Paraneoplastic Skin Disorders

Paraneoplastik Deri Hastalıkları

Paraneoplastik Hastalıklar / Paraneoplastic Disorders

Özlem Ekiz
Dermatoloji Ana Bilim Dalı; Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi; Serinyol; Antakya; Hatay; Türkiye

Özet

Paraneoplastik deri hastalıkları; bir takım kanserlerle ilişkili olan; kötü huylu olmayan deri hastalıklarıdır. Bu hastalıklar kanser tanısından önce; eş zamanlı veya tanıdan sonra ortaya çıkabilirler. Ancak genellikle altta yatan kanserin ilk klinik belirtisi olarak ortaya çıkmaktadırlar.

Anahtar Kelimeler

Deri; Kanser; Paraneoplastik Hastalıklar

Abstract

Paraneoplastic skin diseases which are associated with some cancers are non-malignant skin disorders. These diseases can occur before; simultaneously or after the diagnosis of cancer. However; they often emerge as the first clinical symptom of the underlying cancer.

Keywords

Skin; Cancer; Paraneoplastic Disorders

DOI: 10.4328/JCAM.3653 Received: 05.06.2015 Accepted: 12.07.2015 Printed: 01.08.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 4): 566-72
Corresponding Author: Özlem Ekiz, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 31120, Serinyol, Antakya, Hatay, Türkiye.
GSM: +905056803028 F.: +90 3262455654 E-Mail: drozlemekiz@yahoo.com.tr

Paraneoplastik deri hastalıkları; kendileri kötü huylu olmayan fakat kanserlerle ilişkili olan deri hastalıklarını tariflemek için kullanılmaktadır [1]. Bu hastalıklar kanser tanısından önce; kanser tanısı ile eş zamanlı veya tanıdan sonra ortaya çıkabilirler. Ancak genellikle altta yatan kanserin ilk klinik belirtisi olarak ortaya çıkmaktadırlar [2]. İç organ maligniteleri ile deri lezyonları arasında bir ilişki kurulabilmesi için 1976 yılında Helen Ollendorff Curth tarafından bazı kriterler öne sürülmüştür (Tablo 1). Bununla birlikte bir deri hastalığı ile altta yatan kanser arasındaki ilişkiyi kabul etmek için tüm bu kriterlerin sağlanmasına gerek yoktur [3].

Tablo 1. Curth Kriterleri

1. Kanser ve deri lezyonlarının eş zamanlı olarak başlaması
2. Kanser ve deri lezyonlarının benzer bir seyir göstermesi
• Tümörün başarılı tedavisi deri lezyonlarının gerilemesi ve tümörün rekürrensi ile deri lezyonlarının yeniden oluşması.
3. Kanser ile deri lezyonları arasındaki ilişkinin uniform olması.
• Özel bir tümör hücre tipi ile karakteristik bir deri lezyonunun ilişkili olması.
4. Belirli bir deri hastalığı ile kanser arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanması
5. Belirli bir deri hastalığı ile kanser arasında genetik bir ilişkinin varlığının gösterilmesi

Malignitelerle ilişkili deri lezyonları deride madde birkimlerine sekonder; kalıtımsal sendromların (genodermatozlar) bir belirtisi; tümöre karşı bir reaksiyon (paraneoplastik sendrom); karsinojenlere bağlı; tedavinin bir sonucu olarak veya direk tümörün yayılması veya deriye metastazı sonucu oluşabilmektedir [4]. Bu grup hastalıklar için çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. İnternal Malign Hastalıkların Deri Belirtileri

1-Deride madde birikimine sekonder lezyonlar
• Sarılık
• Melanozis
• Ksantomlar
• Hemokromatozis
• Sistemik Amiloidoz

2-Vasküler ve kan anormallikleri
• Flushing
• Palmar Eritem
• Eritromelalji
• Vaskülit
• Raynaud fenomeni ve dijital iskemi (paraneoplastik akral vasküler sendrom)
• Chilblain benzeri lezyonlar
• Kanser ile ilişkili trombozlar
o Migratuar tromboflebit (Trousseau belirtisi)
o Derin venöz tromboz
o Mondor hastalığı

3- Büllöz hastalıklar
• Büllöz Pemfigoid
• Sikatrisyel pemfigoid
• Pemfigus Vulgaris
• Paraneoplastik Pemfigus
• Diğerleri
o Dermatitis Herpetiformis
o Herpes Gestasyones
o Akkiz Epidermolizis Bülloza
o Porfirya Kutane Tarda
o Lineer IgA Dermatozu

4- Keratinizasyon bozuklukları
• Akantozis Nigrikans
• Akkiz İktiyoz
• Pitriyazis rotunda
• Palmoplantar Hiperkeratoz
• İşkembe Avuç İçi (Tripe Palm)
• Eritrodermi
• Akrokeratozis Paraneoplastika (Bazex Sendromu)

5-Konnektif doku ve romatolojik hastalıklar
• Dermatomiyozit
• Sistemik lupus eritematozus
• Progresif Sistemik Skleroz

6-Kalıtımsal sendromlar
• Muir-Torre Sendromu
• Gardner Sendromu
• Cowden Sendromu
• Nörofibromatozis tip 1
• Peutz Jeghers Sendromu
• Tuberoskleroz
• Mukozal Nöroma Sendromu
• Birt-Hogg-Dube sendromu

7-Hormon ilişkili durumlar
• Pitüiter Hastalıklar
o Akromegali
o Cushing Sendromu
• Glukoganoma Sendromu
• Karsinoid Sendromu
• Mastositoz
• Hiperandogenizm

8-Primer Deri Kanseri İle İlişkili Hastalıklar
• Basal Hücreli Karsinom Sendromu

9- Nötrofilik Dermatozlar
• Piyoderma Gangrenozum
• Sweet Sendromu
• Subkorneal püstüler dermatoz

10-Saç, tırnak ve deri ekleri ile ilgili hastalıklar
• Kazanılmış Hipertrikozis Lanuginoza
• Clubbing
• Hiperhidroz

9-Diğer Deri Hastalıkları
• Kaşıntı
• Eritema Giratum Repens
• Granuloma Annulare
• Multiple Erüptif Seboreik Keratoz
• Sarkoidoz

10- Deride Direk Tümör Tutulumu
• Solid Tümör Metastazları
• Hematolojik malignansi metastazları
• Paget Hastalığı

1-DERİDE MADDE BİRİKİMİNE SEKONDER LEZYONLAR

Sarılık: Malign obstrüktif sarılık; özellikle de safra kesesi; pankreas; safra yolları ve komşuluğundaki barsaklardan gelişen kanserlere sekonder olarak ortaya çıkan intra ve ekstrahepatik tıkanıklıklar sonucu meydana gelmektedir [5].

