

Akciğer kanserine bağlı hipertrofik osteoartropati: Olgu sunumu

Hypertrophic osteoarthropathy associated with lung cancer: a case report

Alaattin ÖZEN,¹ Mert SAYNAK,¹ Zafer KOÇAK,¹ Gülden BAYIR-ANGIN,¹
Burcu ÜREGEN,¹ Ruşen COŞAR-ALAS,¹ İrfan ÇİÇİN,² Cem UZAL¹

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ²Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

Malign hastalıklar çeşitli paraneoplastik romatolojik sendromlara yol açabilir. Bu sendromlardan biri olan hipertrofik osteoartropati (HPO) çoğunlukla toraks içi malignitelere ve en sık olarak da akciğer kanserine bağlı olarak ortaya çıkar. Hipertrofik osteoartropati çomak parmak ve periostal yeni kemik oluşumu ile kendini gösterir. En önemli klinik bulgusu bilateral bacak ağrısıdır. Hastalığın patogenezi henüz aydınlanmamıştır. Kemik sintigrafisi tanı için duyarlı bir yöntemdir. Bu yazıda, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı 49 yaşındaki bir erkek hastanın hipertrofik pulmoner osteoartropati bulguları bildirilmiş ve bu konudaki literatür bilgisi özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri; hipertrofik osteoartropati; periostal yeni kemik oluşumu.

Malignant neoplasms are sometimes associated with a variety of paraneoplastic rheumatic syndromes. Hypertrophic osteoarthropathy is one of these syndromes and the vast majority of cases are associated with intra thoracic neoplasms mainly bronchogenic cancer. Hypertrophic osteoarthropathy (HOA) is characterized by clubbed fingers and periosteal new bone formation. Etiologically, it can be divided into primary and secondary HOA. The major clinical manifestation was severe bilateral leg pain. The pathogenesis of the disease remains unclear. Bone scintigraphy is a sensitive method to detect HOA. In this case, a 49-year-old man who had hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with advanced stage non-small cell lung carcinoma is presented and a review of the literature is performed.

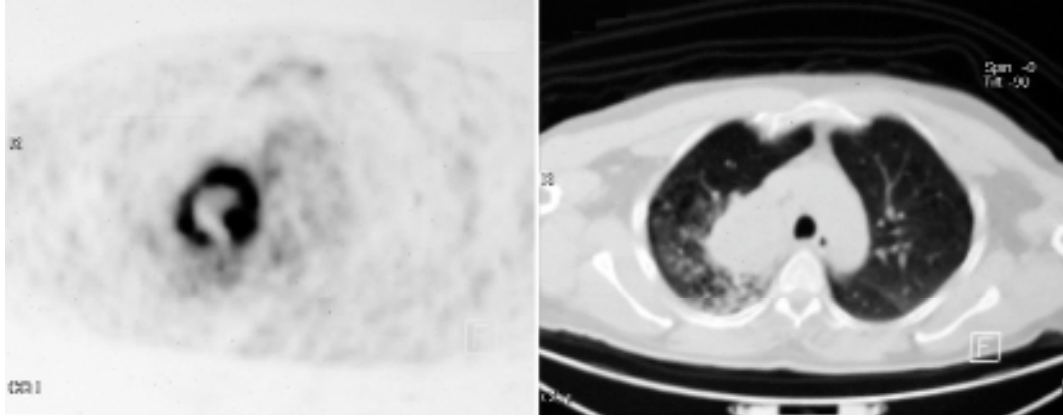
Key words: Lung cancer; hypertrophic osteoarthropathy; periosteal new bone formation.

Hipertrofik pulmoner osteoartropati çoğunlukla akciğer kanserine bağlı bir paraneoplastik sendromdur. Olguların çoğu akciğer tümörleri ile kardiyovasküler ve gastrointestinal hastalıklara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Bu sendrom, diffüz periostite bağlı artiküler ağrı ve çomak parmak ile kendini gösterir.^[1]

Bu yazıda bacak ağrısı nedeniyle yapılan tetkiklerinde hipertrofik osteoartropati saptanan skuamöz hücreli akciğer kanseri tanılı bir olgunun klinik ve radyolojik bulguları sunuldu.

