

## İnternal maligniteli hastalarda deri değişiklikleri

### *Cutaneous changes in patients with internal malignancies*

Selma Bakar Dertlioğlu<sup>1</sup>, Betül Demir<sup>2</sup>, Aziz Karaoğlu<sup>3</sup>, Haydar Uçak<sup>4</sup>

#### ÖZET

**Giriş:** İnternal maligniteler immünolojik, metabolik ve metastatik yollarla malign hücrelerin deriye metastazı, paraneoplastik sendromlar veya nonspesifik lezyonlar şeklinde çok sayıda deri bulgularına yol açabilirler.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı internal maligniteli hastalarda deri bulgularını araştırmak ve bu hastalara yaklaşımda öncelikli deri sorunlarını irdelemektir.

**Yöntemler:** Bu çalışmada karsinom tanısı almış, Fırat Üniversitesi Hastanesi Onkoloji servisinde yatarak tedavi gören iki yüz hastanın deri bulguları değerlendirildi. Hastaların anamnezleri kaydedildi, detaylı kutanöz ve sistemik muayene yapıldı, klinik fotoğrafları çekildi. Gerekli görülen hastalarda deri biyopsisi, fungal enfeksiyonlar için kazıntı alındı ve tüm kutanöz metastatik lezyonlar histopatolojik olarak doğrulandı.

**Bulgular:** Onkoloji servisinde yatmakta olan internal maligniteli 200 hastanın 88'i (%44) kadın ve 112'si (%56) erkekti. Hastalarda tanı konulan en sık primer tümörler 35 (%17,5) mide, 33 (%16,5) akciğer ve 31 (%15,5) kolorektal karsinomdu. Hastaların 83'ünde (%41,5) saç bulguları mevcut olup saç tutulumunun kemoterapi (p=0,001), kür sayısı (p=0,001) ve radyoterapi (p=0,04) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptandı. Hastaların 119'ünde (%59,5) tırnak bulguları mevcut olup, tırnak tutulumu kemoterapi (p=0,001) ve kür sayısı (p=0,05) ile ilişkili bulundu. Hastaların 100'ünde (%50) oral mukoza tutulumu ve 132'ünde (%66) palmoplantar tutulumu mevcut olup, her iki tutulum da alınan kemoterapi ile anlamlı düzeyde ilişkiliydi (p<0,05).

**Sonuç:** İnternal maligniteli hastalarda deri metastaz bulgusuna, özellikle kemoterapi uygulaması ve alınan kür sayısı ile ilişkili olan çok sayıda saç, tırnak, deri ve mukoza bulgusu da eşlik etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** İnternal malignite, deri lezyonları, kutanöz metastaz

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to investigate skin findings in patients with internal malignancy and highlight the primary skin problems in these cases.

**Methods:** In this study, the findings of cutaneous of 200 patients, hospitalized in the Department of Oncology Fırat University Hospital, were evaluated. The medical histories provided by the patients were recorded, comprehensive cutaneous and systemic examinations were performed, and clinical photos were taken. When considered necessary, skin biopsy and scrapings for fungal infections were collected, while all the cutaneous metastatic lesions were confirmed by histopathology.

**Results:** Among the 200 inpatients with internal malignancy who were admitted to the Department of Oncology, 88 (44%) were female and 112 (56%) were male. Eighty-three patients (41.5%) had hair findings, while hair involvement was found to have a significant relationship with chemotherapy (p=0.001), number of cycles (p=0.001), and radiotherapy (p=0.04). As 119 patients (59.5%) exhibited nail findings, nail involvement was found to be linked with chemotherapy (p=0.001) and number of cycles (p=0.05). Oral mucosa involvement was observed in 100 patients (50%) and palmoplantar involvement was determined in 132 patients (66%); both were significantly associated with chemotherapy (p<0.05).

**Conclusion:** As well as skin metastases, internal malignancy cases accompany with many hair, nail, skin, and mucosal findings, which are significantly associated with chemotherapy and the number of its cycles.

