

# Raynaud fenomeni ile başvuran hepatosellüler karsinom olgusu

A case of hepatocellular carcinoma associated with raynaud's phenomenon

Cem ŞAHAN<sup>1</sup>, Emre AKSAKAL<sup>2</sup>, Tanja ÜÇER<sup>3</sup>

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>1</sup>, Kardiyoloji Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>3</sup>

Hepatosellüler karsinom (HSK) klasik olarak sağ üst kadranda ağrı, karın şişkinliği ve kilo kaybı ile kendini gösterir. HSK bazen paraneoplastik bulgularla birlikte olabilir. Bu manifestasyonların mekanizmaları iyi bilinmemektedir. Malignensi dijital iskemi birlikteliği ilk kez 1884 ve 1891 yıllarında rapor edilmiştir. Bunu takiben az sayıda ilerlemiş mide ve özofagus kanseri ile Raynaud hastalığı birlikteliği rapor edilmiştir. Raynaud fenomeni 50 yaşın üzerinde başlamışsa, parmaklarda asimetrik tutulum varsa sıklıkla paraneoplastiktir. Paraneoplastik Raynaud fenomeni tümör rezeksiyonundan sonra gerileyebilir. Bu makalede Raynaud fenomeni ile hepatosellüler karsinom birlikteliği olan bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Hepatosellüler karsinom, Raynaud fenomeni, paraneoplastik sendrom

Hepatocellular carcinoma (HCC) may present in one of several ways. The classical presentation is with right upper quadrant abdominal pain, abdominal swelling and weight loss. HCC may also be associated with several paraneoplastic manifestations. The mechanisms of these manifestations are not well known. The association of digital ischemia and malignancy was reported as early as 1884 and 1891. A few other reports followed in which Raynaud's disease was associated with advanced stomach or esophageal cancer. Raynaud's phenomenon first presenting at age 50 years or more, often with asymmetric involvement of fingers and evolution to necrosis, is frequently paraneoplastic. Occasionally, paraneoplastic Raynaud's phenomenon remits after tumor resection. We report a case of hepatocellular carcinoma associated with Raynaud's phenomenon.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma, Raynaud's phenomenon, paraneoplastic syndrome

Hepatosellüler karsinom (HSK) klasik olarak sağ üst kadranda ağrı, karın şişkinliği ve kilo kaybı ile kendini gösterir. HSK bazen paraneoplastik bulgularla birlikte olabilir. Bazen bu bulgu ve paraneoplastik sendromlar hastanın ilk şikayeti olabilir. Ektopik hormonal sendromlar, hipoglisemi ve hiperlipidemi gibi metabolik değişiklikler deri değişiklikleri ve ateş, lökositoz gibi bulgular HSK'un paraneoplastik manifestasyonlarıdır (1). Bu manifestasyonların mekanizmaları iyi bilinmemektedir.

Raynaud fenomeni malignite ile ilişkisi ilgi çeken bir konudur. Dijital iskemi ile malignensi ilişkisi ilk kez 1884 ve 1891 yıllarında rapor edilmiştir. Bir çok kanser ile birlikteliği bildirilmiştir (2, 3). Ancak literatürde HSK ile Raynaud fenomeni birlikteliğine rastlanmamıştır. Bu olgu sunumunda daha önce birlikteliğine literatürde rastlamadığımız Raynaud fenomeni ile başvuran HSK olgusu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

69 yaşındaki erkek olgu, 2 aydır mevcut klasik Raynaud fenomeni tanımlıyordu. Bunun dışında herhangi bir şikayeti yoktu. Fizik muayenede bantında deri altı yağ dokusu artmış, sağ üst kadranda derin palpasyonla hassasiyet ve 2 santimetrelilik hepatomegali mevcuttu. Olgunun tüm biyokimya testleri karaciğer fonksiyon testleri dışında normaldi. Serum CEA ve CA değerleri normal sınırlar içindeydi. Serum alfa-fetoprotein değeri 323 IU/mI olarak ölçüldü. Anti-trombin III, protein C, S seviyeleri normal, kriyoglobülin, anti-kardiyoipin ve hepatit paneli negatif, tiroid fonksiyon testleri normal olarak bulundu. Bilgisayarlı batın tomografisinde, karaciğer boyutları normal sınırlarda, konturları düzensiz ve kaudat lob hipertrofik olarak izlendi. Sağ lob posterior segmente 4x3 cm, subkapsüler yerleşimli sol lob mediyal segmentte 3,5x3 cm boyutlu arteriyel fazda mikst kontrastlanan, portal venöz fazda kontrastını kaybeden 2 adet kitle lezyonu izlendi. Sağ lob subdiaframatik alanda 4 cm çapında ar-

