



**Bengü Gerçeker Türk,
Mehdi Iskandarli,
Banu Yaman*,
Yavuz Kayaş,
İdil Ünal**

Paraneoplastik Pemfigus Paraneoplastic Pemphigus

Öz

Paraneoplastik pemfigus (PNP) mortalitesi %90 olan ve en sık lenfoproliferatif hastalıklara sekonder gelişen bir dermatozdur. Olguların çoğunda PNP'ye en sık eşlik eden lenfoproliferatif hastalık non-Hodgkin lenfoma ve kronik lenfositik lösemidir (KLL). PNP paraneoplastik otoimmün multiorgan yetmezliği sendromunun (PAMS) bir klinik varyantı olarak da karşımıza çıkabilir. Bu halde sadece örtü epiteli değil aynı zamanda epitelden gelişen iç organlar özellikle akciğer ve böbrekler de otoimmün atağa maruz kalıyorlar ve akabinde organ yetmezliği gelişiyor. PAMS'ta akciğer yetmezliği bronşiolitis obliterans şeklinde karşımıza çıkıyor ve en sık ölüm nedenidir. Burada biz KLL teşhisi konulan hastada kemoterapi sırasında polimorfik lezyonları gelişen olgu sunuyoruz. Polimorf lezyonlar ve onlara eşlik eden lenfoproliferatif hastalık Camisa ve Helm tarafından belirlenen üç majör kriterlerden ikisi olarak ve indirek immünöfloresan incelemede balıkağı tarzında IgG, C3 birikimi ve akantoliz üç minör kriterlerden ikisi olarak bize PNP teşhisini koymaya izin verdi. Verilere göre PNP hastalarda ölüm neden immüsupresyona sekonder sepsistir. Bizim olgumuzda da ölüm nedeni metilprednisolon ve intravenöz immünglobulin tedavileri sonrası gelişen immüsupresyona sekonder sepsis olmuştur.

Anahtar kelimeler: Pemfigus, paraneoplastik pemfigus, mortalite, hematolojik malinite, kronik lenfositik lösemi, intravenöz immünoglobulin

Abstract

Paraneoplastic pemphigus (PNP) is a dermatosis with 90% mortality which frequently develops secondary to lymphoproliferative malignancies. Non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia (CLL) are the mostw common accompanying lymphoproliferative disorders in PNP. PNP can be part of the clinical variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (PAMS). In this case, internal organs, especially lung and kidney may expose to autoimmune attack and subsequently organ failure may develop. Bronchiolitis obliterans is a main cause of death in patient with PAMS due to acute lung failure. Here we report, a case of paraneoplastic pemphigus in which polymorphic lesions developed following the diagnosis of CLL in a 58-year-old male patient. Polymorphic lesions as well as underlying malignancy as a two major criteria and IgG, C3 deposition in direct immunofluorescence examination and acantholysis as a two minor criteria determined by Camisa and Helm allowed us to make a diagnosis PNP. The main cause of the death in PNP is a sepsis secondarily to immunosuppression. We lost this patient due to sepsis after methylprednisolone and intravenous immunoglobulin therapy.

Keywords: Pemphigus, paraneoplastic pemphigus, mortality, hematologic malignancy, chronic lymphocytic leukemia, intravenous immunoglobulins

Giriş

Paraneoplastik pemfigus (PNP), en sık Non-Hodgkin lenfoma (NHL), kronik lenfositik lösemi (KLL) ve Castleman hastalığı gibi lenfoproliferatif malignitelere ve timomaya ikincil gelişen, mortalitesi %90 olan bir dermatozdur. Hastalık tablosu erkekleri daha sık etkilemektedir. Hastalık klasik pemfigustan farklı olarak polimorf (büllöz,

targetoid, likenoid, ekzematize) lezyonlarla ve dirençli stomatitin eşlik ettiği şiddetli mukozal tutulum ile seyreder (1-3). Burada KLL tanısını takiben PNP gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Elli sekiz yaşında erkek hasta göz çevresinde, ağızda ve vücutta yaralar şikayetiyle başvurdu. Öyküsünden üç ay önce KLL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Mehdi Iskandarli,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
Tel.: +90 554 595 55 52
E-posta: nerman111@yahoo.com
Geliş Tarihi/Submitted: 11.02.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 12.02.2014