Melanozis: Melanin pigmentlerinin deride anormal derecede depolanması sonucu meydana gelen diffüz gri kahverenkli bir pigmentasyondur. Adrenokortikotropik hormon üreten tümörlerde; güneş gören yerlerde ve bası noktalarında daha belirgin olarak Addison hastalığı benzeri diffüz bir pigmentasyon gözlenebilmektedir [6]. Malign melanomda ise genellikle hastalığın geç bir bulgusu olarak diffüz kahverenkli gri bir pigmentasyon görülebilmektedir. Buradaki pigmentasyon; melanin granüllerinin dolaşımda veya doku makrofajlarında bulunmasına veya primer melanomdan tek hücre metastazlarına bağlı olarak gelişmektedir [7].

Ksantomlar: Diffüz normolipidemik düz ksantomlar genellikle göz kapakları; boyun yanları; gövdenin üst kısmı; kalçalar ve fleksural katlantılarda gözlenen büyük; sarı-kahverenkli plak lezyonlardır. Sıklıkla monoklonal gammopati; multiple miyelom; mikozis fungoides ve lösemi ve lenfoma gibi diğer miyeloproliferatif hastalıklarla birlikte gözlenebilmektedir. Purpura ve hemorajik büller; malignansilerle ilişkili olan ksantomlara eşlik edebilmektedir [8].

Hemokromatozis: Birçok dokuda hemosiderin pigmentinin birikmesi sonucu; derinin diffüz gri kahverenkli renk almasıdır. Genellikle hepatosellüler karsinomalı hastalarda gözlenmektedir [5].

Sistemik amiloidoz: Sistemik amiloidoz primer ve sekonder olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Primer amiloidoz idiyopatik olan veya multipl miyelom ile ilişkili olan tip iken; sekonder amiloidoz altta yatan kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olan tiptir. Bu nedenle sistemik amiloidoz lezyonları ile gelen kişilerde plazma hücre diskrazileri ve multipl miyelom açısından araştırma yapmak gerekmektedir [9].

2- VASKÜLER BOZUKLUKLAR

Flushing: Sonradan ortaya çıkan; özelllikle yüzün orta kısmı ve gövdenin üst yarısında gözlenen belirgin flushing karsinod tümörlerin neden olduğu karsinoid sendromun bir parçası olabilir. Ayrıca sistemik mastositoz ve feokromasitomada da gözlenebilir [10].

Palmar eritem: Nadiren malignansilerle ilişkili olarak gözlenir. Özellikle de serebral malignansilerde yaygın veya noktasal palmar veya plantar eritem gözlenebilmektedir. Yüksek gradeli astrositomlarda ve glioblastomalarda tümörün vaskülaritesi ve vasküler endoteliyal büyüme faktörü ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir [11].

Eritromelalji: Genellikle ayaklarda şiddetli yanma ve eritem ile karakterizedir. Sıklıkla polistemia vera ve esansiyel trombositopeni gibi miyeloproliferatif hastalıklar ve hematolojik malignansilerle ilişkilidir. Mikrovasküler oklüzyona bağlı olduğu düşünülmektedir [12].

Raynaud fenomeni ve dijital iskemi (paraneoplastik akral vasküler sendrom): Atipik raynaud fenomeni şeklinde olan; sıklık-

la gangrene ilerleyen; persistan; ağrılı dijital iskemi çok çeşitli solid organ tümörleri ve retikuloendoltelyal sistem kanserleri ile ilişkilidir [13].
Hipereozinofilik sendromda da akrosiyanoz; kutanöz mikrotrombi; dijital infarklar ve gangrenler görülebilmekte ve bunun malign klonal proliferasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [14].
Vaskülitler: Kan damarlarında nekroz ile karakterize olan heterojen bir grup hastalıktır. Yaklaşık %5'inin kanser ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Sıklıkla kıllı hücreli lösemi (hairy cell leukemia) ve lenfomalar; kronik miyelositik lösemi ve miyelodisplastik sendrom gibi hematolojik malignansilerle ilişkilidir. Hematolojik malignansilerle en sık birlikte olan vaskülitler ise lökositoklastik vaskülit ve poliarteritis nodosadır [2;15].
Perniyo benzeri lezyonlar: Perniyo benzeri lezyonlar lösemi ve miyeloproliferatif hastalıkların bir belirtisi olabilmektedir. Malignansilerle ilişkili olan pernio idiyopatik perniyodaki gibi epizodik değildir; persistandır ve tedavilere dirençlidir [16].
Kanser ile ilişkili trombozlar: Nedenleri çok çeşitlidir. Kanser hücrelerinin makrofajlarla interaksiyona girmesi sonucu protrombotik duruma neden olan tümör nekrozis faktör-α ve interlökin-6 salınımına veya plateletlerin ve pıhtılaşma faktörleri X ve XII'nin aktive olmasına bağlanmaktadır [17]. Trombozlar migratuar tromboflebit; derin ven trombozu ve mondor hastalığı olarak üç ana başlık altında toplanabilir.
Migratuar tromboflebit (Trousseau belirtisi); Süperfisiyal tromboflebitten farklı olarak rekürren ve migratuar karakterdedir. Lezyonlar özellikle üst ekstremite ve gövdede gözlenir ve çok sayıdadır. Kanserlerle ilişkili migratuar tromboflebit; olguların %50'sinde gözlenir. Özellikle pankreas; mide; kolon ve akciğer karsinomları ile ilişkilidir. Pankreas karsinomları tüm olguların yarısını oluşturur [13].
Derin ven trombozu; Malignansilerin nadir gözlenen bir bulgusudur. Malignansiler; derin ven trombozu riskini 4 kat artırmaktadırlar. Tümörle ilişkili derin ven trombozu; genellikle üst ekstremite gözlenir ve sıklıkla da gastrointestinal sistem; ürogenital sistem ve akciğer adenokarsinomları ile ilişkilidir [13].
Mondor hastalığı; Ön ve lateral toraks duvarında ve bazen de abdomende; palpable subkutanöz kordon benzeri lezyonlar ile karakterizedir. Sıklıkla torasik veya epigastrik venlerdeki tromboflebitten kaynaklanır; ancak %10-15 olguda altta yatan meme kanserinin bir belirtisi de olabilir [13].

