

MİDE ADENOKARSİNOMLU BİR HASTADA AKANTOZİS NİGRİKANS *

Özlem AKÇA, Ebru DAVRAN, Bilgi BACA, Asuman ÇOLAK, Sabri ERGÜNEY, Olcay ALVER

Background and Design.- Acanthosis nigricans is classified into benign and malignant forms on the basis of clinical associations. Most importantly, it often precedes the diagnosis of a new or recurrent tumor. Malignant acanthosis nigricans (MAN) is most commonly associated with intra-abdominal malignancies. We describe a case of MAN which was the first sign of gastric adenocarcinoma.

Akça Ö, Davran E, Baca B, Çolak A, Ergüney S, Alver O. A case of gastric adenocarcinoma with acanthosis nigricans. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 102-104.

Akantozis nigrikans (AN) vücudun daha ziyade aksilla, boyun yanları, ense, göbek, antekubital, popliteal ve inguinal bölgeler gibi katlanma yerlerinde görülen, hiperpigmente, kadifemsi cilt kalınlaşmaları ile karakterize simetrik erüpsiyonlardır.

Resim 1. Hastanın aksillasındaki tipik AN görünümü



OLGU

Önceden bilinen bir hastalığı olmayan 33 yaşında bir bayan, hamileliğinin dördüncü ayında, aksilla, inguinal bölgeler, boyun, ense ve gözkapaklarında daha belirgin olmak üzere tüm vücutta kaşıntı ve pigmentasyon artışı ile başvurdu (Resim 1). Palmoplantar ve mukozal tutulum yoktu. Dermatoloji polikliniğinde alınan punch biopsi sonucunun AN ile uyumlu gelmesi üzerine malignite açısından incelen-

meye alındı. Bu arada abortus geçiren hastanın üst gastrointestinal endoskopisinde, mide korpus ve proksimal antrumunu tutan dev ülsero-vejetan tümör saptandı. Endoskopik biopsi, tümörün müsinöz adenokarsinom olduğunu ortaya çıkardı. Batın BT’de mide duvarında diffüz kalınlaşma dışında patolojik görüntü saptanmadı. Toraks BT’de sol akciğer üst lob lingular segmentte ve sağ akciğer alt lob superior segmentte birer cm’lik metastatik olabilecek nodül gözlemlendi. Laboratuvar tetkiklerinde CA19-9 yüksekliği (574U/ml-n<37) dışında patolojik bulgu yoktu.

Laparotomide mide korpusunu tutan, serozayı aşmış, arkada pankreas kuyruğuna yapışık (infiltrate?) tümör saptandı. En bloc total gastrektomi, splenektomi ve distal pankreatektomi yapıldı. Gastrointestinal devamlılık Roux-en-Y gastrojejunostomiyle sağlandı. Disseksiyon sırasında oluşan ve saptanan retropankreatik şilöz kaçak sütürle tamir edildi.

Histopatolojik incelemede tümörün Grade 3 adenokarsinom (%20 taşlı yüzük komponentli); pankreas’ın infiltrate (pT4), ayıklanan 24 lenf bezinin 16’sının tutulu olduğu (pN3) saptandı.

Postoperatif 14. günde ateş yükselmesi üzerine çekilen kontrastlı BT’de herhangi bir gastrointestinal kaçak bulunmamakla birlikte, peripancreatik koleksiyon saptandı ve 20 ml pürülan materyel perkütan aspiri edildi. Kültürde

***Anahtar Kelimeler:** Akantozis nigrikans, mide adenokarsinomu, paraneoplastik sendrom; **Key Words:** Acanthosis nigricans, gastric adenocarcinoma, paraneoplastic syndrome; **Alındığı Tarih:** 6 Aralık 2004; Dr. Özlem Akça, Dr. Ebru Davran, Uz. Dr. Bilgi Baca, Prof. Dr. Sabri Ergüney, Prof. Dr. Olcay Alver: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul; Dr. Asuman Çolak: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Dr. Özlem Akça, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 34098, Cerrahpaşa, İstanbul.