Sunulduğu Kongre:

**Ulusal Güz Toplantısı "Otoimmün
Büllöz Hastalıklar; 13-14 Eylül 2013**

@Telif Hakkı 2015 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2015 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

tanısı konulduğu ve iki kür kemoterapi aldığı öğrenildi. Fizik muayenede ateş yüksekliği (38,4 °C), takipne, akciğerde ral ve ronkus, multiple lenfadenomegali (LAM) saptandı. Özgeçmişinde sigara ilişkili kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve hipertansiyon mevcuttu.

Dermatolojik muayenede periorbital erozyonlar, pürülan akıntı ve yer yer sarı yeşil kurutlar, nazal mukozada hemorajik kurutlar, oral mukozada diffüz eritemli zemin üzerinde psödomembranlar ile beyaz plaklar, gövdede erozyonlar ile gevşek büller, ekstremitelerde, palmoplantar alanlarda yer yer eritemli, targetoid papüller ve vezikülo-büllöz lezyonlar görüldü (Resim 1, 2, 3). Deri biyopsisinde suprabazal ayrılma, kaldırım taşı görüntüsü ve direk immüno Floresan (DİF) incelemede balık ağı tarzında IgG ve C3 birikimi mevcuttu (Resim 4, 5). Serum anti desmoglein 3 antikör seviyesi (198 U/ml) normalden yüksekti. Rutin tetkiklerinde hemogramda beyaz küre 35.900/mm³, hemoglobin 9,6 g/dl, sedimentasyon 15 mm/saat, C-reaktif protein 1,52 mg/dL olarak ölçüldü. Periferik yaymada %86 lenfosit, %11,9 nötrofil izlendi. Batın ultrasonografisinde splenomegali görüldü. Hasta bu klinik ve laboratuvar bulgular ile PNP olarak değerlendirildi.



Resim 1. Periorbital erozyonlar ile nazal mukozada hemorajik kurutlar, oral mukozada diffüz eritemli zemin üzerinde psödomembranlar ve beyaz plaklar

