

Gastrointestinal Sistem Malignitelerinde Deri Belirtileri

Z. Özlem TUĞLU¹, Adnan GÖRGÜLÜ²

ÖZET

Deri ve gastrointestinal sistem birbirleriyle ilişkili sistemlerdir. Her ikisi de epitelle kaplı ve dış ortama açıktır. Bu iki sistemi mukokutanöz bağlantılar birleştirmektedir. Gastrointestinal sistemi primer olarak etkileyen hastalıklarda sıklıkla deri belirtileri görülmektedir. Bu belirtiler altta yatan primer hastalığın tanısı için ipucu olabilir. Bu makalede gastrointestinal malignitelerle birlikte görülen deri belirtilerini gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal sistem maligniteleri, Deri belirtileri.

SUMMARY

CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF GASTROINTESTINAL TRACT MALIGNANCY

The skin and gastrointestinal tract are closely related systems. Both are covered or lined epithelium and both communicate with the external environment; at the mucocutaneous junctions the two systems merge. Disorders that primarily affect the gastrointestinal tract frequently show cutaneous manifestations. On occasion, the cutaneous findings provide clues the diagnosis of the underlying gastrointestinal tract disease. In this article, we review the cutaneous findings associated with gastrointestinal tract malignancy.

Key Words: Gastrointestinal tract malignancy, Cutaneous manifestations.

Gastrointestinal bir malignitesi olan hastalarda ortaya çıkan deri belirtileri, paraneoplastik bir fenomen olarak veya tümörün direkt ya da metastatik yayılımı sonucunda görülebilir. Bu bulgular gastrointestinal malignite tanısı konmadan önce, malignite ile birlikte veya malignite tanısı konduktan sonra ortaya çıkabilir (1). Deri belirtileri, gastrointestinal maligniteler için nispeten spesifiktir ve tanıya yardımcıdır (Tablo-1) (2). Diğer paraneoplastik belirtiler olan eritema giratum repens, hipertrikozis lanuginoza ve dermatomiyozitis, gastrointestinal maligniteler için spesifik olmadığından bu makale de tartışılmayacaktır.

1- AKANTOZİS NİGRİKANS

Akantozis nigrikans, nedeni bilinmeyen nadir görülen bir hastalıktır. Fleksural deri alanlarında

simetrik yerleşimli, deri sulkuslarını belirginleştiren kadifemsi papillamatoz yüzey gösteren, hiperkromik ve hiperkeratozik plaklarla karakterizedir. Herediter ve ilaçlara bağlı şekilleri olduğu gibi, obesite, endokrinopatiler ve internal malignitelerle birlikte görülebilir. Malign akantozis nigrikans, genellikle gastrointestinal sistem adenokarsinomları ile birlikte görülür. Altta yatan neoplazinin aktivitesini yansıttığı, remisyonlarda sıklıkla düzeldiği, residivlerde ise şiddetlendiği görülmektedir. Tedaviye verdiği yanıt ve nüksler yönünden neoplaziye paralellik gösterebilmesi nedeniyle akantozis nigrikans, malignitenin takip kriteri olma özelliğini kazanabilmektedir (3).

2- LESER-TRÉLAT SENDROMU

Internal malignitelerle birlikte aniden ortaya çıkan ve sayıları hızla artan seboreik keratozlar

¹ Araş. Gör. Dr., T.Ü. Tıp Fak. Dermatoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

² Prof. Dr., T.Ü. Tıp Fak. Dermatoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

TABLO I. Gastrointestinal malignitelerle birlikte sık görülen paraneoplastik belirtiler ile malignitenin sık görüldüğü bölgeler

NİSPETEN SPESİFİK OLAN PARANEOPLASTİK BELİRTİLER	PRİMER TÜMÖRÜN EN SIK GÖRÜLDÜĞÜ YERLER
Malign akantozis nigrikans	mide-kolon
Leser-Trélat sendromu	mide-kolon
Bazex sendromu	özefagus
Tylosis	özefagus
Perianal ektramammer Paget hastalığı	rektum
Karsinoid sendrom	ileum-apendiks
Plummer-Vinson sendromu	özefagus
Glukagonoma sendromu	genellikle pankreas ve diğer gastrointestinal maligniteler

Leser-Trélat sendromu olarak adlandırılır. Bazı otörler bunun akantozis nigrikansının bir varyantı olduğuna inanmaktadır. Akantozis nigrikans gibi sıklıkla (yaklaşık %50 oranında) gastrointestinal sistemin adenokarsinomları ile birlikte. Bu durum primer tümörün cerrahi tedavisi ile geriler (4).