OLGU SUNUMU

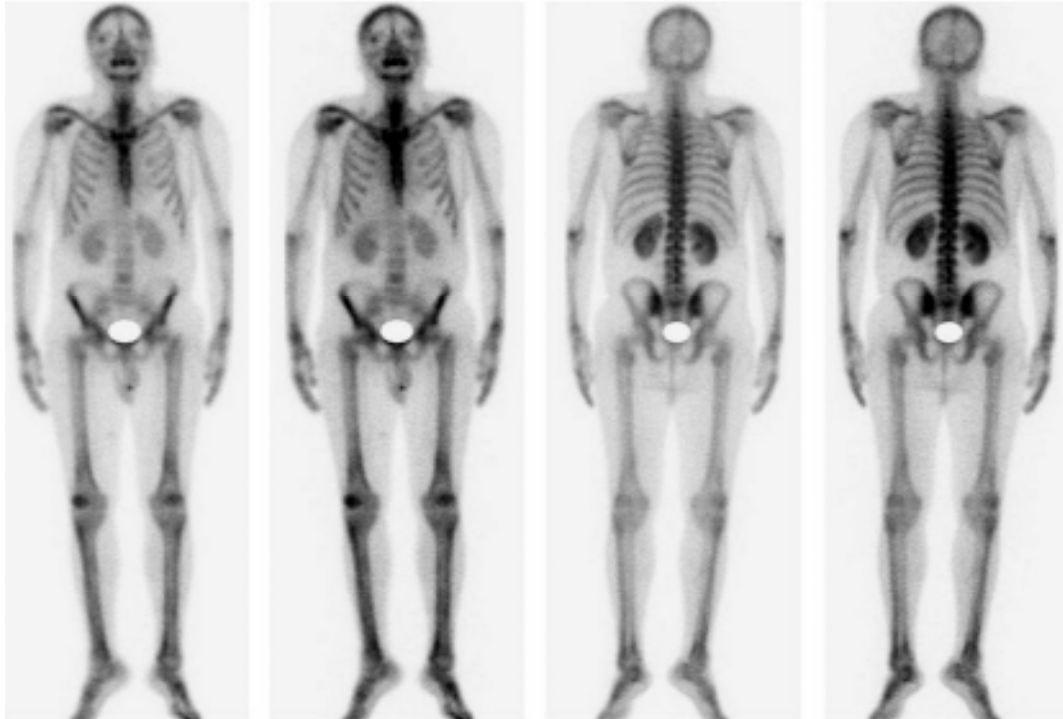
Mayıs 2007'de öksürük, kanlı balgam yakınmaları ile kliniğimize başvuran 49 yaşında erkek olgunun bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde sağ akciğer üst lob posterior segment yerleşimli 50x55 mm boyutlarında homojen yumuşak doku kitlesi saptandı. Bronkoskopide sağ üst lob bronşunu tam tıkayan lezyon görüldü ve alınan biyopsi sonucu skuamöz hücreli karsinom olarak bildirildi. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi



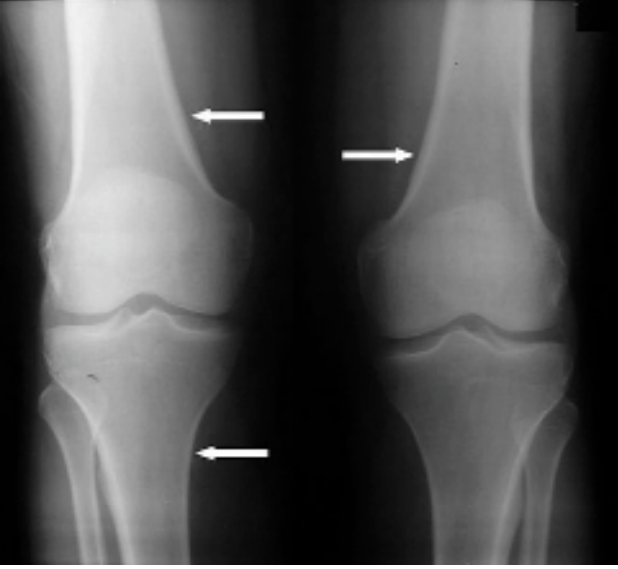
Şekil 1. PET/BT incelemesinde sağ akciğer üst lob posterior segment yerleşimli kitle lezyon görülüyor.