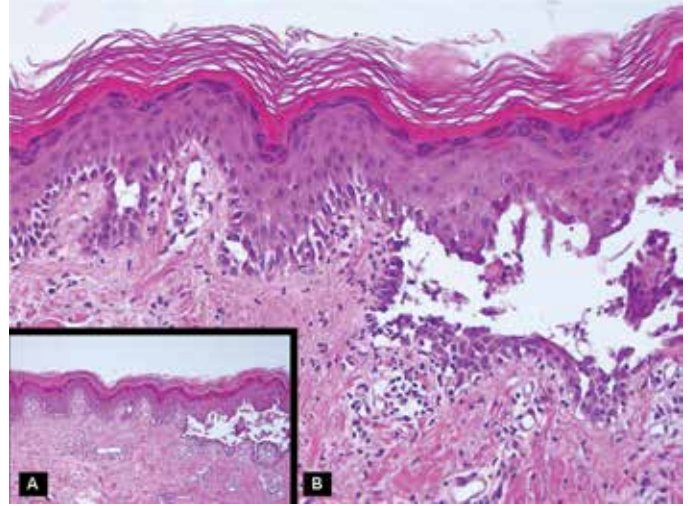


Resim 2. Gövdede yaygın erozyonlar ile gevşek büller

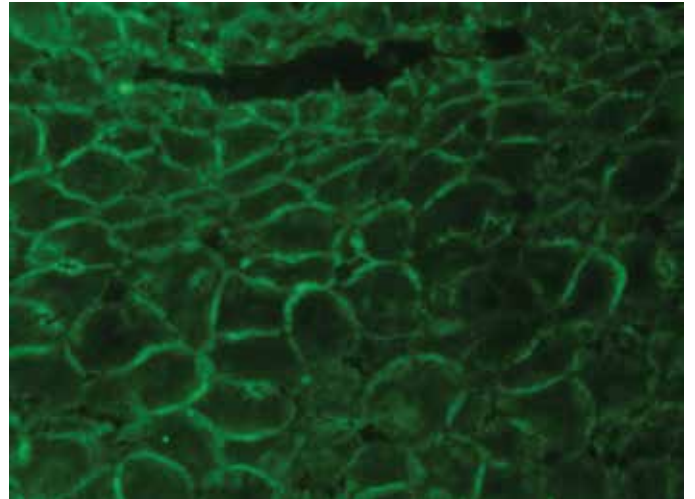
Olgunun yatışında çekilen akciğer grafisinde pnömoni ile uyumlu bulguların izlenmesi üzerine gönderilen balgamdan yapılan bakteriyolojik ve mikolojik ekimlerde üreme olmadı. Pnömoni için başlanan antibiyoterapi ile ateşi kontrol altına alındıktan sonra tedavisine 60 mg/gün (1 mg/kg/gün) metil



Resim 3. Palmar ve plantar yerleşimli yer yer targetoid papüller ve vezikülo-büllöz lezyonlar



Resim 4. Suprabazal ayrılma, bazal tabakada vakuoler değişiklikler



Resim 5. Direk immüno Floresan incelemede balık ağı tarzında IgG birikimi

prednizolon eklendi. İzlemede iki hafta içinde yeni lezyon çıkışı durdu. Oral lezyonların tedaviye dirençli seyretmesi üzerine adjuvan olarak birinci ayda intravenöz immünglobülin (İVİG) 1 gr/kg/ay uygulandı. Metil prednizolon 40 mg/gün dozuna düşüldü. Tedavinin altıncı haftasında vücut lezyonları tamamen ve oral mukoza kısmen epitelize olmuştu, ancak hastanın stomatit tablosu halen devam etmekteydi. İzlemede balgam miktarında artış gözlemlendi. Ateş yüksekliği gelişti. Balgamın mikolojik kültüründe *Aspergillus spp.* üremesi oldu. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide akciğerde amfizem, mediastinal lenfadenomegali izlendi. Kanda sitomegalavirüs DNA testi pozitif saptandı. Parenteral olarak gansiklovir ve vorikonazol başlandı. Parenteral tedavileri devam ederken ateş yüksekliği gelişen olgumuzun balgam ve kan kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üremesi oldu. Sepsis ve pnömoni nedeniyle göğüs hastalıkları kliniği yoğun bakımına devredildi. PNP tanısının ikinci ayında, devirden sonraki dördüncü günde kaybedildiği öğrenildi.

Tartışma

PNP erişkin yaşta başlıca NHL (%39), KLL (%18), Castleman hastalığı (%18), karsinoma (%9), timoma (%6), sarkomlar (%6), Waldenström makroglobülinemisi (%1) ile birlikte görülür. Çocukta ise en sık Castleman hastalığı eşlik etmektedir. Bu olgularda maligniteye yönelik olarak uygulanan kemoterapinin ve radyoterapinin de hastalık patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (4). Olgumuzda da KLL için verilen kemoterapinin ikinci küründen sonra PNP gelişmesi tümöral antijenler ile birlikte ilaçların da patogenezinde rol oynamış olabileceğini düşündürmüştür.