3- BÜLLÖZ HASTALIKLAR

Büllöz pemfigoid: Uzun yıllardır paraneoplastik bir hastalık olduğu düşünülse de; son zamanlarda pemfigoid ve kanser birlikteliğinin rastlantısal olduğu görüşü öne çıkmaktadır. Bu da hem büllöz pemfigoidin hem de malignansilerin yaşlı kişilerde daha sık görülmesine bağlanmaktadır. Kanser ile ilişkili olan büllöz pemfigoid olgularında mukozal tutulumun daha sıktır. İlişkili olduğu düşünülen malignansiler arasında meme; akciğer; tiroid; larinks; deri; mide; kolon; serviks; prostat; mesane ve böbrek karsinomları bulunmaktadır [18].
Sikatrisyel pemfigoid: Sikatrisyel pemfigoidin antiepiligrin varyantının; malignansilerle özellikle de adenokarsinomlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir [19].
Pemfigus: Pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaseouslu hastaların bazılarının; paraneoplastik pemfiguslu hastaların ise tamamının; malignansilerle özellikle de timoma ve lenfoproliferatif hastalıklarla (Hodgkin hastalığı; non-hodgkin lenfoma; kronik lenfositik lösemi; Castleman hastalığı gibi) ilişkili olduğu bildirilmektedir [20]. Pemfigus ile internal malignansi birlikteliğinin büllöz pemfigoidde olduğu gibi gerçek bir ilişki mi yoksa tesadüfi bir birliktelik mi olduğu tartışılabilir [21].
Paraneoplastik pemfigus klinik; histopatolojik ve immunopatolojik olarak pemfigustan farklıdır. Pemfigus benzeri büller; eritema multiforme veya likenoid erüpsiyon benzeri lezyonlar olmak üzere polimorfik kutanöz erüpsiyonlar; şiddetli ve tedavilere dirençli mukozal tutulumlar ile karakterizedir. Desmoglain 1 ve 3'e ek olarak plakin ailesinden desmoplakin; periplakin ve envoplakine ve büllöz pemfigoid antijeni 1'e karşı otoantikorlar bulunur. Hastalık çok şiddetli seyreder; tedavilere dirençlidir ve prognozu kötüdür [22].

Diğer büllü hastalıklar:
Dermatitis herpetiformis: Sıklıkla gluten sensitif enteropati ve hematolojik malignansilerden özellikle ince barsağın nonhodgkin T hücreli lenfoması ile ilişkili olduğu söylenmektedir. Ancak bazı otörler bu ilişkinin indirek olduğunu ve glutensiz diyet ile lenfoma riskinin azaldığını belirtmişlerdir [23].
Herpes gestasyones: Mol hidatiform ve germ hücreli tümör ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [24].
Akkiz epidermolizis bülloza: Sıklıkla otoimmun hastalıklarla ilişkilidir; nadiren de olsa miyelom ve lenfoma gibi malignansilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir [25;26].
Porfiria kutanea tarda: Hepatosellüler karsinom; miyelom ve visseral karsinom ile ilişkisi gösterilmiştir [27].
Linear IgA dermatozu: Lenfoma; kronik lenfositik lösemi; miyelom; mesane ve özafagus karsinomu; mol hidatiform ile ilişkisi bildirilmiştir [28].

4-KERATİNİZASYON BOZUKLUKLARI

Akantozis nigrikans: Malign akantozis nigrikans nadir olarak gözlenmektedir. Ani başlangıçlıdır ve hızlı ilerler. Klinik olarak benign akantozis nigrikansdan ayırt edilemeyebilir. Ancak malign formda; diffüz bir palmoplanter keratoderma ve dudak vermillion tutululumu sıklıkla eşlik etmektedir. Hastaların %70-90'ında altta yatan gastrointestinal sistem karsinomları; özellikle de mide adenokarsinomları bulunmaktadır. Patogenezi tam olarak bilinmese de; tümör hücrelerinden salınan transforming büyüme faktörünü ve insülin benzeri büyüme faktörü ve reseptörünü aktive eden sitokinler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Prognozu kötüdür. Ancak altta yatan tümörün tedavisi ile gerileyebilir [29;30].
Akkiz iktiyozis: Erişkinde ani başlayan iktiyoz; altta yatan bir malignansinin göstergesi olabilir. Hodgkin hastalığı (%70); T hücreli lenfoma; lösemi; miyelodisplastik sendrom; multiple miyelom ve polisitemiya vera gibi diğer lenforetiküler malignansilerle birlikte görülebilir. Paraneoplastik iktiyozisde genellikle gövdede çok yaygın bir tutulum ve belirgin bir fissürleşme vardır. Altta yatan lenfomanın seyri ile paralellik gösterir [31].
Pitriazis rotunda: Gövde ve proksimal ekstremitelerde kuru deri üzerinde sabit; annüler; hiperpigmente kepeklenmeler şeklinde görülür. Eller; ayaklar ve yüz genellikle korunmuştur. Histopatolojik olarak iktiyozis vulgarise benzer. Kanserlerle özellikle de hepatosellüler karsinom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [32].
Palmoplantar hiperkeratoz: Malignansi ile ilişikili olan palmoplantar hiperkeratozlar diffüz ve punktat olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Diffüz palmoplantar hiperkeratoz (tylosis) (Howel Evans Sendromu); erişkinde ani başlangıçlı; avuç içi ve ayak tabanını tamamıyla kaplayan sarı yaygın bir hiperkeratoz ve bunu sınırlayan eritemli hale ile karakterizedir. Sıklıkla özafagus kanseri ile birlikte görülür. Punktat tip palmoplantar hiperkeratoz avuç içi ve ayak tabanında ayrık hiperkeratozik papüller ile karakterizedir. En sık meme ve uterus karsinomları ile ilişkilidir

[33].