(PET/BT) incelemesinde sağ akciğer üst lobda bilinen paramediastinal yerleşimli malign hipermetabolik kitlenin yanısıra kranyalinde malign karakterde hipermetabolik diğer bir odak, sağ akciğer alt lob süperior segmentte metastaz düşündürülen hafifçe hipermetabolik odak ve mediastende sağ paratrakeal lenfatiklerde hafifçe hipermetabolik diğer bir odak saptandı (Şekil 1). Ayrıca sağ sürrenalde de metastaz ile uyumlu hipermetabolik bir odak daha vardı.

Gemcitabin ve sisplatinde oluşan 4 kür kombinasyon kemoterapisi ardından çekilen toraks tomografisinde progresyon izlenen ve hemoptizi şikayeti olan olguya akciğere yönelik 3 Gy fraksiyon dozu ile toplam 36 Gy eksternal radyoterapi uygulandı. Bilateral alt ekstremitelerde ağrı nedeniyle çekilen tüm vücut kemik sintigrafisinde (TVKS) bilateral tibialar boyunca kortikal bölgeye uyan lineer artmış aktivite tutulumu izlendi (Şekil 2, 3).



Şekil 2. Tüm vücut kemik sintigrafisinde alt ekstremitelerde kortikal bölgeye uyan bölgelerde lineer aktivite tutulumu ile kendini gösteren hipertofik osteoartropati görülüyor.



Şekil 3. Distal femur ve proksimal tibiyanın antero-posterior görüntüsü. Kortikal bölgelerde periosteal yeni kemik oluşumu görülüyor.

Tarif edilen tutulum hipertrofik pulmoner osteoartropati lehine değerlendirildi. Bu dönemde istenen rutin kan ve biyokimya tetkiklerinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Non-steroid antienflamatuar ilaç (NSAİİ) tedavisi ve rutin kontrol planlandı.

TARTIŞMA

Hipertrofik pulmoner osteoartropati ilk defa Marie ve Bambarger tarafından 19. yüzyılın sonunda tanımlanmış bir paraneoplastik sendromdur.^[2,3] Primer ya da sekonder nedenlere bağlı olarak gelişir. Pakidermoperiostosis veya Touraine-Solante-Gole sendromu olarak bilinen primer formu (%5) sıklıkla erkeklerde görülür ve aileseldir.^[4] Sekonder formu ise altta yatan hastalığa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. En sık nedeni akciğer kanseridir. Olguların %90'ı bir maligniteye bağlı olmakla beraber ilk olarak bronşiektazi ile ilişkili olarak tanımlanmıştır ve akciğer apseleri ya da ampiyemler, siyanotik doğuştan kalp hastalığı ya da kistik fibrozis gibi hastalıklara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Akciğer kanseri tanılı hastaların %17'sinde hipertrofik pulmoner osteoartropati görülebilmekte, bununla birlikte herhangi bir bir prognostik önem taşımamaktadır.^[5,6]

El ve ayak parmaklarında çomaklaşma, uzun kemiklerde periostit ve bazı olgularda poliartrit ile kendini gösterir. Periostit iyi bilinen bir radyografik özelliktir ve dağılımı genellikle simetriktrdir. En sık alt ekstremitelerde görülmektedir. İlk olarak uzun tubüler kemiklerin metafiz ve distal diyafiz bölgeleri etkilenir ve hastalığın progresyonuyla epifize ilerler. İnterosseöz membranın etkilenmesi HOA oluşumunun son adımıdır. Tibia ve fibula en sık etkilenen kemiklerdir ve femur ve ulna bunları takip etmektedir. Çomak parmak, parmak uçlarının distalinde yumuşak dokudaki kalınlaşmaya bağlı görülen bülböz genişlemedir ve pulmoner HOA olgularında genellikle vardır; fakat olması şart değildir.^[7]

