

Paraneoplastik Dermatozlar

Paraneoplastic Dermatoses

Engin Yavuz, Yavuz Yeşilova*, Bilal Sula**

S.B. Mardin Devlet Hastanesi, Mardin, Türkiye

*S.B. Dr. Yusuf Azizoğlu Devlet Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye

**Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Paraneoplastik dermatozlar internal malignitenin bir göstergesi olabilen hastalıklardır. Internal maligniteye erken tanı konulması ve tedavisinin sağlanması, tümör nüksünün takibi ve olası tedavi ipuçlarının elde edilmesi açısından paraneoplastik durumların bilinmesi hem klinisyen hem de hekim açısından önemlidir. Kutanöz paraneoplastik sendromlar inspeksiyonla kolay fark edilmele-ri nedeniyle kanser hastalarını hekime yönlendiren ilk bulgular-
dan olabilmektedirler. Paraneoplastik sendromların seyirleri genellikle kanserin gidişatı ile paralellik gösterir. Bu makalede en sık görülen kutanöz paraneoplastik sendromlar gözden geçirilmiştir. (Haseki Tıp Bülteni 2010; 48: 61-7)

Anahtar Kelimeler: Paraneoplastik dermatozlar, internal malignite

Abstract

Paraneoplastic dermatoses are diseases that may be associated with an internal malignancy. The awareness of paraneoplastic dermatoses among clinicians and pathologists is of great importance in early diagnosis and management of internal malignancy, in monitoring for tumor recurrence, and for clarifying the pathophysiology. The signs and symptoms of dermatological lesions are easily detectable, therefore, they may be the reason for a cancer patient to refer to a physician. Cutaneous paraneoplastic syndromes usually have a course parallel to the underlying malignancy. In this review, the most common cutaneous paraneoplastic syndromes are overviewed. (The Medical Bulletin of Haseki 2010; 48: 61-7)

Key Words: Paraneoplastic dermatoses, internal malignancy

Giriş

Paraneoplastik dermatozlar; primer tümör tarafından salgılanan biyoaktif maddelerin salınımına bağlı olarak, çeşitli organlarda patolojik değişikliklerin oluşmasıyla meydana gelen kalıtsal olmayan hastalıklardır. Primer tümör ve metastazlarından uzak bir alanda tümör hücreleri ve konakçı organ hücreleri arasındaki patolojik bağlantıları yansıtmaktadırlar (1,2). Paraneoplastik dermatozların patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte malignite ve paraneoplastik dermatozların birlikteliği ile ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (1-3).

1- Tümör tarafından spesifik özel bir maddenin üretimi,

2- Spesifik bir maddenin azalması,

3- Konakçı organın çeşitli kanser tiplerine karşı anormal antitümör immün yanıtı. Bu da 4 şekilde olmaktadır;

a- Tümörün ürettiği antijenlere karşı direkt otoantikör üretimi stimüle olmakta ve epiteliyal hücreler ile çapraz reaksiyona girerek paraneoplazi oluşmakta,

b- Ölü tümör hücreleri tarafından antijen salınımı,
c- Tümör hücrelerinin invitro B hücre farklılaşması ve immünglobülin üretimini arttıran anormal sitokin üretimiyle indüklediği otoimmünite,

d- Malign hücreler tarafından koruyucu bariyerin yıkılması.

Bu son mekanizmada mezenkimal hücreler, epiteliyal hücreler ve nöroektodermal hücreler arasındaki bariyer yıkılır ve ürettikleri maddeler salınır, daha sonra bu maddeler sitotoksik (öldürücü) T hücreleri için hedef haline gelir. Bu tarz bir temas, bazal membranın neoplastik invazyonu sonucu da oluşabilir (2). Paraneoplastik dermatozlar bir sınıflamada klinikopatolojik olarak 7 gruba ayrılmıştır (Tablo 1).

Paraneoplastik dermatozlar genellikle altta yatan neoplazinin tedavisi ile gerilemektedir. Bu lezyonların tekrar oluşması altta yatan hastalığın yetersiz tedavi edildiğine veya tedavi edilen malignitenin tekrar oluştuğuna işarettir. Birden fazla paraneoplastik dermatozun birlikte olması, altta yatan neoplazinin agresif seyirli olduğunu gösterebilir (3).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yavuz Yeşilova

S.B. Dr. Yusuf Azizoğlu Devlet Hastanesi, Silvan, Diyarbakır, Türkiye

Tel.: +90 412 711 56 06 Faks: +90 412 711 56 03

E-posta: yavuzyesilova@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 01.03.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.05.2010

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Paraneoplastik dermatozları klinik görünüm ve histopatolojik olarak benign varyantlarından ayırt etmek mümkün değildir. Ancak dermatoz, yaşamın geç dönemlerinde aniden ortaya çıkmışsa, hızlı bir seyir izliyorsa ve hastalık için tipik olmayan bir lokalizasyonda yerleşim gösteriyorsa eşlik eden malignite varlığı göz ardı edilmemelidir. Bu bulgular eşliğinde daha kapsamlı tetkikler yapılmalı ve olası neoplazm saptanmaya çalışılmalıdır (1).