teriyel fazda karaciğer parankimine göre daha hafif homojen hipodens, portal ve venöz fazda kontrastını kaybederek hipodens hale gelen kitle lezyonu izlendi. Ayrıca sağ lob posterior segmentte arteriyel fazda net olarak seçilemeyen ancak portal fazda izlenebilen birbirine yakın 1,5-2 cm çapında hipodens alanlar izlendi. Arteriyel fazda kontrastlanan lezyonlar hepatomayla uyumlu olarak, portal venöz fazda izlenen alanlar dejenerasyon nodülü olarak düşünüldü. Hepatoma ile uyumlu lezyonlardan yapılan karaciğer kitle biyopsileri hepatosellüler karsinom olarak rapor edildi. Alfa-fetoprotein yüksekliği, dinamik tomografi ve patoloji bulguları ve kronik karaciğer hastalığı zemini göz önünde bulundurularak HSK tanısı konuldu.

## TARTIŞMA

Hepatosellüler karsinom (HSK) klasik olarak sağ üst kadranda ağrısı, karın şişkinliği ve kilo kaybı ile kendini gösterir. HSK bazen paraneoplastik bulgularla birlikte olabilir (Tablo 1). Bazen bu bulgu ve paraneoplastik sendromlar hastanın ilk şikayeti olabilir.

**Tablo 1.** HSK'un paraneoplastik manifestasyonları (kaynak 3'ten değiştirilerek)

Ektopik hormonal sendromlar	
	Eritrositoz
	Hiperkalsemi
	Seksüel değişiklikler
	Karsinoid sendrom
	Hipertrofik osteoartropati
Metabolik değişiklikler	
	Hipoglisemi
	Hiperkolesterolemi
	Porfiria kutanea tarda
Deri değişiklikleri	
	Pitriasis rotunda
	Vitiligo
	Tromboflebitis migrans
Çeşitli	
	Ateş
	Lökositoz
	Kaşeksi

Malign hastalıkların paraneoplastik etkilerine bağlı iskelet sistemi bulguları daha çok kendilerini miyopati ve artropatiler şeklinde gösterir (Tablo 2). Hipertrofik osteoartropati, kanser poliartropatisi ve dermatomiyozit sık bilinen paraneoplastik sendromlardır.

Raynaud fenomeni tipik olarak soğuğa maruz kalma ve emosyonel stresle başlayan parmak uçlarında epizodik iskemi sonucu gelişen trifazik

**Tablo 2.** Kanser ile ilişkili olabilen romatolojik sendromlar

A. Artropatiler	
	Lokal artiküler tutulum
	Kanser poliartriti
	Hipertrofik osteoartropati
	Polimiyaljiya romatika
	Palmar fasitisi
	Gut
	Relaps eden polikondrit
B. Muskuler bozukluklar	
	Dermatomiyozit
	Lokalize nodüler miyozit
	Nekrotizan miyopati
C. Skleroderma, pannükülit, fasitisi	
D. Vaskülit	
E. Değişik romatolojik hastalıklar	
	Sjögren sendromu
	Osteomalasi
	Kriyoglobulinemi

renk değişiklikleridir. Sırasıyla solukluk, siyanoz ve hiperemi görülür. Hastamızda bu trifazik renk değişikliği gözlenebiliyordu. Raynaud fenomeni normal erişkin nüfusun %3-10'unda gözlenir. Bunların çoğu kadındır. Raynaud hastalığı daha çok bilateral epizodik ve tüm parmaklarda görülen, solukluk fazının kısa sürdüğü, trofik değişikliklerin gelişmediği, endotel hasarının olmadığı, daha çok genç kadınları etkileyen ve başka bir hastalıkla birlikte olmayan bir antitedir. Raynaud fenomeni ise tek taraflı veya asimetrik olan, daha az parmağı tutan, solukluk fazı daha fazla süren, trofik değişikliklerin olabileceği, endotel hasarının tipik olduğu, gençlerle birlikte ileri yaşta görülebilen, klinik ve serolojik olarak bir çok hastalığa eşlik edebilen klinik bir durumdur. Bu nedenle olgumuzu Raynaud fenomeni olarak tanımlıyoruz. Raynaud fenomeni bir çok hastalıkla birlikte olabilir (Tablo 3). Ayırıcı tanı açısından hastamızda ilaç kullanım öyküsü yoktu. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Tıkayıcı arter hastalığını düşündüren nabız bulguları mevcut değildi. Kollajen hastalıklarına ait bulgu, semptom ve serolojik göstergeler bulunmuyordu. Bu nedenle

