

*Semmelweis Orvostudományi Egyetem Bőr-, Nemikórtani-, Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Prof. Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanár)*

Colonicarcinomával társult dermatomyositis Dermatomyositis associated to the carcinoma of the colon

KUZMANOVSZKI DANIELLA DR., WIKONKÁL NORBERT DR., SZIGETI ÁGNES DR.,
KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 49 éves nőbetegük esetét ismertetik. Felső légúti infekció lezajlása után 3 héttel arci, kézfeji oedema, livid-erythema alakult ki proximális izomgyengeséggel. Laboratóriumi leletei magas kreatinkináz- (CK-) laktátdehidrogenáz (LDH) szintet, mérsékelten emelkedett májenzim szintet mutattak. A klinikai és laboratóriumi tünetek dermatomyositist igazoltak, szisztémás szteroid kezelés került bevezetésre. A tumorkutatás során colonosopia vizsgálat a rectum-sigma határon, lumen kerületének 75%-ra kiterjedő, körkörös, szabálytalan felszínű, vérzékeny, kemény tapintatú tumort mutatott. Szövetani vizsgálat colon adenocarcinomat igazolt. A tumor műtéti eltávolítását követő akut veseelégtelenség nem volt uralható és a beteg exitált.

A szerzők arra hívják fel a figyelmet, hogy dermatomyositis kialakulásakor gondolni kell malignus tumorok jelenlétére. A széleskörű tumorkutatás elengedhetetlen, a daganat eltávolítása nélkül remisszió nem várható.

Kulcsszavak:
dermatomyositis - colon adenocarcinoma -
malignus tumor

SUMMARY

The history of a 49-year-old woman will be presented. 3 weeks after an upper respiratory tract infection, oedema, livid erythema developed on the face and dorsal hands with rapidly worsening weakness of the proximal muscles. Laboratory results presented high creatin kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and moderately elevated liver enzymes. As clinical findings and laboratory results supported dermatomyositis, parenteral steroid medication was initiated. In search of neoplasms colonoscopy was performed. Colonoscopy displayed a compact, concentric tumor with the irregular vulnerable mucosal surface which affected 75% of lumen circumference. Histology verified a colorectal adenocarcinoma. The tumor resection was complicated by renal failure and the patient could not survive the severe complication.

In the cases of dermatomyositis a substantial and early tumor search is crucial. Malignancy associated dermatomyositis symptoms do not show regression without curative treatment of the underlying tumors.

Key words:
dermatomyositis - colon cancer -
malignant tumour

Az autoimmun betegségek egy részének hátterében malignus tumorok állhatnak, ezen belül is kiemelkedő gyakoriságú a dermatomyositis (DM) és neoplasia együttes előfordulása (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 19, 21). Az összes DM eset mintegy 20-25 %-ában lehetnek jelen rosszindulatú tumorok (6, 9, 10). Májig sem eldöntött, hogy a DM vagy a malignoma kialakulása indul meg előbb (5, 9, 10, 21). A tumorral társult esetek rosszabbul reagálnak a terápiára, nagyobb gyógyszerdózist igényelnek. Amennyiben a betegséget előidéző daganatot sikeresen szanálják, úgy a tünetek gyógyszeresen könnyebben befolyásolhatóak, sőt, teljes gyógyulás is elérhető (1, 2, 5, 9, 10).

Esetismertetés

49 éves nőbeteg anamnézisében lényeges kóros megbetegedés, műtét nem szerepel.

Felső légúti infekciót követően jelentek meg livid-erythemás bőrtünetei elsősorban a fénynek kitett helyeken, melyhez szimmetrikus proximális izomgyengeség társult.

Kontakt dermatitisnek véleményezték tüneteit, ezért kis dózisu per os steroid kezelést kapott. Ezalatt állapota tovább romlott: proximális izomcsoportjai egyre nehezebben működtek (kéz emelése, lépcsőn járás, guggolás), mozgása beszűkült. Az arcon, nyakon, felső végtagon kifejezett oedema, diffúz livid erythema, mindkétoldali combon diszkrét erythema alakult ki (1., 2. ábra). Az ekkor elvégzett laboratóriumi vizsgálatok emelkedett CK értéket mutattak, klinikánkra dermatomyositis iránydiagnózissal küldték.

