

B Hücreli Hodgkin-Dışı Lenfoma Seyrinde Ortaya Çıkan Paraneoplastik Pemfigus

Paraneoplastic Pemphigus in a Patient with B Cell Non-Hodgkin Lymphoma

Kurtuluş Didem Yazganoğlu, Sevil Bavbek*
Nesimi Büyükbabani**, Can Baykal

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji, *Onkoloji Enstitüsü ve **Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Paraneoplastik pemfigus (PNP), başlıca Hodgkin-dışı lenfomalar olmak üzere lenfoproliferatif hastalıkların ve çeşitli malinilerin eşlik edebildiği, klinik olarak şiddetli mukozal tutulum, polimorf deri lezyonları ve sık solunum sorunlarıyla ortaya çıkan nadir bir pemfigus tipidir. Diğer pemfigus tiplerinden farklı olarak kendine özgü histopatolojik ve immünfloresan bulguları olup, kötü prognozludur. Bu yazıda B hücreli Hodgkin dışı lenfoma tanısı konduktan iki yıl sonra PNP tablosu gelişen bir olgu sunulmaktadır. (*Turkderm 2007; 41: 25-7*)

Anahtar Kelimeler: Paraneoplastik pemfigus, pemfigus, lenfoma

Summary

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. The disease presents with severe mucosal involvement, polymorphous skin eruption and respiratory problems. It has its own histopathologic features and immunofluorescence findings unlike the other types and has a poor prognosis. In this report, we describe a patient who developed PNP in two years after the diagnosis of B cell non-Hodgkin lymphoma. (*Turkderm 2007; 41: 25-7*)

Key Words: Paraneoplastic pemphigus, pemphigus, lymphoma

Paraneoplastik pemfigus (PNP) başlıca pemfigus vulgarise (PV) benzer klinik özellikler göstermekle birlikte, kendine özgü klinik, histopatolojik, immünfloresan ve immünpresipitasyon bulguları da olan, şiddetli seyirli, nadir görülen bir pemfigus tipidir. İlk olarak 1990 yılında Anhalt ve ark. tarafından tanımlanan bu hastalıkla ilgili 2001 yılına kadar bildirilen olgu sayısı yaklaşık 100 kadardır^{1,2}. Başlıca Hodgkin-dışı lenfomalar olmak üzere lenfoproliferatif hastalıklara, daha nadir olarak da Castleman hastalığı, timoma, sarkomlar, Waldenström makroglobulinemisi, malin melanom ve başka solid neoplazilere eşlik edebilir³. Çoğunlukla ileri yaşlarda görülmekle birlikte, özellikle Castleman hastalığı olan çocuklarda da bildirilmiştir⁴. Pemfigusun paraneoplastik tipi, hastalığın diğer tiplerine göre oldukça kötü prognozludur. B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma tanısı konduktan iki yıl sonra PNP tablosu ortaya çıkan bir olgu bildirmekteyiz.

Olgu

İkibin yılında, halsizlik, vücut ağrıları ve gece terlemesi yakınmaları ortaya çıkan 69 yaşındaki kadın hastaya tetkikler yapılmış, generalize lenfadenopati, splenomegali ve pleval efüzyon saptanması üzerine aksiller lenf bezi biyopsisi ile İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde foliküler B hücreli lenfoma tanısı konmuştu. Evre IV olarak değerlendirilerek CHOP (siklofosamid, epirubisin, vinkristin, prednizolon) tedavisi başlanan hasta ilk kürde ağır herpes zoster infeksiyonu, 3. kürde ise atipik pnömoni geçirmişti. Kısmi cevap elde edilen hastada lenf bezlerinde gerilemeye rağmen pleval efüzyonda cevap olmaması üzerine pleval biyopsisi yapılmış ve lenfoma tanısı onaylanmıştı. İki ay sonra masif asit, dev splenomegali ve bacaklarda ödem oluşması üzerine yapılan asit ponksiyonunda lenfoma progresyonu teyid edilmiş ve rituk-

Yazışma Adresi: K. Didem Yazganoğlu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye
Tel.: 0212 322 41 08 - 0212 635 29 39 Fax: 0212 635 31 07 Gsm: 0532 204 00 18 E-mail: karadidem@yahoo.com

Alındığı tarih: 18.04.2005 **Kabul tarihi:** 18.07.2005



simab 375 mg/m² haftada bir olmak üzere 4 doz planlanarak başlanmıştır. Dördüncü hafta sonunda çok iyi klinik cevap elde edilen hastaya ikinci kür ilaç yurt dışından getirilemediği için uygulanamamış ve hasta takibe alınmıştır.