3- AKROKERATOZİS PARANEOPLASTİKA (BAZEX SENDROMU)

Bu sendrom Bazex ve arkadaşları tarafından 1965'de tanımlanmıştır. Gastrointestinal ve respiratuar sistem malignitelerinin deri belirtilerindedir. 1965-1983 yılları arasında bildirilen olgu sayısı 50'dir. Bunlar çoğunlukla erkektir. Akrokeratozis paraneoplastika, Bazex ve Griffith tarafından üç evreye ayrılmış ve bu evreleme diğer araştırmacılar tarafından da kabul edilmiştir.

Evre 1: Erupsiyon başlangıçta simetrik, eritematöz, psoriasiform bir lezyon olarak el ve ayak parmaklarında, özellikle periungual alanlarda mor-menekşe renkli skuamlı lezyonlar şeklinde kulak kenarlarında ve burun kemerinde görülür. Tırnak distrofisi, horizontal ve vertikal sırtlanmalar, kütikula kaybı, sarı renk değişimi, kalınlaşma, onikoliz, subungual keratoz görülebilir.

Evre 2: Lezyonlar violase bir keratoderma ile beraber el ve ayağa, tüm kulağa, yanaklara, burun kemerine yayılır. Keratoderma genellikle ellerin dorsal yüzünden başlar ve tenar, hipotenar kısımlara doğru ilerler.

Evre 3: Neoplazi 2. evrede de teşhis ve tedavi edilmezse bu evre gelişir. Eritematöz, violase sınırları iyi olmayan plaklar ve bunlara yapışık olmayan skuamlar ortaya çıkar. Ellerin, ayakların, kulakların üzerinde hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, vezikül ve bül oluşumu görülebilir.

Bu lezyonlar, bazen maligniteden aylarca önce görülebilir. Primer malignite farinks, larinks, dil, akciğer, özefagus, mide veya timusdadır ve skuamöz

differentiasyon gösterir. Bu lezyonlar primer malignitenin tedavisi sonucunda düzelir veya rezolüsyona uğrar, fakat nüksedebilir. Ayrıca tedavisinde etretinat, topikal vitamin D₂, salisilik asit ve kortikosteroid kullanılabilir (5).

4- TYLOSİS (HOWELL-EVANS SENDROMU)

Howell-Evans, Shine ve Alison üç ailede özefagus karsinomu ile birlikte diffüz palmoplantar hiperkeratozun görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu sendromun otozomal dominant olarak geçtiğine inanılmaktadır. Ayrıca tylosisli ailelerde özefagus karsinomu insidansının arttığı bildirilmiştir. Paraneoplastik tylosis, ileri yaşta başlaması, sınırlarının belirsiz ve kalınlığının düzensiz oluşu ile benign tylosisten ayırt edilebilir. Ayrıca paraneoplastik tylosiste oral lökoplaki siktir (2).

5- PERİANAL EKTRAMAMMER PAGET HASTALIĞI

Ektramammer Paget hastalığı, iyi sınırlı eritematöz, skuamlı plaklarla seyreder. Kaşıntı sıklıkla görülür. Bazen ağrılı olabilir. Histolojik olarak Pagetoid hücreler epidermide görülür. Perianal bölgedeki Paget hastalığı, rektal adenokarsinomla birlikte. Bu hastalığa tanı koyulduğunda sigmoidoskopi yapılmalıdır (6).