İşkembe avuç içi (Tripe palm): Avuç içi ve nadiren de ayak tabanı derisinde kaba ve buruşuk kalınlaşma ile karakterizedir. Normal dermatoglifitik sırtlanmalar belirginleşmiştir; kadifemsi veya daha az sıklıkla da bal peteği görünümünde avuç içi şeklinde gözlenir. Hastaların avuç içleri ince barsak villuslarına benzemektedir. Yaklaşık %90'ında malignansi ile ilişkilidir. Yüzde 30-40'ında ise sadece paraneoplastik bir belirti şeklinde gözlenmektedir. Sıklıkla erkeklerde gözlenir. En sık birlikte olduğu kanserler mide ve akciğer karsinomlarıdır [34].

Eritrodermi (Eksfolyatif dermatit): İndürasyon ve kepeklenme ile birlikte; deri yüzeyinin diffüz bir eritemidir. En sık birlikte olduğu neoplazm mikozis fungoides ve onun lösemik varyantı Sezary sendromudur. Solid organ tümörlerinden ise en sık akciğer; karaciğer; prostat; tiroid; kolon; pankreas ve mide tümörleri ile birlikte gözlenir. Solid organ tümörleri ile birlikte olan eritrodermi genellikle geç evre tümörlerle birlikte gözlenir; nedeni belli değildir ve tümörün çıkarılması ile düzelebilir [35].

Akrokeratozis paraneoplastika (Bazex sendromu): Nadir gözlenen; elleri; ayakları; kulakları ve burnu etkileyen simetrik akral psöriasiform bir dermatozdur. Tırnaklar erken dönemde ve şiddetli şekilde tutulur. Tamamen internal malignansilerle ilişkilidir. Özelliklede baş; boyun; akciğer karsinomları ve özofagus skuamöz hücreli karsinomları ile birlikte görülür. Sendrom tipik olarak malignansi tanısından önce meydana gelir. Öne sürülen mekanizmalar arasında; tümör antijenleri ile deri arasında çapraz reaksiyon meydana gelmesi veya tümör hücrelerinden insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve transforming büyüme faktörü gibi faktörlerin salınması bulunmaktadır [36].

5-KONNEKTİF DOKU VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR

Dermatomiyozit: Primer olarak deri ve kasları etkileyen idiyopatik inflamatuar bir hastalıktır. Özellikle de 45 yaş üzeri erişkinlerde meydana gelen dermatomiyozitin malignansilerle birlikte olma olasılığı %30'lara yaklaşmaktadır. Kas ve deri bulguları; kanser tanısından önce; tanı ile birlikte veya tanıdan sonra oluşabilmektedir. En sık birlikte olduğu kanserler arasında yumurtalık; mide; akciğer ve erkek genitoüriner sistem tümörleri yer almaktadır. Genellikle altta yatan kanserin tedavisi ile gerileyebildiği halde; bağımsız bir seyir de izleyebilir [37].

Sistemik lupus eritematozus: Sistemik lupus eritematozus ve subakut kutanöz lupus eritematozusun malignansilerle ilişkisi tartışmalıdır. İlişkili olduğu gösterilen malignansiler arasında lenfomalar; timoma; monoklonal gammopatiler; servikal; akciğer; meme ve hepatobiliyer kanserler bulunmaktadır [38;39].

Progresif Sistemik Skleroz: Sistemik skleroderma ile malignansi arasındaki ilişki çok net değildir. Fibrojenik peptidlerin rolü olduğu düşünülmektedir. En sık birlikte görüldüğü kanser akciğer karsinomudur [40].

6-KALITIMSAL SENDROMLAR

Muir-Torre Sendromu: Tanı kriterleri arasında keratoakantomalar ile birlikte olan veya olmayan; bir veya daha çok sebasöz neoplazmlar ve en az bir internal malignansinin birlikte olmasıdır. Otozomal dominant kalıtılır. En sık eşlik eden kanserler arasında kolorektal ve ikinci sırada genitoüriner yol kanserleri bulunmaktadır [41].

Gardner Sendromu: Kolonun ailesel polipozisi olarak da bilinmektedir. Epidermoid kistler; desmoid tümörler; fibromalar; osteomatosis; retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi; gastrointestinal adenomatöz polipleri ve kolorektal karsinom riskinde artış ile karakterizedir. Otozomal dominant kalıtılır. Barsak polipleri premaligndir; tedavi edilmemiş olguların hemen hemen tamamı kolon kanseri geliştirmektedir. Etkilenen bireylere düzenli kolonoskopi yapılmalı ve hatta erken kolektomi tavsiye edilmelidir [42].

Cowden Sendromu: Sinonimi multiple hamartom sendromudur. Otozomal dominant kalıtılır. Deride; mukoz membranlarda; memede; tiroidde ve gastrointestinal yolakta malign ve non-malign tümörler ile karakterizedir. Deri bulguları arasında multiple fasyal papüller (trikolemmomalar); multipl oral papillomatoz; akral keratozlar; palmoplantar keratozlar; dermal fibromalar; skrotal dil; multipl skin tagler ve cafe au lait lekeleri bulunmaktadır [43].

Nörofibromatozis tip 1: Sinonimi Von Recklinghausen hastalığıdır. Cafe au lait lekeleri; nörofibromlar; aksiller ve inguinal çillenme; gözde lisch nodüller; iskelet defektleri ve artmış malignansi riski ve diğer sistemik bulgular ile karakterizedir. İlişkili olan malignansiler arasında optik gliyomlar; astrosiyoma gibi santral sinir sistemi tümörleri; malign periferal sinir kılıfı tümörleri; rabdomiyosarkom; feokromasitoma ve juvenil miyelomonositik lösemidir [44].

