

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU BİR OLGUDA VULVAR İNVAZİV SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Ümit Türsen , Pınar İnan , Tamer İrfan Kaya , Güliz İkizoğlu

ÖZ:

Sistemik lupus eritematosus maligniteyi de içeren geniş spektrumda bulgu ve çeşitli organ tutulumları ile seyreden bir kronik otoimmün hastalıktır. Bugüne kadar otoimmün hastalıklarda artmış malignite bildiren yayınlar olmakla beraber normal popülasyonla aralarında anlamlı bir fark olmadığını bildiren yayınlar da vardır. Burada 52 yaşında, 20 yıllık SLE öyküsü bulunan bir bayan hastada vulvar invaziv skuamöz hücreli karsinom birlikteliği gösteren bir vaka bildirdik. Önceden sadece 4 SLE olgusunun vulvar veya vajinal kanserle ilişkisi literatürde bildirilmiştir. Bu olgu literatürde daha önce bildirilmiş olan 25 yaşındaki SLE hastasından sonra ikinci ayrıntılı örnek olması nedeni ile önem teşkil etmektedir.

Anahtar Kelimeler Sistemik Lupus Eritematosus, Vulvar Kanser

A CASE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ASSOCIATED WITH VULVAR INVASIVE SQUAMOUS CELL CARCINOMA

ABSTRACT:

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease whose long-term sequelae may include many types of comorbidity, including neoplasia. The association between SLE and malignancy has as yet not been established and it is still debatable whether SLE patients have an increased incidence of cancer overall compared to the general population. However, several studies have demonstrated a possible relationship between SLE and several neoplasia. We report a case of invasive vulvar squamous cell carcinoma occurring in a 52-year-old SLE patient. Only four cases of vaginal/vulvar cancer associated with SLE have previously been mentioned in the literature. To the best of our knowledge, this is the second detailed case report in the literature of vulvar invasive squamous cell carcinoma in a SLE patient.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, Vulvar Cancer

GİRİŞ

Sistemik lupus eritematosus (SLE) daha sık oranda genç-orta yaşta kadınların etkilendiği geniş spektrumda bulgu ve çeşitli organ tutulumları ile seyreden bir otoimmün konnektif doku hastalığıdır.¹ Bugüne kadar otoimmün hastalıklarda artmış malignite bildiren yayınlar olmakla beraber normal popülasyonla aralarında anlamlı bir fark olmadığını bildiren yayınlar da vardır.²⁻⁹ Burada 52 yaşında, 20 yıllık SLE öyküsü bulunan bir bayan hastada vulvar invaziv skuamöz hücreli karsinom birlikteliği gösteren bir vakayı literatürde gözlenen ikinci vaka¹⁰ olarak bildirdik.

OLGU

Elli iki yaşında, 20 yıldır SLE nedeni ile bir merkezde takip edilen hasta bugüne kadar çeşitli immünsüpresif tedaviler; çoğunlukla oral kortikosteroid kullanmış olup son iki yıldır da hiçbir tedavi almıyordu. Hastalığın öncesinde de yedi yıllık kinin kullanımı öyküsü bulunmaktaydı. Ayrıca dönem dönem aralıklı olarak prednizolon, siklofosfamid, imuran, dapson, klorokin fosfat, son olarak ta birkaç yıldır hidroksiklorokin ve destek tedavileri kullanıyormuş.

Bize başvurduğunda dış genital bölgesinde üç aydır iyileşmeyen yara şikâyeti vardı. Hastanın hikâyesinden dört ay önce miyokardiyal enfarktüs geçirmiş olduğu ve bu dönemde hospitalizasyonu sırasında hastaya idrar yolu sondası takıldığı öğrenildi. Hastanın bundan sonra dış genital alanda bir yara oluştuğu ve üç ay içerisinde zamanla büyüdüğü öğrenildi. Yapılan dermatolojik muayenede burun dorsumunda bir adet 2x3 cm boyutta kahverengi pigmente yer yer eritem ve üzerinde minimal ince skuamaların bulunduğu plak mevcuttu. Genital bölgede klitoris sol yarısından başlayan sol labium minusu içine alan ve sol labium majusun iç yüzüne uzanan eritemli üzeyi yer yer erode, yer yer papüller ekzofitik infiltrate lezyonları vardı (Resim 1). Hastanın yapılan tetkiklerinde hemogramında beyaz küre ve trombosit sayısında minimal düşüklük vardı. Hastanın serolojik testlerinde ANA pozitifliği homojen benekli, anti DNA pozitifliği ve ENA panelinde anti-SSA pozitifliği bulunmaktaydı. İmmunoglobulin düzeyleri, C3c, C4 düzeyleri, tam idrar analiz, karaciğer böbrek fonksiyon tetkikleri normaldi ve bu değerleri Tablo 1.'de gösterilmiştir. Akciğer grafisi, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi ve solunum fonksiyonları yapılarak değerlendirilen hastada akciğer tutulumu saptanmadı. Hastanın burun dorsumundaki plağından alınan biyopsi sonucu histopatolojik incelemede diskoid lupus eritematosus ile uyumlu bulundu. Lezyona intralezyonel kortikosteroid tedavisi uygulandı.