PNP etyopatogenezinde desmogleinleri hedef alan otoantikolar yanı sıra başlıca desmoplakini, envoplakini, periplakini, BPA1'i, plektini hedef alan heterogen otoantikoların rol oynaması PNP'nin, başlıca desmogleinlere karşı otoantikör gelişimi ile karakterize pemfigus vulgaristen daha şiddetli seyretmesini açıklayan patogenetik özelliklerdir (2,4). Olgumuzda immünopresipitasyon ve immünoblotting yapılamadığı için olası ek antijenler tanımlanamamış, ELISA ile anti desmoglein 3 antikörleri tespit edilebilmiştir. Bir çok PNP olgusunda anti desmoglein otoantikör düzeylerinin normal saptandığı bildirilmektedir. Olgumuzda olduğu gibi sadece anti desmoglein otoantikör düzeyi yüksekliği saptanan bazı olgularda ise bu antikörlerin klinik tabloyu tek başına açıklayamayacağı belirtilmektedir. Desmoglein otoantikörlerinin serumdaki düzeyinin PNP kliniğini açıklayamaması PNP tanısını destekleyen özelliklerdendir (2,5). PNP'nin kesin tanısı için Camisa ve Helm üç majör ve üç minör tanı kriterleri önermişlerdir. Majör kriterlere polimorfik döküntüler, eşlik eden herhangi bir malignitenin olması ve immünopresipitasyonu yöntemi ile heterogen otoantikörlerin pozitif saptanması dahildir. Minör kriterlere ise histopatolojide direk immünofloresan incelemede balık ağı tarzında IgG ve C3 birikmesi, akantoliz bulgularının olması ve indirek immünofloresan incelemede otoantikörlerin saptanması dahil. PNP'nin kesin tanısı için majör kriterlerden üçünün pozitif olması yeterlidir. Bazı olgularda ise iki majör ve iki minör kriterlerin birlikte pozitif olması PNP teşhisi için yeterli bulunmuştur (6-9). Bizim olgumuzda majör kriterlerden polimorf mukokütanöz döküntüler ve malignitenin eşlik etmesi, minör kriterlerden

ise histopatolojide DİF inceleme zamanı balık ağı tarzında IgG ve C3 birikimi ile akantoliz saptanması PNP kesin tanısını destekleyen bulgulardır (6-9). Hastanın kliniği kemoterapi sırasında aldığı ilaçlara sekonder gelişebilecek Steven Jhonson sendromu ve pemfigus vulgarise benziyordu ve ayrıca tanıda da düşünülürdü. Fakat hastada KLL öyküsünün olması bizi hastayı ilk başta PNP açısından tanı kriterlerine göre değerlendirmeye sevk etti ve mevcut bulgular PNP tanı kriterleri ile uyumlu geldiği için Steven Jhonson sendromu ve ilaca bağlı pemfigus vulgaris ayırıcı tanılarından uzaklaştırıldı. Klinik bulgularda akral, perioküler tutulum, şiddetli ve tedaviye dirençli stomatit, lezyonların targetoid, ekzematöz ya da likenoid olabilmesi PNP'yi diğer pemfigus tiplerinden ayırır. Olgumuzda perioküler erozyonlar, özellikle akral alanlarda yer yer targetoid görünümde merkezlerinde bülleri olan eritemli plaklar ile sistemik steroid ve İVİG tedavisine dirençli stomatit mevcuttu.

PNP'nin klinik bulguları gibi histopatolojik bulguları da çeşitlilik gösterir. Bunlar vakuoler değişiklikler, keratinozitik nekrozu ve inflamatuvar hücrelerin ekzositozu şeklinde görülebilir. DİF incelemede interselüler aralıkta balık ağı tarzında ve supepidermal lineer granüler IgG ve C3 birikimi PNP için spesifiktir. Fakat bazal membran boyunca lineer birikimin görülmemesi tanıyı dışlamamaktadır. Olgumuzda suprabazal ayrılma yanı sıra bazal tabakada belirgin vakuoler değişiklikler izlenmiş, DİF incelemede balık ağı tarzında IgG ve C3 birikimi saptanmıştır.

PNP, paraneoplastik otoimmün multiorgan sendromunun (POMS) bir komponenti olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu olgularda akciğerde küçük hava yollarının tutulumu ile seyreden bronşiolitis obliterans görülebilmekte, tiroid ve renal tutulum gelişebilmektedir (1,10,11). Olgumuzda sigara kullanımı sonucu gelişen KOAH öyküsü olduğu için ve akciğer tomografisinde izlenen amfizem nedeniyle POMS ilişkili bronşiolitis obliterans gelişimi düşünülmemiştir.