Peutz Jeghers Sendromu: Mukokutanöz lentiginler; benign gastrointestinal polipler ve gastrointestinal ve diğer sistem karsinomlarında artmış risk ile karakterizedir. Otozomal dominant kalıtılır. En sık ilişkili olduğu malignansi duodenal karsinomdur. Ayrıca ince barsak; mide ve kolon karsinomları ile birlikte olabilir. Kanser riski özellikle 70 yaş üzerinde olan kişilerde giderek artmaktadır [45].

Tuberoskleroz: Deri; santral sinir sistemi; böbrekler ve diğer organ sistemlerini etkileyen hamartamatöz bir sendromdur. Otozomal dominant kalıtılır. Karakteristik deri lezyonları çok sayıda anjiyofibromlar; shagreen plakları; ash-leaf makülleridir. Genellikle epilepsi ve mental retardasyon ile birlikte gözlenir. Birçok organ sisteminden kaynaklanan tümörlerle ilişkili olabilir. Ancak bunların çoğu hamartamatöz şeklindedir ve sadece bazıları malign transformasyon gösterir [46].

Multiple mukozal nöroma sendromu: Tip 2B veya tip 3 olmak üzere iki alt tipi vardır. Otozomal dominant geçişlidir. Oral; nasal; üst gastrointestinal yolak ve konjontival nöromalar ve medullar tiroid karsinomu ve feokromasitoma ile karakterizedir. Kalınlaşmış; hafif dışa dönük ve multipl nöromlar nedeniyle; iç yüzü pürtüklü olarak görülen dudaklar ile birlikte çarpıcı bir yüz görünümleri vardır [47].

Birt-Hogg-Dube sendromu: Otozomal dominant geçişli bir genodermatozdur. Yüzde; boyunda; üst gövdede küçük; kubbe şekilli papüller ile karakterizedir. Renal karsinomlar; renal ve pulmoner kistler ve kıl folliküllerinin benign tümörleri ile karakterizedir [48].

7-HORMON İLİŞKİLİ DURUMLAR

Pitüiter Hastalıklar:

Akromegali ; Büyüme hormonunun aşırı derecede salgılanması sonucu meydana gelen bir sendromdur. Karakteristik bulguları genişlemiş çene; büyükmüş ve şişmiş eller ve ayaklar ve kalınlaşmış deri ile karakterizedir. Göz kapakları kalınlaşmış; alt dudak genişlemiş ve dil büyümüştür. Pitüiter adenomlar %99 oranında sorumlu tutulmaktadırlar [49].

Cushing sendromu; Adrenokortikotropik hormonun pitüiter hipersekresyonuna (cushing hastalığı); pitüiter olmayan tümörlerden ektopik salgılanan adrenokortikotropik hormonuna; glukokortikoidlerin adrenal hipersekresyonuna veya steroidlerin eksojen olarak alınmasına bağlı olarak kronik glukokortikoid fazlalığından kaynaklanan; klinik belirti ve semptomların tamamını kapsamaktadır. En yaygın klinik bulguları santral obesite; aydede yüzü; buffalo hörgücü; supraklavikular yağ yastıkçıkları; ek-

zoftalmusdur [50].

Glukagonoma sendromu: Glukagonoma; pankreas adacıklarının alfa hücrelerinden kaynaklanan bir tümördür. Glukagonoma sendromunda pankreatik bir hormon olan glukagonun fazla salgılanmasına bağlı olarak klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Nekrolitik migratuvar eritem; keylitis; diyabetes mellitus; anemi; kilo kaybı; venöz tromboz ve nöropsikiyatrik semptomlar ile karakterizedir [51].

Karsinoid sendrom: Gastrointestinal sistem ve akciğerden kaynaklanan karsinoid tümörler; serotonin başta olmak üzere histamin; kortikotropin; dopamin; substans P; kallikrein gibi çok çeşitli biyoaktif maddeler salgılamaktadırlar. Karsinoid sendrom; bu biyoaktif maddeler nedeni ile meydana gelen semptomları tanımlamak için kullanılmaktadır. Epizodik kutanöz flushing en başlıca belirtisidir [52].

Mastositoz: Deri; kemik iliği; gastrointestinal sistem; dalak; karaciğer ve lenf nodlarındaki mast hücrelerindeki artıştan kaynaklanan nadir görülen hastalıklar grubudur. Tipik belirtileri kaşıntı; kabarma; flushing; palpitasyon; anemi; diyare; karın ağrısı ve taşikardidir [53].

Hiperandrojenizm: Kadınlardaki aşırı androjen fazlalığını tanımlamak için kullanılır. En sık nedenleri benign idiyopatik hiperandrojenizm ve polikistik over sendromudur. Nadiren ovaryan yada adrenal kaynaklı tümörlerden aşırı androjen salınımına bağlı olarak da meydana gelebilir. Deri kalınlaşmış ve kabadır. Tipik olarak akne vulgaris ve sebore; hirsutism; akantozis nigrikans; sesde kalınlaşma; kas kitlesinde artma; kadın görünümünde kaybolma ve kliteromegali gözlenebilir [54].

8-PRİMER DERİ KANSERİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Basal Hücreli Karsinom Sendromu (Gorlin-Goltz Sendromu): Nadir gözlenen; otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Deride multipl basal hücreli karsinomlar; çenede odontojenik keratokistler ve iskelet anomalileri ile karakterizedir. Diğer belirtileri arasında palmoplanter çukucuklar; atipik yüz görünümü (geniş burun kökü; frontal çıkıntı; hipertelorism); epidermal inklüzyon kistleri ve benign ve malign tümörlere yatkınlık bulunmaktadır. En yaygın gözlenen malign tümör medulloblastomdur [55].