Papüloskuamöz Hastalıklar

Akantozis Nigrikans

Akantozis nigrikans, birbirinden farklı nedenler ile veya idiyopatik olarak ortaya çıkabilen, deride koyulaşma ve kalınlaşmalara yol açabilen, selim seyirli bir dermatozdur. Sık görülen paraneoplastik deri hastalıklarından birisidir (1,4). Klinik olarak grimsi veya mavimsi siyah renkli hiperpigmentasyon, verrüköz, hiperkeratotik, keskin sınır göstermeyen, kadifemsi ve genellikle asemptomatik seyreden plaklarla karakterize bir dermatozdur. En sık aksilla, boyun, kasıklar, popliteal ve antekübital fossalar gibi deri kıvrımlarının üzerinde yerleşim gösterir (4-6).

İç organ malignitelerinin varlığında akantozis nigrikans gelişiminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Tümör tarafından salgılanan bazı sitokinlerin insülin benzeri büyüme faktörünü veya onların deri üzerindeki reseptörlerini uyardığı öne sürülen teorilerden biridir. Bir başka teori ise, epidermal büyüme faktörü reseptörlerine bağlanan TGF- α 'nın akantozis nigrikans gelişimine neden olduğu yönündedir (1).

Malign akantozis nigrikans, hiperpigmentasyon ve hiperkeratoz benign karaktere göre daha belirgin olabilir (5). Akantozis nigrikansın aniden ortaya çıkması ve hızlı bir şekilde yayılması maligniteyi düşündürür. Malign akantozis nigrikanslı hastaların %80'i 40 yaşın üzerinde olup çoğu erkektir. Özellikle oral mukoza ve dudak vermillion tutulumunun olması malignite ile daha sıkı ilişkilidir (1,3-5).

Sadece avuç içi tutulumu olan akantozis nigrikans lezyonları ile birlikte sıklıkla akciğer malignitesi düşünülmelidir (7). Parmaklardaki lezyonlarının başka bölgelerdeki akantozis nigrikans lezyonları ile birlikte görüldüğü durumlarda mide kanseri ön planda düşünülmelidir. Bu hastalarda akantozis nigrikans ile beraber derideki diğer paraneoplastik hastalıklar

olan florid kutanöz papillomatöz, Leser-Trelat belirtisi, tripe palms ve palmoplantar hiperkeratoz görülebilir (1,3,8).

Tümöral dokunun eksize edilmesi ile akantozis nigrikans lezyonlarının gerilediği tespit edilmiştir. Ancak aniden ortaya çıkan bir akantozis nigrikansın internal maligniteye ait bir metastaz olabileceği de bildirilmiştir (9). Altta yatan malignitelerin genel olarak %50-60'ını gastrointestinal sistem adenokarsinomları oluşturur (1,5,7). Bu grupta olguların 2/3'ünden sorumlu olan malignite mide adenokarsinomlarıdır. Diğer primer tümörler ise akciğer, over, uterus, endometriyum, mesane, adrenal bez, safra kanalı, böbrek, tiroid, lenfoid doku, prostat, larinks, serviks, testis ve karaciğer maligniteleridir (1,5,6,10).

Deri lezyonlarının oluşması malignite oluşumundan önce, malignite ile aynı dönemde veya daha sonra ortaya çıkabilir. Vakaların %20'sinde maligniteden önce deri lezyonları tespit edilmiştir. Deri lezyonlarının oluşması ile malignite tanısı vakaların %60'ında aynı dönemde olmaktadır. Vakaların %20'sinde ise cilt lezyonlarının maligniteden sonra oluştuğu gözlenmiştir (1). Malign hastalığı kontrol altındaki vakalarda akantozis nigrikansın tekrarlaması tümör nüksüne işaret edebilir. Akantozis nigrikans ile beraber saptanan maligniteler agresif olma eğilimindedir. Malignite tespit edildikten sonra ortalama yaşam süresinin iki yılın altında olduğu bildirilmiştir. Akantozis nigrikansın seyri tümör ile yakın korelasyon göstermektedir (1,4,5,8).

Edinsel İktiyoz

İktiyozis; deride kuruma ve skuamlanma ile karakterize konjenital veya edinsel olabilen bir deri hastalığıdır. Genelde konjenital olup, yaşamın ileri dönemlerinde malignite ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Edinsel iktiyozis genelde klinik olarak iktiyozis vulgarise benzer, bazen de X'e bağlı resesif veya lameller iktiyozis görünümünde de olabilir (1,6,11,12).

Diffüz, küçük, beyaz veya kahverengi renkte, paralel, kenarları kalkık skuamalar, gövdede, kol ve bacakların ekstansör yüzeylerinde yerleşim göstermektedir. X-bağlı iktiyozis hariç genelde fleksural katlantılar, palmoplantar bölge korunmuştur. Malignite ile birlikte olan vakaların %70-80'i Hodgkin lenfoma ile birliktelik gösterir. Ayrıca Hodgkin dışı lenfoma, multipl myelom, lösemiler, Kaposi sarkomu, leiomyosarkom, kutanöz T-hücreli lenfoma ve daha az sıklıkla solid tümörlerle ilişkisi de bildirilmiştir (1,5,6). Edinsel iktiyozis genellikle malignitenin tanısından sonra oluşmakla birlikte öncesinde de oluşabilir. Dermatolojik olarak genellikle tümörün seyriyle paralel seyretmektedir. Tümör tedavisinden sonra edinsel iktiyozis tablosunda çoğunlukla gerileme görülür (1,5,11-13).