**Key words:** Internal malignancy, skin lesions, cutaneous metastasis

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup> Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji BD, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Betül Demir,

Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye Email: drbkaraca@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 28.07.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 26.09.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Sistemik malignitelere değişik yollarla deri tutulumu olmaktadır. Deriye sekonder yayılımın olmasıyla direkt infiltrasyon (ör: karsinom cuirasse) ya da uzak kutanöz yayılım şeklinde gelişen lezyonlar görülebilir. Kansere yatkınlığı olan sendromlarda deri bulguları ortaya çıkabilir yada paraneoplastik deri bulguları gözlenebilir. Kemoterapi veya radyoterapi gibi kanser tedavilerine bağlı gelişen deri bulgularının yanında hastaların immünsupresyonuna bağlı bakteriyel, viral veya mantar hastalıkları görülebilir. Ayrıca maligniteye neden olan karsinojen (arsenik gibi) deride değişiklikler yapabilir [1-4].

Literatürde malignitelere bağlı gelişen cilt bulgularına dair yayınların çoğunluğunda cilt metastazları veya paraneoplastik sendromlar incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise malignite tanısı almış hastalardaki tüm deri, tırnak ve mukoza lezyonları araştırılarak bu hastalara dermatolojik yaklaşımdaki önceliklerimizin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

Bu çalışmaya karsinom tanısı alarak Fırat Üniversitesi Onkoloji servisinde yatarak tedavi gören 200 hasta alındı. Hastaların malignite ve deri bulgularını içeren anamnezleri kaydedildi ve deri, tırnak ve mukoza bulgularını içeren detaylı kutanöz ve sistemik muayeneleri yapıldı. Hastaların onayları alınarak lezyon fotoğrafları çekildi. Gerekli görülen hastalardan deri biyopsisi, fungal enfeksiyonlar için kazıntı alındı. Tüm kutanöz metastatik lezyonlar histopatolojik olarak doğrulandı.

## İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS v12.0 istatistik paket programı kullanıldı. Nicel veriler ortalama±SD, nitel veriler sayı ve yüzde ile özetlendi. Değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı.  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışmaya karsinom tanısıyla Onkoloji servisinde yatarak tedavi gören iki yüz hasta alındı. İki yüz hastanın 88'i (%44) kadın ve 112'si (%56) erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $56,36 \pm 12,6$  (aralık 18-81) idi.

Hastaların en sık başvuru nedenleri 56 (%28) hastada karın ağrısı, 38 (%19) hastada kitle ve 26 (%13) hastada nefes darlığı idi. Hastalarda tanı konulan en sık primer tümörlerin 35'i (%17,5) mide, 33'ü (%16,5) akciğer ve 31'i (%15,5) kolorektal karsinomdu. Hastaların 78'inde (%39) organ metastazları gözlemlendi ve bunların sıralanışı 38 (%19) karaciğer, 15 (%7,5) kemik, 8 (%4) akciğer ve 6 (%3) deri metastazı şeklindeydi.