9- NÖTROFİLİK DERMATOZLAR

Piyoderma Gangrenozum: Ağrılı papül ve püstül şeklinde başlayıp; giderek eritematöz bir nodül şeklini alır. En sonunda viyolese renkli; düzensiz sınırlı; steril hemorajik eksuda ile kaplı ve bataklık görünümümde nekrotik tabanlı ülser halini alır. Yüzde 50 oranında ülseratif kolit; Chron hastalığı; inflamatuvar artrit gibi altta yatan bir sistemik hastalık vardır. Hematolojik malignansilerle birliktelik %7 oranındadır. Kanserlerle ilişkili olan piyoderma gangrenozum lezyonları daha yüzeyeldir. Ayrıca atipik vezikülobüllöz bir görüntüsü ve intraepidermal ve subepidermal bül oluşumunu da içeren atipik histolojik bulguları vardır. En sıklıkla akut ve kronik miyeloid lösemi; multipl myelom; lenfoma ve myelofibrozis ile birlikte gözlenmektedir [56].

Sweet Sendromu: İdiyopatik sweet sendromu ateş; nötrofili; eritematöz; hassas plak veya nodüller ve histopatolojik incelemede de vaskülit olmadan nötrofilik dermal infiltrat ile karakterizedir. Yüzde 20 oranında altta yatan internal bir malignansi bulunur. Sıklıkla akut miyeloid lösemi başta olmak üzere; hodkin hastalığı; non hodkin lenfoma; myelodisplastik sendrom ve kronik miyeloid lösemi gibi hematolojik malignansiler ile birliktelik gözlenir. Solid organ tümörlerinden ise en sık genitoüriner sistem; meme ve gastrointestinal sistem tümörlerine rastlanır. Paraneoplastik sweet sendromunda; lezyonlar daha şiddetlidir; sıklıkla veziküler; büllöz veya ülseratiftir; oral mukoza tutulumu daha sıktır; ekstrakutanöz bulgulara daha çok rastlanır. Nötrofili yoktur; immatür miyeloid hücreler; anemi; anormal trombosit sayımı gibi anormal labaratuvar sonuçları da gözlenebilir [57].

Subkorneal püstüler dermatoz (Sneddon–Wilkinson hastalığı): Tanı kriterleri arasında sistemik semptomlar olmadan püstüler erüpsiyonun bulunması; psöriasisin olmaması; spongioz olmadan subkorneal nötrofilik püstüllerin gözlenmesi ve dapson tedavisine iyi cevap vermesidir. Sıklıkla lenfoproliferatif hastalıkların seyri esnasında; özellikle de IgA tipi multiple miyelom ile birlikte gözlenmektedir [58].

10- SAÇ; TIRNAK VE DERİ EKLERİ İLE İLGİLİ HASTALIKLAR

Kazanılmış hipertrikozis lanuginoza: Yüz bölgesinden ani olarak başlayan zamanla gövdeye yayılan; ince lanugo tipi kılların artışıdır. 40-70 yaş arası kadınlarda daha çok görülür. Erkeklerde sıklıkla akciğer ve kolorektal kanserlerle birlikte görülürken; kadınlarda ise kolorektal; akciğer ve meme kanserleri ile birlikte görülmektedir [59].

Çomak parmak (Clubbing): El ve ayak parmak uçlarındaki yumuşak dokunun genişlemesidir. Çomak parmağa subperiosteal yeni kemik oluşumun eklenmesi ile hipertrofik osteoartopati meydana gelir. Hem çomak parmak hem de hipertrofik osteoartopati en sıklıkla bronkojenik karsinom ile birlikte gözlenir. Ayrıca mezoteliyoma; toraksa metastaz yapan solid organ tümörleri; akciğerdeki Hodgkin hastalığı ile de birliktelikliği bildirilmiştir. Akromegalik özelliklerde eklendiği zaman pakidermoperiostozis olarak adlandırılmaktadır. Pakidermoperiostozis deride kalınlaşma; yeni kıvrım oluşumu; alın; dudak; kulak ve göz kapaklarında kalınlaşma; makroglossi; çomak parmak ve aşırı terleme ile karakterizedir. En sık olarak akciğer kanseri ile birlikte görülür [60].

Hiperhidroz: Generalize hiperhidroz nadiren malignansilerle ilişkili olabilir. En sık feokromasitomanın bir bulgusu olarak gözlenir. Gece terlemesi de feokromasitoma; lenfoma ve karsinoid sendrom ile ilişkili olabilir. Lokalize hiperhidroz ve özellikle yüz ve boyunun paroksismal unilateral hiperhidrozu; ipsilateral torasik tümörlerle birlikte görülebilir [61].

11-DİĞER DERİ HASTALIKLARI

Kaşıntı: Kanserlerle ilişkili olan kaşıntı üremi veya kolestaz gibi sekonder metabolik nedenlere; demir eksikliği anemisine; kazanılmış iktiyoz veya kuruluğa bağlı olabilir. Kaşıntı devamlı veya aralıklı; lokalize veya generalize olabilir.

Generalize kaşıntı; genellikle hematolojik malignansiler ve lenfoma ile ilişkilidir. Hodkin hastalığı başta olmak üzere sezary sendromu; mikozis fungoides; myelomatozis ve lösemi bunlar arasında sayılabilir. Polistemiya vera da banyo yaptıktan sonra vücudun aniden soğuması ile bağlantılı olarak bir kaşıntı gözlenmektedir. Mast hücrelerinin degranüle olması ile pruritojen maddelerin salınımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [62]. Meme ve gastrointestinal sistem kanserlerinde; karsinoid sendromda da generalize kaşıntı olabilmektedir [63].

Lokalize kaşıntı; Tümör tarafından sinirin zedelenmesine bağlı olarak; inerve ettiği alanda nöropatik ağrı veya kaşıntı olabilmektedir. Brakiyoradyal kaşıntı veya lokalize fasyal veya nasal kaşıntı şeklinde olabilmektedir. Brakiyoradyal kaşıntı; genellikle spinal tümörlerde; ön kolun dorsumunda ve kolun üst lateral tarafında görülür [64]. Beyin tümörlerinde yüze lokalize kaşıntı gözlenebilmektedir [65].