Palmoplantar Hiperkeratoz

Palmoplantar keratodermalar, palmoplantar bölgenin anormal keratinizasyonu ile karakterize hastalıklardır. Kalıtsal veya edinsel olarak ortaya çıkabilirler (13). Malign

Tablo 1. Paraneoplastik dermatozların klinikopatolojik sınıflaması (1)

Apüloskuamöz Dermatozlar
Interface Dermatitler
Reaktif Eritemler
Nötrofilik Dermatozlar
Dermal Proliferatif Hastalıklar
Depo Hastalıkları
Diğer Paraneoplastik Dermatolojik Hastalıklar

tümörlere eşlik eden palmar hiperkeratoz, diffüz ve punktata hiperkeratoz olmak üzere iki tiptir. Lezyonlar palmoplantar bölgenin tüm yüzeyini kaplar ve kenarları kırmızı bir renk tarafından çevrelenen sarı renkli üniform bir hiperkeratoz gösterir. Neoplazm ile birliktelik gösteren punktata palmar hiperkeratozda avuç içlerinde hiperkeratotik papüller vardır (1,5).

En sık özefagus malignitesi ile birlikte görülür, bununla beraber meme ve uterus maligniteleri ile birlikte de görülebilir (4). Arsenik maruziyeti sonrasında da punktata palmar hiperkeratozis ile birlikte artmış internal malignite riski bildirilmiştir. Klinik seyri altta yatan internal malignitenin klinik seyri ile paralellik gösterir (1).

Tripe Palms

Palmar keratoderma, pakidermatoglifi, akantozis palmaris ve avuç içinin akantozis nigrikansı olarak da bilinen tripe palms daha çok ileri yaşlarda görülmekle birlikte cinsiyet ve ırk ayrımı yoktur. Tripe palms genellikle akantozis nigrikansla karıştırılmaktadır. Ancak bu hastalık akantozis nigrikans olmadan da ortaya çıkmakta ve akantozis nigrikans farklı olarak daha çok akciğer kanseri ile birliktelik göstermektedir (1). Tripe palmsda lezyonlar akantozis nigrikansa göre daha belirgindir. Tripe palmsın akantozis nigrikans ile %72 ve Leser-Trelat ile %10 birlikte görüldüğü saptanmıştır. Vakaların %90'ından fazlası malignitelerle ilişkilidir. En sık pulmoner ve gastrik adenokarsinomlar ile ilişkilidir. Bunun dışında diğer intraabdominal maligniteler ve solid tümörlerle birlikte de görülebilir (1,3,6).

Tripe palms ve akantozis nigrikansın beraber olduğu durumlarda en sık görülen malignite gastrik karsinomadır. Olguların %60'ında tripe palms, maligniteden önce veya aynı anda ortaya çıkar. Tedavi olmuş bir hastada tekrar görülmesi internal malignitenin nüksünü gösterir (1,3,8).

Leser-Trelat Belirtisi

Leser-Trelat belirtisi (LTB), aniden ortaya çıkan ve hızla büyüyen çok sayıda seboreik keratoz lezyonlarıyla karakterizedir. Seboreik keratozun yaşlı popülasyonda yaygın olarak görülmesinden dolayı, bu klinik tablonun bir paraneoplastik dermatoz gibi kabul edilmesi biraz tartışmalıdır. LTB'nin akantozis nigrikans ile birlikteliği her iki durumun benzer bir patogenezi olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle altta yatan tümör tarafından üretilen TGF- α 'nın seboreik keratoz ve akantozis nigrikansın gelişmesinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (1,3,6).

Leser-Trelat belirtisi olan hastalarda seboreik keratozların büyüklüğünde ve sayısında ani bir artış görülmektedir. Kaşıntılı malign vakaların %43'ünde saptanmaktadır. LTB'li hastaların %20'sine akantozis nigrikans da eşlik etmektedir (1,3-6,8).

Leser-Trelat belirtisi en sık mide adenokarsinomu ile birlikte görülür. Diğer birlikte görüldüğü maligniteler pankreas, kolon, karaciğer, meme kanseri, yassı hücreli kanserler ve lenfomadır (5,6). LTB'nin internal malignite tanısından 5 ay önce veya malignite tanısından 9 ay sonrasına kadar görüldüğü tespit edilmiştir. Bu dermatozun eşlik ettiği malign hastalarda ortalama yaşam süresi 10.6 aydır. LTB'nin seyri her zaman olmasa da altta yatan malignite ile paralel bir seyir göstermektedir (1,3).

Bazex Sendromu (Akrokeratozis Paraneoplastika)

Bazex sendromu sıklıkla beyaz tenli erkeklerde ve 40 yaşından sonra görülen akral bölgelerin hiperkeratozu ile karakterizedir. Genellikle internal maligniteler ile ilişkili olup burun ve kulakların üzerinde daha az sıklıkla tırnaklarda, ellerde, ayaklarda, diz ve dirsekler gibi akral alanların üzerinde eritematöz, menekşe moru renginde, simetrik bir dağılım gösteren, papüloskuamöz plaklar şeklinde görülmektedir (1,4,6). Lezyonlar klinik olarak psoriasis benzediğinden hastalar genelde buna yönelik tedavi almışlardır. Tırnak distrofisi olarak horizontal veya vertikal sırtlanma ve onikolizis görülebilir (1).