Hipertrofik osteoartropati'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, önerilen bazı hipotezler vardır. Nörojenik teori, sorunlu organdan gönderilen nöral uyarıların vagal efferent refleks ile vazodilatasyona yol açtığı ve dış fibröz tabakadaki enflamatuvar yuvarlak hücre infiltrasyonuna periostal cevabın yeni kemik oluşumuyla sonuçlandığı şeklindedir. Vagotomi ya da atropinle semptomların gerilemesi buna kanıt olarak gösterilmektedir.^[8,9] Humoral teori, osteoartropati gelişimini prostoglandinler, ferritin, bradikinin, östrojen ve büyüme hormonu gibi maddelerin salınımına bağlamaktadır. Son dönemde, bazı araştırmacılar hipertrofik osteoartropati gelişiminde güçlü bir endotelial hücre-stimulan faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) önemine dikkat çekmektedir.^[10,11] VEGF bazı tümörler tarafından ya da akciğerlerin filtre görevini yerine getirememesi nedeniyle periferik dokularda biriken megakaryositler tarafından salgılanmaktadır. Ayrıca subperiostal kemik oluşturan hücrelerce VEGF ekprese edilmektedir. Oktreotid ile VEGF inhibisyonunun HOA bulgularında gerileme sağlanması da bu hipotezi desteklemektedir.^[12] Bununla birlikte sendromun gelişiminde, muhtemelen birden fazla mekanizma rol oynamaktadır.

Radyografik olarak falanks ve uzun kemiklerin distalinde epifizyal bölgelerin başlangıçlarındaki düzensiz periostal proliferasyon, medüller kavitede daralma olmaksızın kalınlaşma, çomaklaşma ve bazen akro-osteolizis görülebilmektedir.

KAYNAKLAR

TVKS'inde uzun kemiklerin diyafizlerinin kortikal sınırları boyunca artmış radyofarmosötik ajan tutulumu mevcuttur. Ayrıca uzun kemiklerin jukta-artiküler bölgeleri ve özellikle falankslarda radyoaktivite tutulumu görülebilmektedir. TVKS lezyonların aktif olduğu dönemde tanısal açıdan oldukça yüksek duyarlılığa sahiptir ve sintigrafik bulgular sıklıkla radyografik bulgulardan daha önce ortaya çıkmaktadır.^[12]

Hipertrofik pulmoner osteoartropati bulguları altta yatan hastalığın tedavisi sonrası geri dönüşlü olabilir. Bu nedenle "HOA'nın standart tedavisi primer lezyonun rezeksiyonudur" denebilir. Rezeksiyon ile semptom ve bulgular hızlı bir şekilde remisyon sağlamaktadır. İnoperabl hastalıkta, radyoterapi ve kemoterapi de buna benzer gelişmeye neden olabilmektedir.^[13,14] Ancak bu gerçekleşene kadar ya da mümkün olmadığı durumlarda semptomları gidermeye yönelik NSAİİ'ler veya bifosfonatlar kullanılabilir.^[15] Ayrıca dirençli olgularda subkutan oktreotid, intravenöz ketorolak, intravenöz bevasizumab veya trunkal vagotomi ile semptomların giderilebileceğini gösteren olgu sunumları da mevcuttur.^[16-19] Olgumuzun bacak ağrısı NSAİİ'ye cevap vermiştir. Olgumuz, 12 fraksiyonda uygulanan 36 Gy akciğer radyoterapisi ardından bilateral alt ekstremitte ağrısında azalma tarif etmiştir. Bununla birlikte olgumuz sistemik hastalığa sahiptir ve metastazları kemoterapi ile kontrol altında değildir. TVKS bulguları 1 ile 6 ay arasında değişen sürelerde normale dönmekte olup, tedaviye cevabın takibinde sintigrafi oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Olgumuzun sintigrafi bulguları, radyoterapi ardından yeterli zaman geçmemesi nedeniyle yeni bir TVKS ile tetkik edilememiştir.