Hastaların 83'ünde (%41,5) saç bulguları mevcut olup 60'ı (%30) anagen, 30'u (%15) androgenik, 21'i (%10,5) telogen saç dökülmesiydi ve 2'sinde (%1) eritemli skuamli plaklar mevcuttu. Hastaların 100'ünde (%50) oral mukoza tutulumu mevcut olup, 42'si (%21) oral kandidiazis, 34'ü (%17) atrofik glossit, 12'si (%6) aftöz lezyonlar, 11'i (%5,5) oral kavitede yaygın hiperpigmentasyon, 6'sı (%3) skrotal dil, 2'si (%1) coğrafik dil, 2'si (%1) oral mukozada hiperpigmentasyon ve 1'i (%0,5) stomatit idi. Hastaların 119'ünde (%59,5) tırnak bulguları mevcut olup 97'si (%48,5) onikodistrofi, 14'ü (%7) melanonişi striata, 14'ü (%7) pitting, 12'si (%6) kaşık tırnak, 12'si (%6) kemoterapötiklere bağlı gelişen Beau çizgisi, 7'si (%3,5) onikogrikoz, 6'sı (%3) dermatofit enfeksiyonu, 5'i (%2,5) splinter hemoraji, 4'ü (%2) onikolizis, 3'ü (%1,5) median distrofi, ve 1'i (%0,5) üçgen lunulaydı. Hastaların 132'ünde (%66) palmoplantar tutulum mevcut olup, 120'si (%60) palmoplantar hiperkeratoz ve 12'si (%6) palmoplantar hiperpigmentasyondur. Hastaların 126'ünde (%63) deri lezyonları mevcut olup, 42'si (%21) eritem-ödem, 41'i (%20,5) kserozis, 26'sı (%13) hiperpigmentasyon (Resim 1), 7'si (%3,5) peteşial lezyon, 5'i (%2,5) vezikül ve büllöz lezyon, 5'i (%2,5) püstüller lezyondur.



Resim 1. Gövdede hiperpigmente yamalar

Hastaların 160'ı (%80) tedavi altında olup, 107'si (%53,5) kemoterapi, 23'ü (%11,5) kemoterapi ve radyoterapi, 5'i (%2,5) sadece radyoterapi ve 24'ü (%12) palyatif tedavi almaktaydı. Hastaların aldıkları kemoterapi kürü 1-36 arasında değişmekteydi ve çoğu 4-7. kür tedavisini almaktaydı. Hastaların sadece 11'inde (%5,5) malignite açısından rekürrens mevcuttu.

Diğer deri bulguları arasında hastaların 56'sında solar lentigo, 35'inde senil hemanjiyom, 31'inde aktinik keratoz, 19'unda seboreik keratoz mevcuttu (Resim 2). Hastalarda tespit edilen ilaç erüpsiyonları, 11 akral eritem, 4 makülopapüler döküntü, nonsteroid antiinflamatuvar ve siklosporine bağlı 3 fix ilaç erüpsiyonu, 5-florourasile bağlı 3 eritema multiforme, 3 steroid aknesi, 1 büllöz ilaç erüpsiyonu ve sorafenib kullanımına bağlı 1 hand-foot-stump sendromuydu. Ayrıca 42 kandida, 24 dermatofit ve 6 herpes zoster, 5 orogenital herpes ve 2 akut paronişi olmak üzere 79 (%39,5) deri enfeksiyonu tespit edildi.



**Resim 2.** Gövdede çok sayıda hiperpigmente, keratozik papül ve plaklar

Hastalarda gözlenen saç-tırnak-oral mukoza-deri lezyonları ile almış oldukları tedavi ve kür sayıları arasındaki ilişki incelendiğinde; androgenik alopesi dışında kalan saç tutulumunun kemoterapi ( $p=0,001$ ), kür sayısı ( $p=0,001$ ) ve radyoterapi ( $p=0,04$ ) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkiliydi. Tırnak tutulumu kemoterapi ( $p=0,001$ ) ve kür sayısı ( $p=0,05$ ) ile ilişkili bulunurken, oral mukoza tutulumu kemoterapi ( $p=0,03$ ) ile ve palmoplantar tutulum kemoterapi ( $p=0,02$ ) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkiliydi. Deri lezyonları sadece radyoterapi ile ilişkili bulundu ( $p=0,02$ ).