İkibin iki yılında hasta genel durumda bozulma, gövde ve ağızda yaralar, kızarıklık ve su toplaması şeklinde deri lezyonları ve nötropeni ile başvurmuştur. Yaralar ve dil ucundan Staphylococcus aureus üreyen hastaya önce ampisilin-sulbaktam, fayda görmemesi üzerine vankomisin ve klindamisin uygulanmıştır. Tedavi sırasında uygulanan "granülosit-colony stimulating factor" ile lökopeni düzelmemiştir.

Zaman içinde deri lezyonları giderek şiddetlenen hasta İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalında konsülte edildi. Muayenesinde gövde ön ve arka yüz, bilateral alt ve üst ekstremitelerde yer yer morumsu renkli, birleşmeye eğilimli, eritemli plaklar, yer yer difüz eritem (Resim 1), değişik büyüklüklerde yaygın büller, bazıları erode, bazıları krutlu lezyonlar (Resim 2), palmoplantar bölgede eritemli maküller ve paronişyal bölgede açılmış büller dikkati çekmekteydi. Dudaklarda erode krutlu lezyonlar, ağız mukozası ve dil ucunda eritemli erode lezyonlar vardı. Oftalmolojik muayene normal bulundu. Sırt bölgesindeki eritemli plaklardan alınan "punch" biyopsinin histopatolojik incelemesinde epidermiste hafif hipergranüloz ve akantoz, daha çok bazalde lokalize diskeratotik hücreler, yaygın bazal hücre dejenerasyonu, seyrek intraepi-

dermik lenfosit göçü, papiller dermiste yoğun melanofaj birikimi ve likenoid tarzda hafif bir mononükleer iltihabi infiltrasyon saptandı. Bu bulgular interfaz dermatiti ile uyumlu bulundu (Resim 3).

Hastanın gövde ön yüzünde bül çevresindeki normal derisinden yapılan "punch" biyopsinin direkt immünfloresan (DİF) incelemesinde IgG ile epidermiste intersellüler, C3 ile bazal membranda lineer birikim saptandı. Maymun özofagusu ile yapılan indirekt immünfloresan (İİF) incelemede 1:50, kemirgen mesane epiteli ile yapılanda ise 1:100 titrasyonda pozitif sonuç elde edildi. ELİSA incelemesinde ise dezmozoglein 3 (Dsg-3)'e karşı pozitiflik saptanırken, Dsg-1'e karşı antikor oluşumu saptanmadı.

Hastaya klinik, histopatolojik, DİF ve İİF bulgularıyla paraneoplastik pemfigus tanısı konuldu. Lenfoma açısından tedavi almayan ve remisyonda olan hastada PNP'ye yönelik olarak 120 mg/gün metilprednizolon ile tedavi başlandı. Büllöz ve erode lezyonlarının etrafındaki eritem soldu. Bir hafta sonra tedaviye mikofenolat mofetil 2gr/gün eklendi. Üç hafta sonra deri lezyonlarında gerileme olması üzerine sistemik kortikosteroid dozu düşülmeye başlandı. İki ay içinde deri ve mukozaya lezyonları tama yakın iyileşti, ancak steroidle bağlı diyabet ve steroid miyopatisi ile hasta yatağa bağımlı hale geldi. PNP tedavisinin 3. ayı başında yüksek ateş, ense sertliği, nöbet, ve şuur kaybı ile başvuran hasta yapılan müdahalelere rağmen kaybedildi. Sepsis, herpes ensefaliti veya lenfomanın merkezi sinir sistemi tutulumu düşünülen hastada ölüm sırasında deri lezyonları tamamen düzelmisti.

Tartışma

PNP eşlik eden maligniteden daha önce, aynı anda veya daha sonra ortaya çıkabilir. Lenfoma ile ilişkili olgularda genellikle lenfoma tanısından sonra ortaya çıkmaktadır⁵. Olgumuzda önce B hücreli sistemik lenfoma tanısı konmuş, yaklaşık 2 yıl içinde de PNP tablosu belirginleşmiştir.

