sekonder oluşan insizyon alanı görülmektedir.

yonlar olmuştur ve çok ağrılı olduğu için hastada beslenme gücünü oluşturmuştur. Ayrıca, hastaların yarısından çoğunda görülen konjunktiva tutulumu da eklenmiştir.

Literatür incelendiğinde PNP'da görülen cilt lezyonlarının morfolojilerinin çok çeşitli olduğu ve aynı hastada farklı zamanlarda farklı lezyonların olabildiği görülmüştür.<sup>3</sup> Olgumuzda da eritemli zeminde gelişen papüller ve veziküller sırasıyla yüz, gövde, üst ekstremiteler ve genital bölgeye doğru yayılarak çok ağrılı, hemorajik ülserler meydana getirmiştir.

PNP olgularının büyük çoğunluğu non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve Castleman hastalığı

ile ilişkilidir.<sup>2-4</sup> Bu olguda PNP, non-Hodgkin lenfoma zemininde gelişmiştir. Fakat belirgin bir neoplazm olmadan da PNP olguları bildirilmiştir.<sup>5</sup>

PNP'un tedavisinde otoimmün gelişen hastalığın tedavisinin yanında altta yatan neoplazmın da tedavisi gereklidir. Eğer benign ve rezeke edilebilecek bir tümör söz konusu ise, cerrahi ile rezeksiyon klinik semptomlarda düzelme sağlayabilir ve otoantikörlerin titresini azaltabilir.<sup>3,6</sup> Malign neoplazmlar söz konusu olduğunda ise altta yatan hastalığın tedavisi ile PNP'un düzelmesi arasında çoğu zaman bir bağlantı yoktur ve PNP tedaviye karşı son derece dirençli olabilir.<sup>6</sup> PNP'un tedavisinde yüksek doz kortikosteroidler tek başına veya azotiopurin, siklosporin, metotreksat, siklofosfamid gibi immünsupresif ilaçlar ile kombine olarak verilebilir. Eklenebilecek diğer bir tedavi seçeneği ise plazmaferezdir.<sup>3,4,7</sup> Yine de bu ilaçların yüksek doz ile tedavilerine rağmen hastaların yaklaşık olarak üçte ikisi solunum yetmezliği ile sonuçlanan akciğer tutulumu dahil sepsis, pnömoni gibi komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedirler. Uzun dönem yaşayan olgular da az sayıda olmakla beraber bildirilmiştir.<sup>8</sup> Olgumuzda tanı konulmasını takiben derhal kortikosteroid tedavisi başlanılmasına rağmen hastanın mukozal ve cilt lezyonları artmıştır ve genel durumu hızla bozulmuştur. Tedavinin başlamasından dört gün sonra hasta solunum yetmezliğine bağlı olarak kaybedilmiştir.

Son çalışmalar göstermiştir ki bu hastalığın paraneoplastik otoimmün multiorgan sendromu olarak adlandırılması daha doğrudur. Çünkü, oluşan otoantikörler sadece cilde karşı değil, vücuttaki birçok organın antijenlerine karşı oluşur. Birçok paraneoplastik fenomende olduğu gibi aktivitenin nedeni altta yatan hastalıktır ve bu tedavi edilmediği sürece genellikle öldürücü olan neoplazmdan ziyade PNP'dur.<sup>4,7</sup>

Baş boyun neoplazmı olan hastalarda ciltte ve özellikle de oral mukozada oluşan ağrılı lezyonlarda bu nadir de olsa görülen ölümcül fenomen akılda tutulmalı; tanının konulmasında ve takiben immüno-supressif tedavinin başlanılmasında hızlı olunmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-35.
2. Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1992;128:1091-5.
3. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:29-33.
4. Wade MS, Black MM. Paraneoplastic pemphigus: a brief update. *Australas J Dermatol* 2005;46:1-8.
5. Otezan LB, Fabre VC, Caughtman SW, Swerlick RA, Korman NJ, Callen JP. Paraneoplastic pemphigus in the absence of a known neoplasm. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:312-5.
6. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Paraneoplastic pemphigus. *Int J Dermatol* 2001;40:367-72.
7. Sklavounou A, Laskaris G. Paraneoplastic pemphigus: a review. *Oral Oncol* 1998;34:437-40.
8. Camisa C, Helm TN, Liu YC, Valenzuela R, Allen C, Bona S, et al. Paraneoplastic pemphigus: a report of three cases including one long-term survivor. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:547-53.