<http://www.cfm.istanbul.edu.tr/dergi/online/2005v36/s2/052o2.pdf>

candida albicans üremesi üzerine, başlanmış

olan antibiyoterapiye antimikotik eklendi. 10

gün sonra yapılan radyolojik kontrolde koleksiyon saptanmayan ve tedavi sonrası afebril kalan hasta, implantabl venöz port uygulanarak, adjuvan tedavi görmek üzere Medikal Onkoloji polikliniğine sevk edildi.

TARTIŞMA

Akantozis nigrikans (AN), klinik olarak ilk kez Politzer ve Janovsky tarafından tanımlanmıştır. Vücudun katlantı yerlerinde hiperpigmente cilt kalınlaşmaları ile tanınır. Histopatolojide hafif, düzensiz akantozis ile birlikte hiperkeratoz, dermal-epidermal bileşkede papillomatoz ve orta derecede melanosit artışı görülür. Tipik görünüm, tanı için biopsi yapılmasına gerek bırakmaz.²

Benign ve malign iki formu vardır. Benign formu, bazı endokrin bozukluklar, obezite, bazı genetik sendromlar ve ilaç kullanımı (nikotinik asit, östrojen, kortikosteroid) ile birlikte görülebilmektedir.¹ Bu durumların hemen tamamında, sıklıkla insülin rezistansına bağlı olan, hiperinsülinemi görülür.^{2,3} Stuart'ın 1412 rastgele adolesandan oluşan bir popülasyonda yaptığı araştırmada AN prevalansı azımsanmayacak derecede (%7) yüksek bulunmuştur.²

Malign Akantozis Nigrikans (MAN) iyi bilinen, fakat benign formdan da seyrek görülen bir paraneoplastik sendromdur. Tüm AN'ların %20'sini oluşturur.⁴ 12000 kanser hastasından oluşan bir seride 2 olguda AN görüldüğü bildirilmiştir.¹ Ülkemizde, şüphesiz bildirilmemiş olgular bulunmakla birlikte, olgumuz, bildirilmiş üçüncü MAN olgusudur.⁵ En sık, başta mide adenokanserleri olmak (MAN'ların %45-69'u) üzere, abdominal neoplazmalarla birlikte (MAN'ların %70-92'si) görülür.^{1,4,6,7} Nadiren birlikte görülebildiği diğer (ekstraabdominal) maligniteler, akciğer, tiroid, meme, larenks ve testis kanserleri, lenfomalar, mycosis fungoides, melanom ve sarkomlardır.^{7,8} MAN, benign forma göre daha ani ortaya çıkar, daha süratli ilerler ve geniş alan ve/veya mukoza tutulumu daha siktir.⁶ Maligniteyi yıllar öncesinde haber verebildiği gibi malignite ile eşzamanlı olarak veya sonra da ortaya çıkabilir. Olgumuzda AN tümörle eşzamanlı ve ani ortaya çıkmış gö-

zükmetedir. MAN, Leser-Trélat bulgusu (internal maligniteli hastada seboreik keratoz sayı ve boyutlarında artış) ve tripe palms (avuç ve ayak tabanlarında kalınlaşma), florid cilt papillomatozisi, tilozis gibi başka paraneoplastik dermatozlarla da birlikte görülebilir. Birden fazla paraneoplastik dermatozun birlikteliği, malignite şüphesini daha da güçlendirir.^{1,4,9}