Hastalığın gelişimi üç evreye ayrılmaktadır. İlk evrede hastalık, el ve ayak parmaklarını tutan daha sonra buruna ve tırnaklara yayılan eritematöz bir döküntü ile başlar. İkinci evrede el ve ayak parmaklarının palmoplantar yüzünde menekşe moru renginde bir keratoderma oluşur. Tüm kulak kepçesi, burun kemeri ve yüzün çevresi eritemli ve skuamli lezyonlarla kaplanır. Neoplazmlar genelde ilk olarak bu dönemde belirtilerini gösterir. Tümör teşhis edilip tedavi edilmezse hastalık üçüncü evreye girer. Üçüncü evrede ise gövde, ekstremiteler ve saçlı deri tutulur (1,4,7). Baş ve boyunun skuamöz hücreli karsinomu en sık birlikte görüldüğü internal malignitedir. Bazex sendromu ile ilişkili kanserlerin %60'ından fazlası orofarenks, larinks karsinomu ve gizli primer bir malignitenin servikal skuamöz hücreli lenf nodu metastazı şeklinde olmaktadır. Özefagusun skuamöz hücreli karsinomu, akciğer kanseri, prostat adenokarsinomu da daha az sıklıkla görülen diğer malignitelerdir (1,4-6).

Bazex sendromunun oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tümör antijenlerine karşı oluşan antikörlerin epidermal keratinositler ve bazal membrana bağlanarak epidermisi ve bazal membranı hasara uğrattığı ve bu yolla lezyonların oluştuğuna dair teoriler bulunmaktadır. Ayrıca epidermiste bulunan tümör benzeri antijenlerin T hücre bağımlı immüniteyi uyarak hastalığın oluşumuna katkıda bulunduğu saptanmıştır. Çalışmalarda hastaların %60'ında deri lezyonlarının tümörden önce, %20'sinde ise lezyonların tümörle aynı anda ortaya çıktığı bildirilmiştir (1,6,7). Deri değişiklikleri tümörün seyriyle yakın paralellik gösterir. Tümörün radyoterapi ile başarılı tedavisini takiben sıklıkla gerileme görülmektedir, ancak tırnak değişiklikleri devam edebilir. Tümör rekürensleriyle birlikte lezyonların tekrar oluştuğu da bildirilmiştir (1,4,7).

Interface Dermatitler

Dermatomiyozit

Dermatomiyozit (DM), proksimal kas güçsüzlüğü ile birlikte, kendine özgü cilt bulguları ve ciddi inflamatuvar miyopati ile karakterize nedeni bilinmeyen bir hastalıktır (1,5,14). DM’te görülen temel cilt bulguları Gottron papülleri, heliotropik döküntü, yüzde eritem ve periungual eritemdir (15). Poikiloderma, periungual telanjektaziler, saçlı deride kaşıntı görülen diğer özellikleridir (1).

Paraneoplastik DM, sıklıkla yaşlılarda görülür ve cinsiyet ayrımının yoktur. Çalışmalarda yetişkinlerde görülen DM’in internal malignitelerle birlikteliği %15-34 olarak bildirilmiştir (6). DM, maligniteden önce, eşzamanlı ve takip sırasında ortaya çıkabilir (5). DM ve malignite arasındaki ilişki ile ilgili pek çok mekanizma bildirilmiştir. Tümörler kaynaklandıkları dokulardan antijenik olarak farklıdır (16). DM ve malignite arasında ilişkiyi açıklayan bir teoriye göre, immün cevabi stimüle eden tümör ekspresyon proteinleri ile kas ve deri içinde görülen otoantikör birikimleri benzerdir. Ayrıca DM hastalarının %30’unda miyozit-spesifik antikörler vardır. Bunlar anti sentetaz, anti-sinyal tanımlı antikör parçaları ve anti-Mi-2 antikörü gibi farklı antikörlerdir (16,17).

Paraneoplastik DM’te görülen maligniteler erkeklerde en sık akciğer, mide ve prostat ile ilişkili iken, kadınlarda over ve meme ile ilişkilidir (4,6,18). Malignite ile ilişkili DM’in prognozu idiyopatik DM’e göre daha kötüdür. DM genellikle altta yatan hastalığın tedavisi ile gerileyebileceği gibi bağımsız bir seyir de izleyebilir (5,6,14,18).

Paraneoplastik Pemfigus

Paraneoplastik pemfigus, benign veya malign lenfoproliferatif durumlarla ilişkili olarak ortaya çıkan otoimmün, paraneoplastik bir hastalıktır. Hastalık cinsiyet farklılığı göstermez ve daha çok yaşlılarda gözlenmektedir (1). Ağrılı stomatiti takiben hastanın tüm ağız mukozasında, dudaklarda, konjunktivalar ve genital bölgelerde yaygın hemorajik büller ve erozyonlar görülür. Deri belirtileri polimorf ve kaşıntılıdır. Özellikle göğüste ve sırtta eritem, vezikül, bül ve erozyonlar ortaya çıkar (1,19). Camisa ve Helme’e göre paraneoplastik pemfigusun tanı kriterleri Tablo 2’de belirtilmiştir (20).

Camisa ve Helm’e göre tanı için 3 majör veya 2 majör ve 2 minör kriterin birlikte olması gerekir. Akantolizise neden olan desmozomal plaklinlere, lektin, desmoglein-1 ve 3 ve bülöz pemfigoid antijen 1’e karşı antikörler bulunur. Hastalık hızlı seyirlidir ve altta yatan hastalıktan bağımsızdır (4-6,20), Hastaların %75’inde lenfoproliferatif maligniteler ile ilişkilidir ve en sık Hodgkin dışı lenfoma ile birlikte görülür. Ayrıca kronik lenfositik lösemi, Castleman hastalığı, sarkom, timoma, bronkojenik skuamöz hücreli karsinom, prostat kanseri, uterus kanseri, hepatosellüler karsinom, intraduktal meme karsinomu ve Waldenström makroglobülinemisi diğer birlikte görüldüğü hastalıklardır (4-6). Paraneoplastik pemfigus vakalarının yarısında malignite tanısı, deri bulgularından önce konmaktadır. Diğer pemfigus tiplerinden farklı olarak steroid ve immünsüpresif ajanlara karşı dirençlidir. Bu hastalarda ölüm daha çok pulmoner tutulumla bağlı olarak gelişir (1,5).