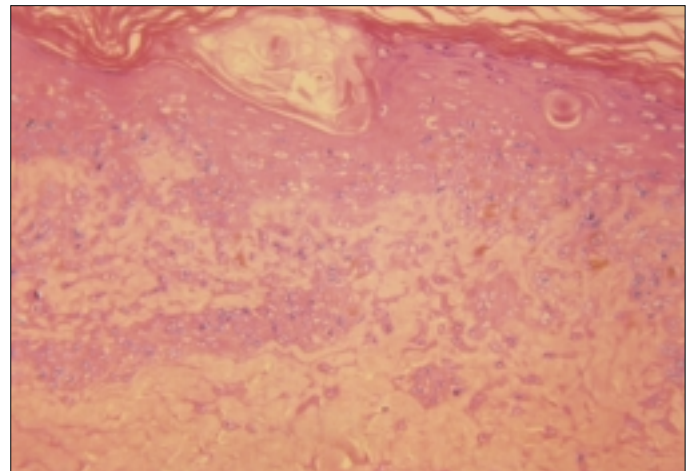
PNP'nin immünpatogenezinde PV'den farklı özellikler bulunmaktadır. PV ve pemfigus foliaceusun sorumlu antijenleri olan Dsg-3 ve Dsg-1'in yanında, plektin, desmoplakin I, büllöz pemfigoid antijeni 1, desmoplakin II, periplakin ve 170 kD'lik bilinmeyen bir antijenin hastalıkta rol oynadığı gösterilmiştir^{6,7}.



Resim 1. Gövde arka yüzde yer yer morumsu renkli birleşmeye eğilimli eritemli plaklar, yer yer difüz eritem, erode lezyonlar



Resim 2. Gövde ön yüzde ve üst ekstremitelerde bazıları erode bazıları krutlu lezyonlar



Resim 3. İnterfaz dermatiti

PNP'nin en önemli klinik özellikleri mukozal tutulumun şiddetli olması, deri lezyonlarının polimorf özellik göstermesi ve solunum sorunlarının sık olmasıdır. Literatürde tüm olgularda oral mukoza tutulumu bildirilmektedir³. Olgumuzda da bulunan şiddetli stomatit ve ağırlı oral erozyonlar dışında uvula, tonsilla, larinks, orofarinks ve nazofarinks de tutulabilir. Konjunktival tutulum psödomembranöz konjunktivit, simblefaron ve görme kaybına neden olabilir. Deri lezyonları genellikle çok yaygındır. Gövde ve ekstremitelerde tutulumu belirgindir. Bül ve erozyonlara likenoid, eritema multiforme benzeri ve vejetan lezyonlar da eşlik edebilir. Bazen eritrodermiye neden olabilir². Olgumuzda olduğu gibi yer yer morumsu renkli birleşmeye eğilimli veya difüz bir eritem, palmoplantar lezyonlar ve paronişyal tutulum da olabilir. Paronişyal lezyonlar tırnak distrofisine neden olabilir.

Hastalığın tanısı histopatolojik inceleme, DİF ve İİF incelemeler, ELİSA ve immünblot inceleme ile kesinleştirilir. Histopatolojik incelemede klasik PV özellikleri yanında diskeroz, bazal hücre dejenerasyonu ve epidermise inflamatuvar hücre göçü gibi interfaz dermatiti bulgularına da rastlanır⁸. PV'de süperfişyel dermiste görülen nötrofil ve eozinofillerden oluşan infiltrasyon ise PNP'de genellikle bulunmaz. DİF incelemede IgG ve/veya C3 ile intersellüler bölge dışında kompleman ile bazal membranda da birikim saptanabilir⁶. Benzer bir birikim kemirgen mesane epiteli ile yapılan İİF incelemede de saptanması tablonun en önemli özellikleri arasında yer alır⁹. Kemirgen mesane epiteli ile yapılan İİF'nin PNP tanısında özgünlüğü en yüksek yöntemler arasında olduğu düşünülmektedir⁶. Ancak olguların bir kısmında bu yöntem de negatif sonuç verebilir⁷. Olgumuzda maymun özofagusu ile yapılan İİF inceleme 1:50 titrasyonda, kemirgen mesane epiteli ile yapılan İİF inceleme ise 1:100 titrasyonda pozitif sonuç saptanmıştır. ELİSA ve immünblot inceleme de tanı açısından yardımcıdır. PNP'li hastaların hepsinde Dsg-3 antikorlarının saptanmasının yanında bazıları Dsg-1 antikorları da saptanmıştır¹⁰. Olgumuzda gerçekleştirilen ELİSA incelemesinde Dsg-3'e karşı pozitiflik saptanırken, Dsg-1'e karşı reaksiyon görülmemiştir.