Eritema giratum repens: Gövde ve proksimal ekstremitelerde;

hareketli; konsantrik; genellikle palpabl ve eritematöz; tahta deseni veya zebra derisi görünümü veren; dalga benzeri halkalar ile karakterizedir. Periferinde yakalık tarzı skuam bulunabilir. Genellikle lezyonlar günde 1cm hızında yer değiştirmektedir. Yüzde 80 olguda bir iç organ malignansisi ile ilişkisi bulunmaktadır. Akciğer kanseri başta olmak üzere; meme; özofagus; barsak; uterus; serviks ve hematolojik malignansilerle birlikte görülebilir [66].

Granuloma Annulare: Etyolojisi tam olarak bilinmeyen; annuler dizilimli nekrotik dermal papüllerle karakterize bir hastalıktır. Klinik olarak lokalize; jeneralize; subkutan ve perforan tipleri vardır. Genellikle subkutan tipinin malignansilerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle de lenfomalar ve hematolojik malignansilerle ilişkilidir [67].

Multiple erüptif seboreik keratoz (Leser Trelat belirtisi): Aniden çok sayıda; seboreik keratozların püskürür tarzda ortaya çıkmasıdır. Kaşıntı olabilir veya olmayabilir. İnternal malignansilerin bir göstergesi olabilir. Avuç içi ve ayak tabanının hiperkeratozu ve akantozis nigrikans ile birlikteliği bildirilmiştir. Çoğunlukla gastrointestinal sistem adenokarsinomları ve meme karsinomları olmak üzere çok değişik kanser türleri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir [68;69].

Sarkoidoz: Bilinmeyen orjinli; multisistemik; granulomatöz bir hastalıktır. Sarkoidoz malignansi tanısından önce; tanı anında veya sonrasında ortaya çıkabilir. En sık olarak lenfoma ile birlikteliği bildirilmiştir. Buna sarkoidoz lenfoma sendromu denir. Sarkoidoz lenfoma sendromu için tanı kriterleri sarkoidozun lenfoma tanısından birkaç yıl öncesinde meydana gelmesi; sarkoidozun ortalama görülme yaşından 10 yaş daha ileri yaşlarda ortaya çıkması ve Hodgkin hastalığı ile sık birliktelik göstermesidir. Testiküker tümörler; deri tümörleri (melanom); multipl miyelom; akciğer kanseri ve kadın genitoüriner sistem kanserleri ile de birlikteliği bildirilmiştir [67;70].

10. DERİDE DİREK TÜMÖR TUTULUMU

Solid Tümör Metastazları: Primer uzak organ tümörlerinden metastatik yayılım ile derinin tutulması nadiren gözlenir. Deriye metastazlar deriye direkt yayılım; lokal metastaz veya deriye uzak metastazlar diye ayrılabilir. Uzak organ metastazları lenfojen veya hematojen yolla olabilmektedir. Deriye sık metastaz yapan organ tümörleri meme; akciğer; mide; uterus; kalın barsak ve böbrek tümörleridir. Deri metastazları genellikle primer malignansilerin yerleşim yerine yakın yerleri tutma eğilimindedir. Abdomen ve göğüs en sık tutulan yerler iken; saçlı deri ve yüz en az tutulan yerlerdir (Tablo 3). Deri metastazları tipik olarak ani başlayan nodül ve tümörler olarak klinik bulgu verir. Çoğunlukla asemptomatiktir; bazen hassasiyet eşlik edebilir. Nodüller çoğunlukla yuvarlak; sert veya lastik kıvamında ve hareketlidir. Genellikle deri rengindedir; fakat viyolese; kahverenkli; mavi veya siyah renkte de olabilir [71].

Hematolojik malignansi metastazları: Lösemiya ve lenfoma kutis; lösemi ve lenfomanın herhangi bir tipinin kutanöz tutulumlarını tariflemek için kullanılan terimlerdir. Kutanöz hastalığın primer mi yoksa metastatik mi olduğunu ayırt etmek çok zordur [72].

Kutanöz lenfomaların çoğunluğunu T hücreli lenfomalar; bunların da %50'sini mikozis fungoides (MF) oluşturmaktadır. Erken evre MF lezyonlarının tanısı zordur; tipik olarak ekzamatize; eritematöz; hafif kepekli; atrofik; kaşıntılı plaklar şeklindedir. Kalçalar; gövde ve kollarda simetrik olarak dağılım göstermektedir [73]. B hücreli lenfomalar ise sadece %23 oranında görülmektedir. Hem hodkin hastalığı hem de B hücreli lenfomaların deri belirtileri eritematöz-viyolese; sert; düz yüzeyli papüllonodül ve plak şeklindedir. Ülsere olabilirler veya arkuat plaklara dönüşebilirler.

Tablo 3. Primer malignansi ve kutanöz metastazların en yaygın yerleşim yerleri

Primer Malignansi	Kutanöz Metastazların Yerleşim Yerleri
Böbrek, akciğer, meme kanseri	Saçlı deri
SHK (laringeyal, oral), böbrek, gastrointestinal kanserleri	Baş, boyun
Melanom, böbrek, akciğer, meme, gastrointestinal kanserleri	Ekstremiteler
Meme, akciğer kanserleri ve melanom	Göğüs
Meme, akciğer, gastrointestinal, ovaryan, servikal, endometriyal,	Abdomen
Pankreatik, prostat kanserleri Ovaryan, pankreatik, endometriyal, gastrointestinal kanserler	Umblikus (Sister Mary Joseph nodülleri)
Akciğer kanserleri, melanom ve meme kanserleri	Sırt
Servikal, prostat, ovaryan, endometriyal, gastrointestinal kanserler	Pelvis

SHK, (skuamöz hücreli karsinom)

Alopesi musinoza; kıl folliküllerinin lenfoma tarafından tutulması ile oluşur ve çoğunlukla T hücreli lenfomalarla (özellikle mikozis fungoides ve Sezary sendromu ile) ilişkilidir [74].

Lösemiya kutis; çok nadiren görülmektedir. Herhangi bir lösemi tipi ile birlikte görülebilirler. En sık olarak da akut miyeloid lösemiyi takiben oluşmaktadır. Lösemiya kutisin prognozu kötüdür. Çok çeşitli klinik belirtileri vardır. Sıklıkla eritematöz-viyolese lastik kıvamında papül ve nodüller şeklinde görülür. lezyonlar daha çok baş; boyun ve gövdede yerleşirler [75].