**Resim 3.** Saçlı deride eritemli ve deri renginde nodüller

## TARTIŞMA

İnternal maligniteler immünolojik, metabolik ve metastatik yollarla çok sayıda deri bulgularına yol açabilir. Bu bulgular malign hücrelerin deriye metastazı veya nonspesifik lezyonlar şeklinde olabilir [5]. Hematojen, lenfojen veya komşuluk yoluyla yayılan malign hücreler deride farklı klinik görünüm oluştururlar [6]. Bunların içinde en sık gözlenen solid ve ağrısız nodüllerdir. Bunun yanı sıra yumuşak nodüller, telenjiektazi benzeri lezyonlar, neoplastik alopesi, karsinoma erizipeloides, eritema annulare benzeri, herpetiform veya zosteriform, target benzeri, piyodermatik ve morfea benzeri lezyonlar da gözlenebilir [6-10]. Bizim çalışmamızda gözlenen 6 (%3) deri metastazının 3'ü solid nodül (Resim 3), 2'si karsinoma erizipeloides ve 1'i karsinoma telenjiektoidesi içermekteydi. Ayyamperumal ve ark. yaptıkları çalışmada internal malignitesi olan 750 hastanın 20'sinde (%2,66) spesifik ve 32'sinde (%4,26) nonspesifik özellikte olmak üzere toplam 52'sinde (%6,93) multiple deri lezyonu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada deri renginde nodüller en sık gözlenen spesifik deri bulgusu olarak bildirilmiştir [11].

İnternal malignitelere bağlı gelişen nonspesifik deri lezyonları ise enfeksiyonlar, nonenfektif durumlar, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı değişiklikler olarak sınıflandırılabilir [12,13]. Çalışmaya aldığımız hastaların %59,5'inde tırnak, %50'inde oral mukoza ve %41,5'inde saç bulguları gözlemlendi. Hastaların, %85,4'ünde eritem-ödem, kserozis, hiperpigmentasyon, peteşial, veziküler, büllöz ve püstüler lezyonlar, solar lentigo, senil hemanjiyom, aktinik keratoz, seboreik keratoz ve ilaç erüpsiy-

yonlarından oluşan nonspesifik deri lezyonları ile %39,5'unda kandida, dermatofit, herpes zoster, orogenital herpes ve akut paronışiden oluşan deri enfeksiyonları tespit edildi. Gözlenen saç-tırnak-oral mukoza-deri lezyonları ile almış oldukları tedavi ve kür sayıları ile ilişkiliydi. Çalışmamızda en sık saç, mukoza ve tırnak değişiklikleri gözlemledik. Hastalara yaklaşımda ayrıntılı dermatolojik muayenenin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Rajagopal ve ark. internal maligniteli 300 hastanın %11,6'sında akkiz iktiyoz (%5), herpes zoster (%4) ve generalize pruritus (%3,3) oluşan üç nonspesifik deri bulgusu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada bleomisine bağlı flajelet pigmentasyon, hidroksiüreye bağlı generalize hiperpigmentasyon ve vinkristine bağlı mavimsi tırnak pigmentasyonu bildirmişlerdir [5]. Bizim çalışmamızda elde edilen nonspesifik deri bulgusu ve deri enfeksiyonu oranları Rajagopal ve ark.'nın bildirdiklerinden daha yüksekti. Ayrıca akrall eritem, makülopapüler döküntü, nonsteroid antiinflamatuvar ve siklosporine bağlı fix ilaç erüpsiyonları, 5-florourasile bağlı eritema multiforme, steroid aknesi, büllöz ilaç erüpsiyonu ve sorafenib kullanımına bağlı hand-foot-stump sendromundan oluşan ilaç erüpsiyonlarının oranı ise %12,5 olarak tespit edildi.

Literatürde en sık gözlenen nonspesifik deri bulguları kserozis ve pruritus olarak bildirilmiştir. Generalize pruritus, iktiyoz ve exfoliyatif dermatit özellikle polistemia rubra vera, lenfoma ve Hodgkin hastalığı gibi retiküloendotelial tümörlerin nonspesifik deri bulguları olarak bildirilmektedir. Generalize kserozis, akkiz iktiyozdan kolaylıkla ayırt edilebilir ve altta yatan malignitesi olan hastalarda malnutrisyon, dehidratasyon, kaşeksi, kolestazis gibi tedavi edilebilen nedenler ve opioid kullanımı gibi pek çok nedene bağlanabilir [1,2,14]. Maligniteli hastalarda kaşıntının nedeni komplekstir. Santral ve periferik mekanizmaların her ikisi de etkili olabilir. Beyin tümörlerinde kaşıntı mediatörlerinden histamin ve serotoninin etkili olduğu düşünülmektedir [5,14,15]. Bizim çalışmamızda hastaların %20,5'inde kserozis tespit edildi.