6- KARSİNOİD SENDROM

Bu sendrom, intestinal submukoza ve respiratuar sistemde normalde bulunan amin prekürsör ve dekarboksilasyon hücrelerinin tümörü sonucu ortaya çıkar. Serotonin, kallikrein, bradikinin ve diğer hücre ürünlerine verilen cevap, karsinoid sendromun deri belirtilerine neden olur. Ayrıca flushing, wheezing, diare, karın ağrısı, kilo kaybı ve kalbin sağ tarafındaki kapakların fibrozuna bağlı olarak ventriküler yetmezlik görülür. Gastrointestinal karsinoid tümör % 80-95 oranında

apendiks ve terminal ileumda, daha az sıklıkla mide, pankreas, ince barsak, rektumda görülür. Buradaki karsinoid tümörlerden salınan ürünler portal dolaşıma katılır ve karaciğerde yıkıma uğrar. Bu nedenle gastrointestinal karsinoid tümörlerin ürünlerinin sistemik dolaşıma katılabileceği bir yere metastaz yapmadıkça karsinoid sendroma neden olmaz. Bronşial ve tiroid karsinoid tümörleri ile over teratomlarından oluşan karsinoid tümörler metastaz yapmaksızın karsinoid sendroma yol açarlar. Çünkü bu tümörlerin ürünleri dolaşıma direkt olarak geçer (7).

En sık göze çarpan deri bulgusu flushingdir. Karakteristik olarak akut epizodlar şeklindedir. Bu sıradaki renk değişikliği pembe-turuncudan, açık kırmızı-mor renge kadar değişebilir. Öncelikle yüz tutulur. Sonra ense, omuz, göğüs ve kollara yayılır. Şiddetli flushing, periorbital ödem, taşikardi, abdominal ağrı, diare ve/veya wheezing ile birlikte olur. Livid eritem ve poikilodermaya dönüşebilir (7, 8).

Karsinoid sendromun diğer deri belirtileri glossitis ve pellegra benzeri lezyonlardır. Bu lezyonlar bacaklarda, kollarda ve gövdenin üst bölümünde güneşe açık olan bölgelerde kuru skuamlı gri-siyah pigmentasyon gösteren hiperkeratozik lezyonlardır. Bu lezyonlar tümör tarafından triptofanın serotonine dönüştürülmesine, bunun da niasin eksikliğine yolaçması nedeniyle ortaya çıkar. Uzun süreli ödemden sonra sklerodermoid değişiklikler görülür (2).

Gastrointestinal sistemdeki primer tümör ve mümkünse metastazlar rezeke edilmelidir. Deri belirtileri için kortikosteroidler, fenotiazinler, propranolol, metiserjit, somatostatin analogları veya niasin verilebilir. Tümör yavaş bir gelişme gösterir. Sürviv metastaz görülen hastalarda 10-20 yıl kadardır (9).

7- PLUMMER-VINSON SENDROMU

Plummer - Vinson sendromu, postkrikoidal ağ, koilonişi, anguler stomatit ve ağrılı dilin görüldüğü demir eksikliği tablosudur. Bu sendromla birlikte %5-10 oranında özefagus karsinomu görülür. Bu nedenle deri belirtileri önem taşımaktadır (10).

8- GLUKAGONOMA SENDROMU

Glukagonoma, pankreasın alfa hücrelerinin tümörüdür. Nekrotik migratuar eritem, karakteristik belirtisidir. Bunun artmış glukagon üretimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu tipik belirti glukagonoma gastrointestinal sisteminin herhangi bir yerinde olsa görülür. Ayrıca tümör vazoaktif

intestinal peptid ve gastrik inhibitör peptid salabilir. Bu durum jejunumdaki adenokarsinomlarda daha sık görülür (10).

Hastalar genellikle kadın olup yaşları 45-65'dir. Lezyonlar perine, karnın alt kısmı, kasıklar ve kalçalarda yerleşir ve başlangıçta eritemli bir makül şeklindedir. Daha sonra vezikül ve büller, erozyonlar, kurutlar ve süperfisyel deri nekrozu gelişir. Kaşıntı ve yanma görülebilir. Ağrılı glossit, perianal ve genital lezyonlar pek çok hastada vardır. Ayrıca glukoz intoleransı, anemi, kilo kaybı, diyare, venöz tromboz ve depresyon görülebilir (11).

Lezyonların kenarlarından erken dönemde alınan biyopsilerden yapılan incelemelerde stratum spinosumun üst tabakasında nekroz, daha alt tabakalarında vezikül oluşumu ve nötrofil infiltrasyonu olduğu görülmüştür (12).

Tanı, serum glukagon düzeyinin, arjinin provakasyonu ile yükselmesi sonucunda konur. Bilgisayarlı tomografi, anjiyografi, cerrahi eksplorasyon tümörün demonstrasyonu için gereklidir. Cerrahi rezeksiyon erken devrede tedavi edicidir. Fakat bu devrede tümör genellikle metastaz yapmıştır (13).