Sekonder HOA olgularının çoğu akciğer kanserine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bulguların belirlenmesi gizli primer akciğer kanserinin bulunmasını sağlayabilir. Akciğer kanseri tanısı konulmuş hastalarda ise tablonun metastaz ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu olgu, bilateral alt ekstremitte ağrısı gelişen akciğer kanserli hastalarda ayırıcı tanıda hipertrofik osteoartropatiye dikkat çekmek amacı ile sunuldu.

1. McNaughton DA, Nguyen BD. AJR teaching file: Cavitated mass with hypertrophic osteoarthropathy. AJR Am J Roentgenol 2007;188(3 Suppl):S7-9.
2. von Bamberger E. Veränderungen der röhrenknochen bei bronchiektasie. Wien Klin Wochenschr 1889;2:226.
3. Marie P. De l'osteo-arthropathie hypertrophique pneumique. Rev Med Paris 1890;10:1-36.
4. Vogl A, Goldfischer S. Pachydermoperiostosis. Primary or idiopathic hypertrophic osteoarthropathy. Am J Med 1962;33:166-87.
5. Martinez-Lavin M. Cardiogenic hypertrophic osteoarthropathy. Clin Exp Rheumatol 1992;10 Suppl 7:19-21.
6. Yang WC, Lin SC, Liu TC, Chen CJ, Yen JH, Ou TT, et al. Clubbed fingers and hypertrophic osteoarthropathy in a patient with squamous cell carcinoma of the lung. Kaohsiung J Med Sci 2003;19:183-7.
7. Gerber RB, Mazzone P, Arroliga AC. Paraneoplastic syndromes associated with bronchogenic carcinoma. Clin Chest Med 2002;23:257-64.
8. Kurzrock R, Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumors. Am J Med 1995;99:662-71.
9. Nashitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Elias N, Yeshurun D. Cancer-associated rheumatic disorders: clues to occult neoplasia. Semin Arthritis Rheum 1995;24:231-41.
10. Wegrowski Y, Gillery P, Serpier H, Georges N, Combemale P, Kalis B, et al. Alteration of matrix macromolecule synthesis by fibroblasts from a patient with pachydermoperiostosis. J Invest Dermatol 1996;106:70-4.
11. Matucci-Cerinic M, Martinez-Lavin M, Rojo F, Fonseca C, Kahaleh BM. von Willebrand factor antigen in hypertrophic osteoarthropathy. J Rheumatol 1992;19:765-7.
12. Silveira LH, Martínez-Lavín M, Pineda C, Fonseca MC, Navarro C, Nava A. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. Clin Exp Rheumatol 2000;18:57-62.
13. Kroon HM, Pauwels EK. Bone scintigraphy for the detection and follow-up of hypertrophic osteoarthropathy. Diagn Imaging 1982;51:47-55.
14. Albrecht S, Keller A. Postchemotherapeutic reversibility of hypertrophic osteoarthropathy in a patient with bronchogenic adenocarcinoma. Clin Nucl Med 2003;28:463-6.
15. Shih WJ. Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy and its resolution. Semin Nucl Med 2004;34:159-63.
16. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A.

- Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol* 2004;23:330-2.
17. Blackwell N, Bangham L, Hughes M, Melzack D, Trotman I. Treatment of resistant pain in hypertrophic pulmonary arthropathy with ketorolac. *Thorax* 1993;48:401.
18. Kozak KR, Milne GL, Morrow JD, Cuiffo BP. Hypertrophic osteoarthropathy pathogenesis: a case highlighting the potential role for cyclo-oxygenase-2-derived prostaglandin E2. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:452-6.
19. Ooi A, Saad RA, Moorjani N, Amer KM. Effective symptomatic relief of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy by video-assisted thoracic surgery truncal vagotomy. *Ann Thorac Surg* 2007;83:684-5.