Ayyamperumal ve ark. çalışmalarında nonspesifik deri lezyonu olarak en sık herpes zoster enfeksiyonu (%27) olmak üzere generalize pruritus, multiple erüptif seboreik keratoz, büllöz hastalıklar, eritroderma, flushing, purpura, sistemik lupus eritematozis, piyoderma gangrenozum, likenoid dermatit bildirmişlerdir [11].

Derideki vasküler değişiklikler de internal malignitelerin habercisi olabilir. Vasküler dilatasyona bağlı flushing, palmar eritem ve telanjiektazi, vasküler oklüzyon veya hiperkoagülabiliteye bağlı purpura, kutanöz iskemi ve tromboflebit görülebilir [16]. Bizim çalışmamızda ise 35 hastada senil hemanjyom, 8 hastada dudaklarda venöz göllenme, 8 hastada palmar eritem, 7 hastada peteşiyal lezyonlar ve 1 hastada vaskülit tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda internal maligniteli hastalarda çok sayıda saç, tırnak, deri ve mukozal lezyon görülebildiği belirlendi. Bu lezyonların bazıları yaşlanmayla ilişkili olsa da büyük çoğunluğunun primer hastalığa, immünsupresyona veya kullanılan tedavilere bağlı geliştiği düşünüldü. Çalışmamızın internal maligniteli hastaların öncelikli deri sorunlarını aydınlatmada katkısı olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:19-26.
2. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228-236.
3. Bravermen IM. Skin manifestations of internal malignancy. *Clin Geriatr Med* 2002;18:1-19.
4. Kleyn CE, Lai-Cheong JE, Bell HK. Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:71-84.
5. Rajagopal R, Arora PN, Ramasastry CV, et al. Skin changes in internal malignancy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70:221-225.
6. Ellis DL, Yats RA. Sign of Leser-trelat. *Clin Dermatol* 1993;11:141-148.
7. Kaplan RP. Specific cutaneous manifestations of internal malignancy. *Adv Dermatol* 1986;1:3-42.
8. Çiçek D, Kandi B, Demir B, et al. Primeri Belli Olmayan Bir Karsinoma Telanjiektatikum. *Türkderm* 2008;42:70-72.
9. Reichel M, Wheeland RG. Inflammatory carcinoma masquerading as erythema annulare centrifugum. *Acta Derm Venereol* 1993;73:138-140.
10. Damin DC, Lazzaron AR, Tarta C, et al. Massive zosteriform cutaneous metastasis from rectal carcinoma. *Tech Coloproctol* 2003;7:105-107.
11. Ayyamperumal A, Tharini GK, Ravindran V, et al. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy. *Indian J Dermatol* 2012;57:260-264.
12. Mueller TJ, Wu H, Greenberg RE, et al. Cutaneous metastases from genitourinary malignancies. *Urology* 2004;63:1021-1026.
13. Finan MC, Su WP, Li CY. Cutaneous findings in hairy cell leukemia. *JAAD* 1984;11:788-797.
14. Bell HK, Poston GJ, Vora J, et al. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. *British Journal of Dermatology* 2005;152:71-75.
15. Callen JP, Bernardi DM, Clark RA, et al. Adult-onset recalcitrant eczema: a marker of noncutaneous lymphoma or leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:207-210.
16. El Tal AK, Tannous Z. Cutaneous Vascular Disorders Associated with Internal Malignancy. *Dermatol Clin* 2008;26:45-57.