Felvételekor a rendkívül elesett állapotban lévő nőbeteg bőre a törzs felső részén, a ruhakivágásnak megfelelően, a felkarokon, a combokon, erythemás, infiltrált, érintésre fájdalmas, meleg tapintatú volt (3. ábra). A szemek körül livid-erythemás, kifejezetten oedemás volt a bőr (1-2. ábra). A kézfejeiken oedema, erythema, a metacarpo-phalangealis ízületek felett erythemás, hámló papulák, (Gottron-papulák) (4. ábra), periungualis erythema volt látható. A proximális izmokban az alsó és felső végtagokon egyaránt izomgyengeség volt tapasztalható.

Megtartott étvágy melletti csekély mértékű fogyásról (2 kg 4 hét alatt) számolt be a beteg, székelési zavart, hasi panaszt nem jelzett.

A felvételt követően végzett laboratóriumi vizsgálatok kifejezetten emelkedett kreatin-kináz (CK) (2409 U/l), CKMB (88 U/l), laktátdehidrogenáz (LDH) (1460 U/l) szintet, mérsékelten magas májenzim szinteket (GOT: 214 U/l, GPT: 83 U/l, GGT: 37 U/l) mutattak. Immunlaboratóriumi vizsgálata során ANA (1:160) pozitivitást, anti-Jo1



1-2. ábra
Heliotrop rash

negativitást észleltünk. Agaróz gél ELFO Alfa-1 frakció emelkedést, immunoelektroforézis enyhén csökkent IgG szintet igazolt.

A klinikai kép, a laboratóriumi eltérések alapján dermatomyositis diagnózisát állítottuk fel. 125 mg /die dózisú intravénás methylprednisolon kezelést kezdtünk, melyet fokozatosan csökkentettük, 64 mg/die per os methylprednisolon dózisig.

A steroid kezelés mellett bal alkari oedema, erythema, fájdalom lépett fel, a proximális izomgyengeség perzisztált, és distális izomgyengeség, mozgás nehezítettség is kialakult. Doppler UH mélyvénás thrombosit nem igazolt, az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok során (steroid mellett) leukocytosit (WBC: 19,8 G/l), emelkedett CRP szintet (13,7 U/l) észleltünk, emellett hőemelkedés alakult ki. A steroid kezelés szövődményeként kialakult erysipelas antebrachii l.s. diagnózisát állítottuk fel és a kezelést 3x600mg clindamycinnel egészítettük ki.

A bevezetett antibiotikum mellett a beteg orbánca szanálódott, azonban az immunszuppresszív kezelésre a CK csekély mértékben csökkent, a beteg panaszai minimális javulás után stagnáltak. Rész-



3. ábra
V-jel



4. ábra
Gottron papulák

letes tumorkutatást végeztünk: szérumbéta-hCG érték kifejezetten magas volt (460,53 U/l), egyéb *tumormarkerek*: a carcinoembrionális antigén (emésztőrendszer), carbohydrat antigén 15-3 (emlő), cancer antigén 125 (ovarium) CA19-9 (emésztőrendszer) negatívnak bizonyultak. A *hasi UH* a diffuse májlaesion kívül kóros eltérést nem talált. A *nőgyógyászati konzílium* során a kismencedei UH, transvaginalis UH és a fizikális vizsgálat kóros eltérést nem mutatott. *Mellkasröntgen-, gastroscopia-, fül-orr-gégészeti vizsgálata* neoplasziát nem igazolt. *Széket-Weber teszt* erős pozitivitást adott. Colonoscopia során rectum-sigma határon, lumen kerületének 75%-ra kiterjedő, körkörös, szabálytalan felszínű, vérzékeny, kemény tapintatú tumor igazolódott makroszkóposan, amely szövettanilag colon adenocarcinomának felelt meg.

A beteg a tumor eltávolítása céljából a területileg illetékes sebészeti osztályra került, ahol a bal oldali hemicolectomiát követően akut műtéti szövődményeként fellépő veseelégtelenség következtében exitalt.

Megbeszélés

A dermatomyositis a gyulladásos myopathiák csoportjába tartozó, ismeretlen etiológiájú autoimmun kórkép; szimmetrikus, elsősorban a proximális vázizomzatra lokalizálódó izomgyengeség, valamint karakterisztikus bőrelváltozások jellemzik (2, 6, 11, 12, 14, 15, 17, 20).