Resim 1: Olgunun genital lezyonu

Hastanın dış genitalindeki lezyondan alınan insizyonel biyopsinin histopatolojisinde epitelde akantoz ve tüm katlarda epitelde nükleer irileşme, pleomorfizm, ve atipik mitozlar izlendi ve vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) evre III olarak yorumlandı. Hasta klinik ve patolojik olarak stage 1b vulvar karsinom tanısı aldı. Hasta bu sonuçla jinekoloji bölümüne konsulte edildi. Bunun üzerine jinekoloji bölümüne devredilen hasta opere edilerek radikal vulvektomi ve bilateral inguinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Hasta yaklaşık 2 yıldır izlemde olup, genel durumu iyi ve ek sorunu bulunmamaktadır.

TARTIŞMA

Sistemik lupus eritematozus kronik otoimmün bir hastalıktır. Etyopatogenezinde rol oynayan otoimmünite ve kronik immünsüpresif tedavi uygulamaları nedeniyle hastalıkta artan malignite riski olup olmadığı tartışılmaktadır. Son yıllarda otoimmün hastalıklar ve malignite ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda otoimmün hastalıklarda CD4(+) CD25(+) regülatuar T hücrelerin nitelik ve nicelik açısından eksik olmasının malinite riskinde artışa sebep olduğu bildirilmiştir.¹¹

Bazı çalışmalar SLE hastalarında genel popülasyona oranla artmış malignite olmadığını gösterirken kimi çalışmalar da özellikle bazı tümör çeşitlerinin genel popülasyona göre daha sık olduğunu gösterir. Tek merkezli klinik kohort çalışmalar malignite riskini belirlemede yetersiz kalırken, son yıllarda artan uluslararası geniş klinik çalışmalar daha net bilgiler sunmaktadır.² Yirmi üç merkezli uluslararası 9547 SLE hastasını içeren bir çalışmada; tüm malignitelerde minimal bir artış olduğu gösterilse de, hematolojik kökenli olan özellikle

Tablo 1. Olgunun laboratuvar sonuçları

Hastanın Tetkikleri	Sonuç	Referans aralığı
Hemoglobulin	11,5	11,7-16 gr/dL
Hematokrit	35	35-47 %
Beyaz küre	4,400	4,5-11x10 ³ /µL
Trombosit	140 000	150-400x10 ³ /µL
Açlık kan şekeri	93	76-110 mgr/dL
Trigliserit	52	51-262 mgr/dL
Total kolesterol	119	162-300 mgr/dL
Total bilirubin	0,61	0,3-1.2 mgr/dL
Direkt bilirubin	0,16	0-0,3 mgr/dL
ALT	16	<31 U/L
AST	30	<32 U/L
GGT	28	<32 U/L
Üre	25,4	13-45 mg/dL
Kreatinin	0,47	<0.9 mg/dL
IgG	11,5	7-16 gr/dL
IgA	3,04	0,9-4,9 gr/dL
IgM	2.37	1-3.8 gr/dL
IgE	19	0-100 IU/mL
C3c	1.52	0.3-1.8 IU/mL
C4	0.22	0.1-0.9 IU/mL
Anti-DNA	+ (24 IU/mL)	Pozitif >20 IU/mL
ANA	Benekli +	
Anti-SS-A	+	
Tam idrar analizi	2-3 adet epitelium ve lökosit	

*Bu laboratuvar analizleri enzimatik, türbidimetrik ve ELISA yöntemleriyle (Hitachi Modular System, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) yapılmıştır.