Reaktif Eritemler

Eritema Giratum Repens

Eritema giratum repens (EGR) sıklıkla yaşlılarda görülür ve erkeklerde iki kat daha sık saptanmaktadır. EGR’li hastalarda gövde ve ekstremitelere doğru ilerleyen multipl, hızla genişleyen konsantrik eritemli halkalar gözlenir. Halkalar büyürken birbirleriyle birleşme eğilimi gösterir. Lezyonlarda yakacak şeklinde ince bir skuam bulunabilir. Lezyonlar maküler, serpinginöz eritem bantları, tahta deseni veya zebra derisi gibidir. Genellikle yüz, eller ve ayaklar tutulmaz. Lezyonlara kaşıntı eşlik edebilir (5,6,21).

EGR en spesifik paraneoplastik dermatozlardan biridir. Vakaların %82’si malignite ile ilişkilidir (1,4,5). Bronşiyal karsinom (%32) en sık rastlanan malignitedir. Diğer birlikte görüldüğü maligniteler ise özofagus, göğüs, mesane, uterus, serviks, prostat, üst gastrointestinal kanal maligniteleri ve multipl myelomadır (1). Vakaların %80’inde deri belirtileri, maligniteden ortalama 21 ay önce ortaya çıkar. Bazı hastalarda ise deri lezyonları altta yatan malignite ile aynı zamanda veya tümör tanısından sonra da görülebilir (1,4).

Tablo 2. Paraneoplastik pemfigusun tanı kriterleri

Major kriterler

- Polimorf kutanöz erüpsiyonlar
- Eşlik eden internal neoplazi
- Serum testinde immünopresipitasyon paterni

Minör kriterler

- Histolojik akantolizis
- Direkt immünfloresanda intersellüler ve bazal membranda IgG ve C3’e karşı otoantikörlerin görülmesi
- İndirekt immünfloresanda desmoplakine karşı otoantikörlerin görülmesi

Nekrotik Migratuar Eritem (NME)

Maligniteye son derece spesifik olan bu hastalık malignite dışında başka hastalıklarla da birlikte bulunabilir. Lezyonlar, pankreasın α -hücrelerinin bir tümörü veya çinko, esansiyel yağ asitleri ve amino asitlerin eksikliğine sekonder artmış glukagon düzeyleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır (1).

Nekrotik migratuar eritem, gittikçe büyüyen ve merkezinde büller oluşan anüler maküller ve papüllerle karakterizedir. Zamanla büller aşınır ve yerlerinde pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Kaşıntılı ve ağrılı olan bu lezyonlar genellikle perioral ve perianal alanlar başta olmak üzere inguinal ve aksiller bölge gibi intertrijinal bölgelerde ve alt ekstremitelerde yoğunluk kazanırlar. Mukozal tutulum olarak sıklıkla glossit eşlik eder (1,5).

Tipik glukagonoma sendromu diabet veya glukoz intoleransı, hiperglukagonemi ve deri döküntüleri ile karakterizedir (1,4). NME hemen daima pankreasın α -hücrelerinin bir tümörü sonucunda oluşmaktadır. Nadir vakalarda glukagonoma olmadan da gelişebilmektedir. NME, jejunal adenokarsinom, kronik karaciğer hastalıkları ve villüs atrofinin olduğu malabsorbsiyon durumlarında da görülebilir. NME, glukagonoma sendromunun erken veya geç döneminde ortaya çıkabilir. Tümörün çıkarılmasından sonra lezyonlar genellikle kaybolur. Ancak metastatik glukagonomada alevlenme ve remisyon dönemleri olabilir. Hastalar somatostatin ve analoglarından fayda görebilirler (5).

Nötrofilik Dermatozlar

Sweet Sendromu

Sweet sendromu (SS) ağrılı, inflamatuvar papül ve nodüllerden oluşmuş eritemli plaklar, ateş, artralji, periferik lökositoz ve dermiste yoğun nötrofil infiltrasyonu ile karakterize nadir görülen ve tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır (1,22). Lezyonlar en sık yüz, boyun ve üst ekstremitelerde yerleşme eğilimindedir. Tek veya çok sayıda olup asimetrik dağılım gösterir. Lezyonlar ağrılı olup günler veya haftalar içinde genişler, haftalar ve aylar içinde skatris bırakmadan iyileşir (1,5).

Hastaların %20'si malignite ile ilişkilidir (1,5,20,23). Malignite ile ilişkili hastaların %85'inden fazlası bir hematolojik hastalığa sahiptir. Birlikte görüldüğü malignitelerin çoğunluğunu AML ve daha az sıklıkla da lenfomalar oluşturmaktadır. En sık solid tümörler ise genitoüriner kanal tümörleri, gastrointestinal sistem ve meme kansinomlarıdır (5).

Maligniteye eşlik eden SS'u olgularında deri lezyonları, malignitenin ortaya çıkışından önce, sonra veya eş zamanlı olarak gelişebilir (5,23). Ancak hastaların çoğunda lösemiden birkaç ay veya yıl öncesinde lezyonlar oluşmaktadır. Bu nedenle tekrarlayan SS'unda hastaların hematolojik takipleri önerilmektedir (24). Hastaların yarısından fazlasında nötrofil bulunmaz ve kutanöz lezyonlar daha şiddetli olup veziküler, büllöz ve ülseratif şekilde olabilirler (1,22).