**Tablo 3.** Raynaud fenomenin görüldüğü hastalıklar

İdiopatik Raynaud hastalığı
İlaçlar
Feokromasitoma
Karsinoid sendrom
Ateroskleroz
Takayasu hastalığı
SLE
Kemoterapi
Kriyoglobulinemi
Paraproteinemiler
Soğuk aglütinin hastalığı
Torasik çıkış sendromları

olgumuzdaki Raynaud fenomeni HSK'un paraneoplastik bulgusu olarak değerlendirildi.

Raynaud fenomeni malignite ilişkisi ilk kez 1884 ile 1891 yıllarında rapor edilmiştir (1, 2). Bu raporlarda dijital iskemi neoplazinin servikal sempatik sisteme metastazına bağlıydı. Bizim hastamızın servikal MR değerlendirmesinde metastaz yoktu. Bunu takiben ilerlemiş mide ve özofagus kanserleri ile Raynaud fenomeni birlikteliği bildirildi (4-6). Domz ve arkadaşları 1961 yılında 56 yaşındaki bir kadında miyelofibroz, akciğer adenokarsinomu, kriyoglobülinemi ve Raynaud fenomeni birlikteliği tanımlamışlardır (7). Bu vaka da ilginç olarak akciğer tümörünün rezeksiyonundan bir hafta sonra dijital iskemi semptomları gerilemiştir. De Cross ve arkadaşlarına göre 1992 yılına kadar 17 vakada Raynaud fenomeni kanser birlikteliği tanımlanmıştır (8).

Paraneoplastik Raynaud fenomenin mekanizması belli değildir. Vazospazmı ve vazodilatasyonu sağlayan mekanizmalarda bir dengesizlik söz konusudur. Bizim olgumuz için HSK'lu tümör dokusundan bu tür maddelerin salınımı artmış olabilir. Raynaud fenomeninde endotel hasarı daima vardır (9). Azalmış prostasiklin veya artmış tromboksan, serotonin artmış kontraktıl yanıt, kan viskozite değişiklikleri Raynaud fenomenin patofizyolojisini oluşturur. Bu değişikliklerin sorumlusu tümörün salgısı olabilir.

Bu olgumuzdaki Raynaud fenomeninin muhtemel nedeni hepatosellüler karsinomdur. Bu kesin olarak söylenemez. Sonuç olarak Raynaud fenomeni ile başvuran ileri yaşlardaki asimetrik tutuluşu ve doku nekrozu olan olgularda paraneoplastik Raynaud fenomeni düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. O'Connor B . Symmetrical gangrene. *Br Med J* 1884; 1: 460.
2. Pagge CH, Pye-Smith PH. *Textbook of principles and practice of medicine*. Vol 2. 3 ed. London J&A Churchill, 1891: 118.
3. Bisceglie AM, Malignant neoplasm of the liver in: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). *Schiff Disease of the Liver*. Vol 2. 8 ed. Philadelphia. Lippincott Williams a Wilkins 1999; 1281-1304.
4. Pasteur W, Price-Jones C. A case of cancer of stomach, with unusual vascular and blood changes. *Trans Clin Soc lond*. 1901; 34: 160-164.
5. Hamilton WF. Carcinoma of oesophagus and Raynaud's disease. *Can Med Assoc J* 1920; 1: 670-671.
6. Bennet TL, Poulton EP. Raynaud's disease associated with cancer of the stomach. *Am J Med Sci* 1928; 176: 654-657.
7. Domz CA, Chapman CG. Pseudo-Raynaud's; cryoglobulinemia secondary to occult neoplasm. *Calif Med* 1961; 95: 391-393.
8. De Cross M. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *The Am J of Med* 1992; 92: 571-572.
9. Prescott RJ, Fremaont AJ, Jones et al. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992; 166: 255-263.