non-hodgkin lenfoma riskinin ki çoğunlukla geniş B hücreli lenfomanın kısmi agresif tipi, akciğer kanseri ve hepatobiliyer kanser riskinde daha fazla artış olduğu gösterilmiştir.² Başka bir çalışmada 276 lupus hastasının 1978-1999 yılları arasında prospektif izleminde, 15 hastada 16 malignite saptanmış ve sonuçta genel popülasyona kıyasla malignite riskinde genel bir artış olmadığı görülmüştür. Ancak hodgkin lenfomanın genel popülasyona oranla artmış riske sahip olduğu saptanmıştır. Hastaların kullandıkları tedavi açısından bakıldığında siklosporin kullananların hiçbirinde, 49 siklofosamid kullanan hastadan birinde malignite saptanmıştır. Sonuçta malignite geliştiren hastalarda azatiyopurin, prednisolone, hidroksiklorokin açısından istatistiksel anlamlı risk farkı bulunmamıştır.³ Ayrıca 2020 SLE hastasında yapılan bir başka çalışmada bunların 325' inde non-Hodgkin lenfoma tanısı kayıtlardan bulunmuş.⁵ Bugüne kadar yapılan çalışmalarda nonhodgkin lenfoma riskinde artış gösterilmişken, Hodgkin lenfoma ile ilgili artış olduğunu gösteren çalışmalar dan 9547 hastadan yapılan bir çalışmada artış riski 2,4 olarak

bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda belirtilmiş ki SLE hastalarında sadece nonhodgkin lenfoma değil diğer B hücre kökenli hematolojik malinitelerde de artış söz konusudur.⁶

Sistemik lupus eritematosusun kadınlarda daha sık görülmesi ve meme kanserinin kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olması nedeniyle; SLE' li hastalarda artmış risk açısından çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Birçoğunda artmış risk bulunmadığı çok az sayıda çalışmada ise minimal bir artışın olabileceği belirtilmiştir.⁷

SLE hastalarında jinekolojik kanser insidansında da artış gösterilmiş. Özellikle servikal intraepitelyal neoplazi ve anormal servikal yayma sonuç insidansında artış gösteren yayınlar vardır. Bu çalışmalardan birinde 85 SLE hastası ve 2080 sağlıklı kadın kontrol grubuna bakılmıştır. SLE hastalarında servikal yayma anormalliklerinin artmış olduğu, skuamöz intraepitelyal lezyon görülme sıklığının altı kat daha fazla olduğu, bunun immünsüpresif ajanlar arası farklılıktan etkilenmediği, human papilloma virüs enfeksiyonu ile doğru orantıda, fakat bundan bağımsız olarak da bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.⁹ Ayrıca başka bir çalışmada 30 tane SLE hastası, 67 anormal servikal yayma sonucu olan ve 15 normal servikal yayma sonucu olan hastaların HPV pozitifliği ve subtipi açısından bakıldığında; SLE' li hastalarda hem HPV seropozitifliği hem de onkojenik HPV 16 subtipi açısından artmış bir oran bulunmuştur.⁸

Sonuç olarak SLE hastaları uzun dönem kullandıkları immünsüpresif tedaviler ve hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan immunolojik değişiklikler nedeniyle karsinogeneze predispoze olabilecekleri düşünülebilir. Kadınlarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan vulvovajinal kanserler nedeniyle uzun dönem takipleri boyunca rutin jinekolojik muayeneleri ve servikal yayma takiplerinin düzenli yapılması gerektiği sonucuna varılabilir. Ayrıca vulvar semptomlarda karsinom olasılığının bu tür hastalarda artabileceği düşünülmelidir.

Yazışma Adresi: Ümit TÜRSEN

*Mersin Üniversitesi, Tıp Fak.
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Mersin, Türkiye
Tel: 0324 337 43 00
E-mail: utursen@mersin.edu.tr*

KAYNAKLAR:

- 1- Bernatsky S, Goldman RR, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 129-134.
- 2- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 2005; 52: 1481-1490.
- 3- Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatol* 2000; 39: 1147-1152.
- 4- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Race/ethnicity and cancer occurrence in systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 2005; 53: 781-784.
- 5- King JK, Costenbader KH. Characteristics of patients with systemic lupus erythematosus and non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1491-1494.
- 6- Bernatsky S, Goldman RR, Isenberg D, et al. Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol* 2007; 46: 830-832.
- 7- Kontos M, Fentiman IS. Systemic lupus erythematosus and breast cancer. *Breast J.* 2008; 14:81-86
- 8- Nath R, Mant C, Luxton J, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arth Rheum* 2007; 57: 619-625.
- 9- Tam LS, Chan AYK, Chan PKS, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: Association with human papillomavirus infection. *Arth Rheum* 2004; 50: 3619-3625.
- 10- Piura B, Rabinovich A, Shaco-Levy R, et al. Vulvar invasive squamous cell carcinoma occurring in a young woman with systemic lupus erythematosus. *Eur J Gynaec Oncol* 2005; 26: 103-105.
- 11- Danese S, Rutelle S. The Janus face of CD4+CD25+ regulatory T cells in cancer and autoimmunity. *Curr Med Chem* 2007; 14(6): 649-66.