Streptozotosin ile kemoterapi yararlıdır. Nekrotik migratuar eritem, tedaviye zor cevap verir. Diyetle aminoasit ve çinko desteği yapılmalıdır (10).

GİS MALİGNİTELERİNİN DERİ METASTAZLARI

GİS maligniteleri, en sık karın derisine, daha az sıklıkla da skalp ve diğer deri alanlarına metastaz yapabilirler. En sık metastaz yapan tümörler kolonun adenokarsinomlarıdır. İkinci sırada gastrik karsinomalar yer alır. Lezyonlar genellikle intrakutan ve subkutan, düzgün sınırlı, ağrısız, deri renginde veya koyu renkli inflamasyon göstermeyen nodüllerdir. Primer tümörden önce ortaya çıkabilirler (2).

Umbilikal metastaz veya Sister Mary Joseph nodülü özel bir durumdur. Sıklıkla düzgün, ağrısız plak veya nodüldür. Kırmızı veya mor vasküler görünümlüdür. Hastaların büyük kısmı inoperablardır ve nodülün ortaya çıkıştan sonra 10 ay içinde exitus görülür (14).

GİS MALİGNİTELERİ İLE DERİ ARASINDAKİ DİĞER DURUMLAR

Vitiligonun gastrik adenokarsinom ile birlikte görülmesi dikkat çekicidir. Bu durum atrofik gastritli vitiligolu hastalardaki antiparietal hücre

antikorlarına bağlanmaktadır. Atrofik gastritte ise gastrik adenokarsinom riski artmıştır. Rosato ve ark. diffüz hiperpigmentasyon, ekfoliyatif dermatit, ürtiker ve büllöz erupsiyonun birlikte olduğu

dermatitis herpetiformis ve pemfigusun, kolonun adenokarsinomu ile beraberliğini göstermişlerdir (2).

KAYNAKLAR

1. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 22:19-26, 1990.
2. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. *J Am Acad Dermatol* 26:153-66, 1992.
3. Avcı O, Özkan Ş, Güneş AT. Acanthosis nigricans'lar. In: Taşpınar A, eds. X. A. Lutfü Tat Simpozyumu. Ankara, 1992 pp271-277.
4. Heng MCY, Soo-Hoo K, Levine SL et al. Linear seborheic keratoses associated with underlying malignancy. *J Am Acad Dermatol* 18:1316-1321, 1988.
5. Mayısöğlu H, Gülcan P, Uygun N, Tamer A, Atmanođlu N. Bazex sendromu. *Deri Hast Frengi Arş* 28:155-160, 1994.
6. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrews' Diseases of the Skin. Epidermal nevi, neoplasms, and cysts. Arnold HL, Odom RB, James WD. ed. 8th edit. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990, 745-807.
7. Wilkin JK. Skin changes in the flushing disorders and the carcinoid syndrome. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM eds. *Dermatology in General Medicine*. 4th edit. New York, McGraw-Hill Inc. 1993 pp 2131-2136.
8. Kürkçuođlu N. İnternal malignansilerde deri belirtileri. XI. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Samsun, 1986, 65-86.
9. Altman AR, Tschen JA, Rice L. Treatment of malignant carcinoid syndrome with a long-acting somatostatin analogue. *Arch Dermatol* 125:394-396, 1989.
10. Marks JM. The skin and disorders of the alimentary tract. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM eds. *Dermatology in General Medicine*. 4th edit. New York, McGraw-Hill Inc. , 1993 pp 2045-2057.
11. Roberts SOB, Weismann K. The skin in systemic disease. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. eds. *Textbook of Dermatology*. 4th edit. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1986 pp 2343-2374.
12. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Systemic diseases with cutaneous manifestations. Lever WF, Schaumburg-Lever G. eds. *Histopathology of the Skin*. 6th edit. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1983, 210-217.
13. Hashizume T, Kiryu H, Noda K, et al. Glucagonoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988.
14. Steck WD. Diseases of the umbilicus. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. *Dermatology*. 3rd edit. Philadelphia, WB Saunders Company 1992 pp 2226-2236.