AN ile malignite ilişkisinin mekanizması henüz tam aydınlatılamamıştır. Benign formda olduğu gibi insülin rezistansı söz konusu olabilirse de, MAN'da hiperinsülinizm görülmeyebilir.³ Tümör ürünü bir madde, insülin-like growth factor (IGF) veya ciltteki reseptörlerini aktive ediyor veya yine hücre reseptörü seviyesinde keratinosit ve dermal fibroblastları stimüle ediyor olabilir.^{1,7,8} TGF- α (Transforming growth factor) burada indükleyici rol oynuyor olabilir. Cilt lezyonlarında gösterilmiş olmamakla beraber, mide tümör hücrelerinde TGF- α ve EGF (Epidermal growth factor) varlığı, ayrıca cilt lezyonlarında EGF reseptör ekspresyonu gösterilmiştir.^{3,4} Nitekim, mide tümörünün rezeksiyonu sonrasında AN'daki düzelmenin, serum TGF- α düzeyindeki düşüşe paralel olduğu da saptanmıştır.¹⁰ Ayrıca tümör hücrelerinden çıkan litik faktörlerin cildin ekstraselüler matriks'ini zayıflatarak, AN gelişimini indükleyebileceği de öne sürülmüştür.⁸

MAN'ın tedavisi, alta yatan malignitenin tedavisine dayanır. Genellikle cilt lezyonları, tedavinin başarısıyla orantılı olarak geriler veya aksine rekürrens durumunda ilerler.^{1,4,6,8,9} Bu durum, MAN'ın patogenezi teorilerini destekler.⁷ Olgumuzda da, mide kanserinin cerrahi tedavisi sonrasında AN belirgin olarak gerilemiştir.

AN ile birlikte olan maligniteler genellikle çok agresif ve süratle fatal olma eğilimi taşırlar. Tanı sonrası ortalama sağkalımın iki yıl kadar olduğu söylenir.¹

Persiste eden MAN olgularında semptomatik olarak topikal retinoik asit, keratolitik ajanlar, steroidler ve oral isotretinoin, siproheptadin kullanılır.^{6,8}

Sonuç olarak; paraneoplastik dermatozlar ve bu arada AN, tüm hekimler tarafından ta-

nınmalı; tümör semptomu bulunmasa bile, hastalar -öncelikle gastrointestinal olmak üzere- malignite açısından ısrarla araştırılmalıdır. Olgumuzda da görüldüğü gibi, AN kanserle eş zamanlı olarak ortaya çıktığında, tümör genellikle ileri evrededir. Ancak AN tümörden yıllar önce de ortaya çıkabildiğinden, bu hastaların malignite açısından periyodik takipleri, erken tanımları için önemli bir şans olabilir.

ÖZET

Pseudallescheria Malign ve benign olmak üzere iki klinik formu vardır. Paraneoplastik bir hastalık olan malign akantozis nigrikans (MAN) daha önce belirlenmemiş bir malignitenin ilk bulgusu olabilir. MAN daha çok intra-abdominal malignitelerle ilişkili olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, mide adenokanseri tanısına öncülük etmiş bir MAN olgusu sunulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mekhail TM, Markmann M. Acanthosis nigricans with endometrial carcinoma: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 332-34.
2. Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989; 87: 269-72.
3. Anderson SHC, Hudson-Peacock M, Muller F. Malignant acanthosis nigricans: Potential role of chemotherapy. *Br J Dermatol* 1999; 144: 714-16.
4. Yeh JSM, Munn SE, Plunkett TA, et al. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: A case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 357-62.
5. Aydemir E, Aydemir İ, Oğuz O ve ark. Mide kanseriyle birlikte olan bir malign acanthosis nigricans olgusu. *Türkderm Deri Hast ve Frengi Arşivi*, 1996, 30: 103-4.
6. Smeena S, William J, Lynn S. Cutaneous manifestations of cancer. *Current Opinion in Oncol* 1999; 11: 139-50.
7. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. *Dermatol Clin* 2002; 20: 523-32.
8. Longshore SJ, Taylor JS, Kennedy A, Nurko S. Malignant acanthosis nigricans and endometroid adenocarcinoma of the parametrium: the search for malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 541-43.
9. Pentenero M, Carrozzo M, Pagano M, Gandolfo S. Oral acanthosis nigricans, tripe palms and sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol* 2004; 43: 530-2.
10. Koyama S, Ikeda K, Sato M, et al. Transforming growth factor alpha-producing gastric carcinoma with acanthosis nigricans: An endocrine effect of TGF alpha in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. *J Gastroentero* 1997; 32: 71-77.