PNP'nin kontrol altına alınabilmesi için özellikle altta yatan malinitenin tedavisi önem taşır ancak bu yeterli olmayabilir. Tablo pemfigusun diğer tiplerine göre tedaviye daha dirençlidir¹¹. Genellikle yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisi, siklosporin-A, mikofenolat mofetil, azatiyopürin, siklofosfamid gibi immünsüpresif ilaçlar, intravenöz immünglobulin ve plazmaferez gibi yöntemler ile kombine edilerek uygulanır¹. Mikofenolat mofetilin kortikosteroid, siklosporin-A ve azatiyopürinle üçlü tedaviye cevap vermeyen bir olguda başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir¹². Normal ve malin B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD-20 antijenlerine karşı monoklonal antikor olan rituksimab foliküler non-Hodgkin lenfomanın eşlik ettiği PNP tedavisinde başarıyla kullanılmıştır ancak yarar sağlamadığı olgular da bulunmaktadır^{13,14}. Olgumuz ise PNP tablosu ortaya çıkmadan yaklaşık 1 yıl kadar önce lenfoma tedavisi için kısa bir süre rituksimab kullanmıştı. Olgumuzda sistemik kortikosteroid ve mikofenolat mofetil tedavisi ile 2 ay içinde deri ve mukoza lezyonları tama yakın iyileşmiş ancak steroide bağlı komplikasyonlar genel durumunu bozmuş ve yatağa bağımlılık oluşturmuştur. Literatürde bildirilen PNP'li olguların büyük çoğunluğu ilk 1 yıl içinde tümörün komplikasyonlarına, sistemik enfeksiyonlara ve pemfigusun bronşiolitis obliterans gibi solunum sistemi komplikasyonları-

na bağlı olarak kaybedilmiştir^{5,7}. Lenfoma dışı malinitelerle birliktelik saptananların göreceli olarak daha iyi prognozlu oldukları bildirilmiştir⁵. Olgumuz da dermatolojik tablosu kontrol altına alınmasına karşın, muhtemelen (aile invazif girişimlere izin vermediği için kesinleştirilememiştir) fırsatçı bir enfeksiyona bağlı olarak kaybedilmiştir.

Sonuç olarak PNP kötü prognozlu bir tablodur. Şiddetli mukozal tutulumu olan, likenoid, eritema multiforme benzeri veya difüz eritem şeklindeki lezyonların eşlik ettiği, histopatolojik açıdan interfaz dermatiti tablosunun gözlemlendiği, DİF incelemede kompleman ile bazal membranda da birikim olan pemfiguslu hastalarda akla gelmesi gereken bir durumdur. Pemfigusun bu özel tipinin ayırd edilmesi henüz saptanmamış olan malinitelerin erken belirlenmesi ve tedavi seçiminde daha güçlü seçeneklere başvurulması açısından önem taşır.

Not: Kemirgen mesane epiteli ile indirekt immünfloresan inceleme ve ELİSA incelemeleri konusunda yardımcı olan Cerhapaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Cuyan Demirkesen ile Almanya Erlangen Üniversitesinden Dr. M. Hertl ve Dr. S.T. Uszynsky'e teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, Izumi H, Rattie H 3rd, Mutasim D, Ariss-Abdo L, ve ark. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Eng J Med* 1990; 323: 1729-35.
2. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Paraneoplastic pemphigus. *Int J Dermatol* 2001; 40: 367-72.
3. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol* 2004; 40: 553-62.
4. Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba DJ, Mascaro JM Jr, Nousari HC. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol* 2002; 147: 725-32.
5. Sklavounou A, Laskaris G. Paraneoplastic pemphigus: a review. *Oral Oncol* 1998; 34: 437-40.
6. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, Beylot-Barry M, D'Incan M, Martel P, Lauret P, Tron F. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 619-26.
7. Hashimoto T. Immunopathology of paraneoplastic pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19: 675-82.
8. Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1091-5.
9. Helou J, Allbritton J, Anhalt GJ. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 441-7.
10. Ohyama M, Amagai M, Hashimoto T, Nousari HC, Anhalt GJ, Nishikawa T. Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 593-8.
11. Ng PP, Rencic A, Nousari HC. Paraneoplastic pemphigus: a refractory autoimmune mucocutaneous disease. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 434-7.
12. Williams JV, Marks JG Jr, Billingsley EM. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 506-8.
13. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol* 2001; 66: 142-4.
14. Rossum MM, Verhaegen NT, Jonkman MF, Mackenzie MA, Koster A, Van Der Valk PG, Span LF. Follicular non-Hodgkin's lymphoma with refractory paraneoplastic pemphigus: case report with review of novel treatment modalities. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 2327-32.