A diagnózis felállításához először *Bohan és Peter* dolgozta ki az 5 feltételt tartalmazó kritériumrendszert 1975-

ben. Az öt kritériumból 4 a myopathiával kapcsolatos: magába foglalja a proximalis izmok progresszív szimmetrikus izomgyengeségét, az izomenzimek emelkedett szérum szintjét (CK, GOT, GPT, LDH, aldoláz), elektromyogramm eltéréseket (kis amplitúdójú, polifázisos hullámok, magas frekvenciájú tüskék, spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok), az izombiopszia pozitívítása (mononuclearis sejtes infiltráció, fagocitózis, az izomrostok nekrozisa, de- és regenerációja, kapilláriselzáródás, a kötőszövet felszaporodás). Az 5. feltétel a specifikus bőrtünetek megjelenését jelöli. (4,20)

Betegünknel a típusos bőrelváltozások jelen voltak, úgy, mint a heliotroph rash (1. ábra), a Gottron-jel (2. ábra) és a ruhakivágásnak megfelelő erythema, az ún. V-jel (3. ábra). Emellett a Bohan-Peter kritériumok közül proximalis izmok szimmetrikus gyengesége, az izomenzimek emelkedett szérum szintje betegünknel teljesült, az izombiopsziától és az EMG vizsgálatától esetünk típusossága miatt eltekintettünk.

A diagnózis felállítása után szisztémás szteroid kezelést indítottunk, emellett széleskörű tumorkutatást végeztünk. Colonoscopia vizsgálattal a rectum-sigma határon, lumen kerületének 75%-ra kiterjedő, körkörös, szabálytalan felszínű, vérzékeny, kemény tapintatú tumort találtak, a szövettani vizsgálat colon adenocarcinomát igazolt.

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák (IIM) malignus daganatokkal való társulása régóta foglalkoztatja a klinikusokat és a kutatókat. Először 1916-ban Sertiz közölte izombiopsziával igazolt dermatomyositis és gyomorcarcinoma együttes jelenlétét (3, 7, 8, 9, 18, 19, 21). Azóta számos tanulmányban vizsgálták a DM és a rosszindulatú tumorok kapcsolatát. DM esetén a malignomák előfordulási aránya férfiaknál 2,4-szer, nők esetén 3,4-szer nagyobb, mint az átlagnépességben. Nőknél a dermatomyositis diagnózis felállítása utáni 5 évben az ovariumcarcinoma 16,7-szer gyakoribb, mint a DM-ben nem szenvedő nők esetében. (1, 5, 7, 8, 9, 10, 19, 21). Irodalmi hivatkozások szerint ebben a betegcsoportban neoplasia az összes eset 20-25%-ában lehet jelen. (6, 9, 10). A DM-es esetek 25%-ában a diagnózis felállítását követő 2 éven belül diagnosztizálnak neoplasiát (14).

Nem csak a DM, de az IIM-k több formája is társulhat tumoral: juvenilis IIM, amyopathiás DM (ADM), zárványtestes myositis (2, 12, 14, 15, 16) esetén azonban a DM-nél jóval ritkábban írták le malignomával történő együttes előfordulásukat.

Felnőtteknél elsősorban ovariumcarcinomával, gastrointestinális daganatokkal – gyomor-, colorectalis daganatokkal –, tüdőtumoral, pancreas neoplasiával, ritkábban lymphomával, melanomával, mycosis fungoidesszel, Kaposi sarcomával társulhat. Gyermekeknél a DM paraneoplasiaként ritkán fordul elő, ezekben az esetekben a háttérben rendszerint hematológiai kórképek állnak. (5, 7, 11, 14, 15, 18, 19, 21).

Nőknél a DM gyakrabban alakul ki, a tumoral társult DM-ek száma 40 éves kor fölött növekszik, de a rizikó a 45 évnél fiatalabbakban is emelkedett az egészséges populációhoz képest (2, 5, 7, 9, 10, 21).

A Távol-Keleten, elsősorban Kínában, Japánban és Szingapúrban a DM és a nasopharyngeális carcinoma együttes előfordulása a jellemző (2, 7, 11, 21).

A daganat megjelenhet a myositis előtt, vele egy időben, illetve évekkel a dermatomyositis kimutatása után is (3, 10, 14, 17, 19).

Kutatás tárgya, hogy a rosszindulatú daganat milyen módon indukálja a dermatomyositis tüneteinek kialakulását. Számos feltevés került napvilágra a tumor szerepéről az autoimmun folyamatok beindításában (1, 3, 5). Felmerül, hogy a DM kezelése során alkalmazott immunszuppresszív kezelés következtében alakulnak ki a malignomák; egyes feltételezések szerint a közös környezeti tényezők (vírusok, kemikáliák) alakítják ki a DM és a neoplasia együttes megjelenését (1, 2, 3, 6, 7, 8, 19).

A daganattal társult DM esetén az autoantitestek – myositisspecifikus antitestek (MSA), közülük az anti-Jo-1 –, mint esetünkben is, gyakran hiányoznak (11, 12, 13, 20).