Bu vakalarda oral mukoza tutulumu ön planda olabilir ve jeneralize bir hal alıp görüntü atipik olabilir. Bu vakalarda relaps ve kronikleşme sık görülür (21,23). SS'unun bulgu ve semptomları, tümörün seyrine bakılmaksızın, sistemik kortikosteroid alımından sonra hızla düzelmektedir. Ancak sık rekürrenslerden dolayı uzun süreli düşük doz kortikosteroid tedavisi gerekebilir (1,4).

Piyoderma Gangrenozum

Piyoderma gangrenozum (PG) yaygın olmayan, patogenezi tam olarak bilinmeyen bir hastalık olup ilk kez 1916'da Brocq tarafından bildirilmiştir. Tipik ve atipik formlar olmak üzere iki varyantı vardır. Tipik varyantı, genellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkilidir. Atipik varyantı ise genelde hematolojik hastalıklar veya malignite ile ilişkilidir. Klinik olarak 4 tipi vardır; ülseratif, büllöz, püstüler ve yüzeysel granülomatöz tip. Büllöz tip daha çok miyeloproliferatif hastalıkların seyrinde ortaya çıkmaktadır. PG genellikle gençlerde ve orta yaş grubu yetişkinlerde görülmektedir. Görülme yaşı tipik varyantta ortalama 44, atipik varyantta ise 52'dir (1,7). PG tipik olarak altı oyuk, menekşe moru renginde, sınırları genişleyen, nekrotik ülserlere dönüşebilen ağrılı nodül veya papül şeklinde görülmektedir (1,5). Lezyonlar sıklıkla karında, kalçalarda, alt ekstremitelerde ve yüzde yerleşmektedir. Malignite ile ilişkili piyoderma gangrenozum, hemorajik bülle karakterize atipik varyant şeklinde de görülebilir. Atipik lezyonlar daha yüzeyledir ve aniden ortaya çıkar. Genelde üst ekstremitelere yerleşen atipik formların skar bırakma olasılığı daha yüksektir. PG'lu olguların %7'si malignitelerle ilişkilidir. Bununla birlikte hastalık atipik varyantıyla ortaya çıkarsa malignite ile ilişkisi %27'lere kadar yükselebilir. En sık ilişkili olduğu malignite akut miyeloid lösemidir. Bunu multipl miyelom ve kolorektal maligniteler izler. Nadiren solid tümörlerle birlikte de görülebilir. Malignite ile ilişkili PG'un çıkış zamanı ve seyri tam olarak bilinmemektedir (1).

Dermal Proliferatif Hastalıklar

Multisentrik Retikülohistiyositoz

Multisentrik retikülohistiyositoz (MRH), ellerde ve yüzde birkaç mm'den 2 cm'ye kadar değişen çaplarda pembe, kahverengi veya gri renkli papül ve nodüllerle karakterizedir. Lezyonlar patognomonik olarak 'mercan tanesi' görünümündedir. Genellikle ülser olmayan lezyonlar eller ve yüz dışında diz, dirsek, omuz, kalça, ayak bileği ve omurgayı da tutabilir. Hastalık histopatolojik olarak eozinofilik sitoplazmal, histiyosit ve multinükleer dev hücrelerden oluşan nodüler infiltrasyonla karakterizedir (1).

Multisentrik retikülohistiyositoz olgularının yaklaşık %20-25'i hematolojik, göğüs, over, gastrik, pankreas, yassı hücreli akciğer kanseri ve servikal neoplaziler ile ilişkili bulunmuştur. Solid tümörlerle birlikteliği de bildirilmiştir. Hastalığın seyri önceden tahmin edilemez ve genellikle alta yatan neoplazinin seyriyle paralellik göstermez (1,5,25).

Nekrobiyotik Ksantogranüloma

Nekrobiyotik ksantogranüloma periorbital alanda ve gövdede yerleşen multipl ksantomatoz plaklar ve subkutan nodüller ile karakterizedir. Lezyonların histolojik incelemesinde ksantogranüloz ve nekrobiyozis vardır. Bu dermatozun en sık hematolojik ve lenfoproliferatif malignitelerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Dermatozla ilişkili olarak artan immünglobulinlerin ve dolanan immünkompleks birikimlerinin bu tablo için patognomonik olduğu düşünülmektedir (1).

Nekrobiyotik ksantogranülomanın en sık görülen cilt lezyonu multipl, keskin kenarlı, endürasyonlu, hassas olmayan, dermal veya subkutan nodüller ve plaklar şeklindedir. Periorbital tutulum çok sık olup lezyonlar baş, boyun, ekstremitelerin fleksural yüzünde ve gövdede yerleşme eğilimindedir. Lezyonlar kırmızı-mor-turuncu renkte, 25 cm'ye kadar genişleyebilen infiltratif plaklar olup, santral atrofi görülebilir. Buna rağmen lezyonların çoğu asemptomatik olup bazılarında kaşıntı veya ağrı olabilir. Ülserasyon ve skar yaygındır. Nekrobiyotik ksantogranüloma deri dışında gözler, kalp, akciğerler, farinks, larinks, kaslar, overler, böbrekler ve bağırsakları da tutabilir (1,7).