PNP kötü prognozludur. Hastalar tedaviye bağlı immünsüpresyon, gastrointestinal sistem kanaması, bronşiolitis obliteransa bağlı solunum yetmezliği sonucu kaybedilir. KLL ilişkili olgularda beklenen yaşam süresi 1 ay ile 2 yıl arasında değişmektedir. Sistemik steroidler, rituksimab, daklizumab, basiliksımab birinci basamak tedavide ve siklosporin, siklofosfamid, azatiyopürin, mikofenolat sodyum ya da mikofenolat mofetil, yüksek doz İVİG (2 gr/kg/3-4 hafta), plazmaferez ikinci basamak tedavide önerilmektedir. Bu olguların tedavisi güçtür, çünkü eşlik eden maligniteler ve/veya verilen kemoterapi ile halihazırda immünsüprese olan olgularda ek immünsüpresifler ile her türlü enfeksiyon gelişebilmektedir ve en son bildirilene göre PNP hastalarının en sık ölüm nedeni sepsis, ikinci sırada malignitenin agresifleşmesi, üçüncü sırada ise solunum yetmezliğidir. Olgumuzda da başvuru anında saptanan ve antibiyoterapiye yanıt veren pnömoni tablosu izlemede fungal pnömoni ve en sonunda pseudomonal pnömoni olarak devam etmiştir ve sepsis hastanın ölümüne neden olmuştur. Mukokütanöz lezyonları sistemik steroide kısmi yanıt vermiş, adjuvan tedavide ek immünsüpresyondan kaçınmak amacıyla İVİG kullanılmıştır. İVİG sonrası lezyonlarda epitelizeasyonun hızlandığı gözlemlenmiştir.

Sonuç

PNP'nin tipik klinik bulgularını taşıyan olgumuz, az görülen bu klinik tabloyu hatırlatmak ve karşılaşılan tedavi güçlüklerini paylaşmak amacıyla sunulmaktadır.

Yazarlık Katkıları

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, Konsept: Mehdi Iskandarli, Bengü Gerçeker Türk, Dizayn: Mehdi Iskandarli, Bengü Gerçeker Türk, Veri Toplama veya İşleme: Mehdi Iskandarli, Analiz veya Yorumlama: Mehdi Iskandarli, Bengü Gerçeker Türk, Banu Yaman, İdil Ünal, Literatür Arama: Mehdi Iskandarli, Yavuz Kayaş, Yazan: Mehdi Iskandarli, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). *Dermatol Clin* 2011;29:607-12.
2. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, et al. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol* 2011;50:905-14.
3. Choi Y, Nam KH, Lee JB, et al. Retrospective analysis of 12 Korean patients with paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol* 2012;39:973-81.
4. Anhalt GJ, Mimouni D. Paraneoplastic pemphigus. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2012. p. 600-8.
5. Suzuki K, Nishiwaki K, Yamada H, et al. Case of paraneoplastic pemphigus associated with retroperitoneal diffuse large B-cell lymphoma and fatal bronchiolitis obliterans-like lung disease. *J Dermatol* 2013;40:142-4.
6. Frew JW, Murrell DF. Paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome): clinical presentations and pathogenesis. *Dermatol Clin* 2011;29:419-25.
7. Yazganoğlu KD, Bavbek S, Büyükbabani N, ve ark. B hücreli Hodgkin dışı lenfoma seyirinde ortaya çıkan paraneoplastik pemfigus. *Türkderm* 2007;41:25-7.
8. Sehgal VN, Srivastava G. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol* 2009;48:162-9.
9. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2012;148:1165-72.
10. Liu KL, Shen JL, Yang CS, et al. Paraneoplastic pemphigus as the first manifestation of follicular dendritic cell sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:68-71.
11. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:883-6.