Paraneoplastikus dermatomyositis esetén a tumor kezelése – sebészi eltávolítás, sugárkezelés, citosztatikus kezelés – nélkülözhetetlen a DM remissziójához. Így csökkenthető a korábban a DM kezelésekként alkalmazott gyógyszerdózis, sőt – amennyiben a beteg daganatmentessé tehető – teljes gyógyulás is lehetséges (2, 5, 10, 14, 19, 21). A daganat későbbi progressziója, metastasisa esetén a bőr- és izomtünetek ismételtelen megjelenhetnek, illetve súlyosbodhatnak (2, 5, 21).

Az általunk ismertett esetnél a colon adenocarcinoma eltávolítása után a beteg az akut szövődmenyként fellépő veseelégtelenség következtében exitált, így nem értékelhető az a megfigyelés, hogy a műtét előtt alkalmazott immunszuppresszív kezelés (nagy dózisú szisztémás szteroid) csekély mértékben javított a beteg állapotán.

Tumoral társult dermatomyositis esetén a malignoma kezelése nélkül a DM tüneteit tekintve nem várható remisszió, esetismertetésünkkel felhívjuk a figyelmet arra, hogy DM-ben szenvedő betegeknel a széles körű és korán elkezdett tumorkutatás elengedhetetlen.

IRODALOM

1. Airio A., Pukkala E., Isomaki H.: Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* (1995) 22, 1300-3.
2. András Cs., Ponyi A., Constantín T. és mtsai.: Myositisek tumoral történő társulása. *Magyar Onkológia* (2002) 46, 253-9.
3. Antiochos B. B., Brown L. A., Li Z. és mtsai.: Malignancy is associated with dermatomyositis but not polymyositis in Northern New England, USA. *J Rheumatol.* (2009) 36, 2704-10.
4. Bohan A., Peter J. B.: Polymyositis and dermatomyositis (parts 1 and 2). *N Eng J Med* (1975) 292, 344-7, 403-7.
5. Bonneblanc J. M., Bernard P., Fayol J.: Dermatomyositis and malignancy. A multicenter co-operative study. *Dermatologica* (1990) 180, 212-6.
6. Braun-Falco O., Plewig G., Burgdorf W. és mtsai.: *Dermatologie und Venereologie*. Springer, (2008) Heidelberg.
7. Callen J. P.: Relation between dermatomyositis and polymyositis and cancer. *Lancet* (2001) 357, 85-6.
8. Fujita J., Tokuda M., Bandoh S. és mtsai.: Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int* (2001) 20, 81-4.

9. Hill C. L., Zhang Y., Sigurgeirsson B. és mtsai.: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* (2001) 357, 96-100.
10. Leow Y. H., Goh C. L.: Malignancy in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol* (1997) 36, 04-7.
11. Marschalkó M., Pónyai Gy., Ablonczy É. És mtsai.: Dermatomyositis, klinikai megfigyelések 34 betegen. *Orvosi Hetilap*, (2000) 141, 225-231.
12. Marschalkó M., Pónyai Gy.: Dermatomyositis. *Allergológia és Klinikai Immunológia*. (1998) 184-189.
13. Miller F. W.: Myositis-specific autoantibodies. *JAMA* (1993) 270, 1846-9.
14. Pónyai Gy., Marschalkó M., Ablonczy É.: Dermatomyositis és malignus tumorok együttes előfordulása: klinikai vizsgálat 39 betegen, *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2004) 80, 63-65.
15. Richard D. Sontheimer, Melissa I. Costner: Dermatomyositis Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (2007) Chapter 172.
16. Rider L. G., Miller F. W.: Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* (1997) 23, 619-55.
17. Smith E. S., Hallman J. R., DeLuca A. M. és mtsai.: Dermatomyositis: a clinicopathological study of 40 patients. *Am J Dermatopathol*. (2009) 31, 61-7.
18. Stertz G.: Polymyositis. *Berl Klin Wochenshr* (1916) 53, 489.
19. Yazici Y., Kagen L. J.: The association of malignancy with myositis. *Curr Opin Rheumatol* (2000) 12, 498-500.
20. Veres G., Marschalkó M., Kárpáti S. és mtsai.: Dermatomyositishez társult cutan calcinosis diltiazem kezelése. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2002) 78, 169.172.
21. Whitmore S. E., Rosenshein N. B., Provost T. T.: Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine* (1994) 73, 153-60.

Érkezett: 2010. VIII. 20.

Közlésre elfogadva: 2010. XI. 10.