Nekrobiyotik ksantogranüloomada paraproteinemi sık görülen bir bulgudur. Laboratuvar bulguları olarak hiperlipidemi, hipokomplementemi, kriyoglobulinemi ve lökopeni görülebilir. Bu hastalık hematolojik ve lenfoproliferatif hastalıklar ile ilişkili olup, olguların %80'inde benign monoklonal gammopati (genellikle IgG) vardır. İlişkili olduğu maligniteler arasında multipl myelom, kronik lenfositik lösemi, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma sayılabilir. Hematolojik maligniteler nekrobiyotik ksantogranüloomadan yıllar sonra bile ortaya çıkabilir. Hastalığın tedavisinde klorambusil, mel-falan, metotreksat gibi kemoterapötikler kullanılır. Radyoterapi ve cerrahi tedavi diğer tedavi yöntemleridir. Cerrahi tedavi sonrası lezyonlar tekrarlayabilir. Altta yatan malign hastalığın tedavisi ile lezyonlar gerileyebilmesine rağmen, hastalığın maligniteyle korele seyrettiğini gösteren çalışmalar yeterli değildir (1,5,7).

Depo Hastalıkları

Skleromiksödem

Skleromiksödem, liken miksödematozis adıyla da bilinmekte olup kronik seyir gösteren, fibromüsinöz bir hastalıktır. Lezyonlar kollarda, ellerde ve yüzde simetrik yerleşim gösteren, 2-4 mm çapında mum damlası şeklinde papüllerdir. Diffüz müsin birikimleri yüz tutulumunda aslan yüz görünümünün oluşmasına yol açar. Deride odunsu bir görünüme sebep olur ki, bu durum hareket kısıklığına yol açar (1,26). Tutulan alanlar soluk eritematoz bir görünümündedir. Disfaji, laringeal tutulum, proksimal kas güçsüzlüğü ve periferik nöropati gibi sistemik belirtiler görülebilir (1).

Skleromiksödem en sık gastrointestinal sistem hastalıklarıyla birliktelik gösterir. Özefagus tutulumuna bağlı disfaji sıklıkla gözlenir. Viseral organ tutulumuna bağlı restriktif ve obstrüktif hastalıklar oluşur ve dispnenin ön planda olduğu pulmoner komplikasyonlar gözlenir. Birlikte görüldüğü maligniteler multipl myelom, Waldenström makroglobulinemisi, Hodgkin lenfoma, Hodgkin dışı lenfoma ve lösemilerdir. Kronik ve progresif bir hastalık olup deri bulguları sistemik tutulumdan daha ön plandadır (1,26).

Kutanöz Amiloidoz

Fokal veya sistemik ekstrasellüler fibriller proteinlerin birikimi ile karakterize bir grup hastalıktır. Sistemik amiloidozis primer, familyal, alttaki enfeksiyon veya inflamatuvar olaya sekonder ve idiyopatik olarak sınıflandırılabilir. Diğer bir sınıflandırma amiloid subproteinine göre yapılmaktadır. Amiloid hafif zincir multipl myelom ile ilişkilidir. Hafif zincir amiloidozis, primer sistemik amiloidozda mevcut olup deri tutulumu %25'tir ve sekonder amiloidoza göre hematolojik malignitelerle daha fazla ilişkilidir (1).

Primer ve miyeloma ilişkili sistemik amiloidozda hafif derecede erkek üstünlüğü vardır. Hafif zincir amiloidozunun en sık cilt lezyonları purpura ve ekimoz olup üst göz kapakları, yüzün diğer kısımları ve boyunda yerleşim gösterir. Ayrıca papül, plak, bül, nodül, alopesi ve skleroderma gibi lezyonlarda görülebilir. Sistemik tutulumda dil, kalp, kaslar, gastrointestinal kanal, ligamanlar ve sinirler etkilenebilir. Karpal tünel sendromu ve makroglossi sistemik amiloidozun karakteristik bulgularıdır. Tek ve multipl nodüler lezyonlu lokalize kutanöz amiloidoz, sistemik amiloidoz ile benzerlik gösterir. Lezyonlar kol ve bacaklarda, yüz ve gövdede yerleşir. Primer sistemik amiloidozlu hastaların yaklaşık %13-16'sında multipl miyelom vardır. Bu hastalarda prognoz kötüdür ve miyelom ile ilişkili amiloidozlu hastalarda ortalama yaşam süresi 1 yıldan daha azdır (1,27).

Diğer Paraneoplastik Dermatozlar

Edinsel Hipertrikozis Lanuginoza

Edinsel Hipertrikozis Lanuginoza (AHL), fetal lanugo kıllarının başlangıçta yüzde, sonraları tüm vücutta aşırı artması ile karakterize olan bir hastalıktır. Malign down olarak da bilinir. AHL malignite belirtisi olabilir. Malignite ile ilişkili olguların %73'ünü 40 ile 70 yaş arasındaki kadınlar oluşturmaktadır. Bu hastalıkta yumuşak ve pigmentsiz olan lanugo kılları hızla büyümeye başlar ve ortalama 6-8 haftada 10-15 cm'e kadar ulaşırlar. Daha çok yüzde, kaşlarda ve kirpiklerde ortaya çıkan bu kıllar gövde, aksilla ve ekstremitelerde de görülebilirler. Ancak palmoplantar ve genital bölgeler etkilenebilir. AHL'ye skleroderma, akantozis nigrikans ve seboreik keratoz eşlik edebilir (1,7).

AHL'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Fetal hayatın 2 ile 6. ayları arasında sentez edilen karsinoembriyolik antijen (CEA) sentezinin lanuga kıllarının gelişmeye başladığı döneme denk gelmesi ve CEA'nın gastrointestinal tümörlerde, akciğer ve göğüs tümörlerinde de sentez edilen bir glikoprotein olduğunun saptanmasından dolayı hastalık oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. CEA'nın erişkin kıl foliküllerini uyarıcı etki göstererek kıl büyümesini hızlandırdığı saptanmıştır (28). AHL ile malignite arasında güçlü bir ilişki vardır. Bir çalışmada AHL saptanan 24 hastanın 22'sinde malignite tespit edilmiştir. Erkeklerde en sık görülen ilişkili malignite birinci sırada akciğer ve ikinci sırada kolorektal kanserlerdir. Buna karşılık kadınlarda en sık görülen malignite kolorektal kanserler iken bunu akciğer ve meme kanserleri izler. Bunların dışında diğer ilişkili olduğu maligniteler arasında over, uterus, mesane, safra kesesi, pankreas, böbrek kanserleri ve lösemiler sayılabilir (1). Bu belirti genellikle malignitenin ortaya çıkışından birkaç hafta ile iki yıl arasında değişen bir süre önce görülmektedir. Ancak malignitenin geç döneminde, tümör yayıldıktan sonrada görülebilir (1,7).

Kaynaklar

- Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:745-62. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Brenner S, Tamir E, Maharsak N, Shapira J. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clin Dermatol* 2001;19:290-7. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Rubenstein M, Duvic M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 2006;45:251-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Öztürkcan S, Özel F, Doğan S, Seyfikli Z, Hatipoğlu A. Akciğer kanserli hastalarda deri bulguları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51:23-6. (Abstract) / (PDF)
- Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2005;3:301-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Yalçın B. Kutanöz paraneoplastik sendromlar. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2005;2:110-4. (Abstract) / (PDF)
- Erbaycu AE, Günaçtı E, Tuksavul F, Güçlü SZ, Maki S. Inguinal lenf bezi ve cilt metastazı (carcinoma erysipelatoides) ile seyreden akciğer kanseri. *Solunum Hastalıkları* 2006;17:34-7. (PDF)
- Odom RB, James WD, Berger TG. Endocrin disease. In: *Andrew's Disease of the skin* 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;628-35. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Longshore SJ, Taylor JS, Kennedy A, Nurko S. Malignant acanthosis nigricans and endometrioid adenocarcinoma of the parametrium: the search for malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:541-3. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Kemp FW, Kutzner H, Kuttelhack N, Palmedo G, Burg G. Paraneoplastic pityriasis lichenoides in cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2005;152:1327-31. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Mclain DI, Haynes HA. Cutaneous manifestations of internal malignant disease: Cutaneous Paraneoplastic Syndromes. In: *Fitzpatrick TB, Eizen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, 6th ed. New York: Mc Graw Hill* 2003;2:1783-4.
- Nisha P, Spencer LA, Joseph C, Matthew J. Acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:647-56. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Houp KR, Cruz PD. Acanthosis nigricans. In: *Dermatology in General Medicine. Fitzpatrick TB, Eizen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, 6th ed. New York: Mc Graw Hill* 2003;2:1796-801.
- Stevens HP, Kelsell DP, Leigh IM, Ostlere LS, MacDermot KD, Rustin MH. Punctate palmoplantar keratoderma and malignancy in a four-generation family. *Br J Dermatol* 1996;134:720-6. (Abstract)
- Mebezaa A, Boussen H, Nouira R et al. Dermatomyositis and malignancy in Tunisia: A multicenter national retrospective study of 20 cases. *J Am Dermatol* 2003;48:530-4. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Kurukahvecioğlu O, Yılmaz UT, Karamercan A, Tekin HE, Onuk E. Paraneoplastik dermatomyositisle birlikte görülen meme kanseri. *Meme Sağlığı Dergisi* 2007;3:31-2. (Abstract) / (PDF)
- Rowell NR, Goodfield MJ. The connective tissue diseases. In: *Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science, Inc* 1998;2437-575.
- Chandramani M, Joynson J, Panchal Symonds. Dermatomyositis as a paraneoplastic syndrome in carcinosarcoma of uterina origin. *Clinical Oncol* 2006;15:641-8. (Abstract)
- Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:883-6. (Abstract) / (PDF)
- Schiller M, Böhm M, Hensen P, Riemann H, Luger TA, Nashed D. Dermatomyositis associated with malignant melanoma-A marker poor prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:221-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Trebol I, Perez RG, Rio IG, et al. Paraneoplastic neutrophilic figurate erythema. *Br J Dermatol* 2007;156:396-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Tüzün Y, Mat CM. Büllü hastalıklar. *Dermatoloji. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. baskı. İstanbul Nobet Tıp Kitap Evleri, 1994;719-26.*
- Akı T, Karıncalıoğlu Y, Özcan H, Seyhan ME, Kalaycı B, Karadağ N. Büllöz lezyonların eşlik ettiği idiyopatik Sweet sendromu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;255-8. (PDF)
- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: A neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Dermatol* 2000;18:265-82. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Hönishmann H, Cohen PR, Wolf K. Akut febril neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) In: *Fitzpatrick TB, Eizen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, 6th ed. New York: Mc Graw Hill* 2003;1:949-55.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Macrophage/monocyte disorders. In: *Andrew's Disease of the skin* 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000; 893-917.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Mucinoses. In: *Andrew's Disease of the skin* 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;11-3.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Errors in metabolism In: *Andrew's Disease of the skin* 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000; 648-81.