Paget hastalığı: Memenin paget hastalığı; meme bezlerinin intraduktal karsinomu ile ilişkili meme başı ve areolanın kronik ekzamatöz bir hastalığıdır. Yoğun kaşıntı; pullanma; ağrı ve bazende tutulan alanda kanama görülebilmektedir. Meme dışı paget hastalığı; intraepitelyal adenokarsinomdur. Genellikle apokrin bezlerden zengin vulva; inguinal katlantı veya perianal deri; aksilla; penis gibi bölgelerde daha sık görülmektedir. Erüpsiyon sıklıkla tek taraflı; keskin sınırlı; ekzamatöz veya kalınlaşmış; yavaş büyüyen plak tarzındadır. Memenin paget hastalığının aksine; meme dışı paget hastalığında sadece %25 oranında altta yatan bir malignansi vardır ve çok daha nadir olarak uzak organ tümörleri ile ilişkilidir [76;77].

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Kleyn CE; Lai-Cheong JE; Bell HK. Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management. Am J Clin Dermatol 2006;7:71-84.
2. Cohen PR; Kurzrock R. Mucocutaneous paraneoplasticsyndromes. Semin Oncol 1997;24:334–59.
3. Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R; Gumport SL; Popkin GL; Rees TD; eds. Cancer of the Skin. Philadelphia: WB Saunders;1976:1308- 9.
4. McLean DI; Cutaneous paraneoplastic syndromes; Arch Dermatol 1986;122:765.
5. Graham A; Johnson Robin AC; Graham- Brown. The Skin And Disorders Of The Alimentary Tract And Hepatobiliary System. In: Lowell A. Goldsmith; Stephen I. Katz; Barbara A. Gilchrest; Amy S. Paller; David J. Leffell; Klaus Wolff. eds Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine; 6th eds. New York: McGraw-Hill Medicine; 2003.p.1609-22.
6. Levine N; Burk C. Extracutaneous neuroendocrine melanoderma. In: Nordlund JJ; Boissy RE; Hearing VJ; King RA; Oetting WS; Ortonne JP; eds. The Pigmentary System; 2nd edn. Oxford: Blackwell Publishing;2006.p.938–9.
7. Sebaratnam DF; Martin LK; Venugopal SS; Mangos G; Freiman J; de Souza P; et al. Diffuse melanosis cutis in the setting of BRAF(V600E) metastatic melanoma. Int J Dermatol 2014;53(11):1409-11.
8. Singla A. Normolipemic papular xanthoma with xanthelasma. Dermatol Onli-

ne J 2006;12(3):19.
9. Daoud MS; Lust JA; Kyle RA; Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. J Am Acad Dermatol 1999;40:507-35.
10. Kaplan LM. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. In: Fauci AS; Braunwald E; Isselbacher KJ; Wilson JD; Martin JB; Kasper DL; Hauser SL; Longo DL; eds. Harrison's Principles of International Medicine; 14th ed. New York: McGraw-Hill;1998.p.584.
11. Noble JB; Boisnic S; Branchet-Gumila MC; Poisson M. Palmar erythema: cutaneous marker of neoplasm. Dermatology 2002;204(3):209–13.
12. Kurzrock R; Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. Arch Intern Med 1989;149:105–9.
13. El Tal AK; Tannous Z. Cutaneous vascular disorders associated with internal malignancy. Dermatol Clin 2008;26:45–57.
14. Jang K-A; Lim Y-S; Choi J-H; Sung KJ; Moon KC; Koh JK. Hypereosinophilic syndrome presenting as cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis and Raynaud's phenomenon complicated by digital gangrene. Br J Dermatol 2000;143(3):641–4.
15. Kurzrock R; Cohen PR. Vasculitis and cancer. Clin Dermatol 1993;11:175–87.
16. Affleck AG; Ravenscroft JC; Leach IH. Chilblain-like leukemia cutis. Pediatr Dermatol 2007;24:38–41.
17. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. N Engl J Med;349:109–11.
18. Schroeter AL. Pemphigoid and malignancy. Clin Dermatol 1987;5:60–3.
19. Egan CA; Lazarova Z; Darling TN; Yee C; Coté T; Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. Lancet 2001;357:1850-1.
20. Zappasodi P; Forno C; Corso A; Lazzarino M. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes in hematologic malignancies. Int J Dermatol 2006;45(1):14-22.
21. Callen JP. Internal disorders associated with bullous disease of the skin: a critical review. J Am Acad Dermatol 1980;3:107–19.
22. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. Adv Dermatol 1997;12:77-96.
23. Lewis HM; Reunala TL; Garioch JJ; Leonard JN; Fry JS; Collin P; et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 1996;135:363–7.
24. Halkier-Sorensen L; Beck HI; Sogaard H. Herpes gestationis in association with neoplasma malignum generalisata. A case report. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1985;120:96-100.
25. Baler GR. Epidermolysis bullosa acquisita associated with lymphoma. J Am Acad Dermatol 1987;17:856–9.
26. Engineer L; Dow EC; Braverman IM; Ahmed AR. Epidermolysis bullosa acquisita and multiple myeloma. J Am Acad Dermatol 2002;47:943–6.
27. Tidman MJ; Higgins EM; Elder GH; MacDonald DM. Variegate porphyria associated with hepatocellular carcinoma. Br J Dermatol 1989;121:503–5.
28. McEvoy MT; Connolly SM. Linear IgA dermatosis: association with malignancy. J Am Acad Dermatol. 1990;22(1):59-63.
29. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. J Am Acad Dermatol 1994;31:1–19.
30. Thomas I; Schwartz RA. Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations. Clinics Dermatol 2005;23:593–600.
31. Patel N; Spencer LA; English JC 3rd; Zirwas MJ. Acquired ichthyosis. J Am Acad Dermatol 2006;55:647–56.
32. Leibowitz MR; Weiss R; Smith EH. Pityriasis rotunda: a cutaneous sign of malignant disease in two patients. Arch Dermatol 1983;119:607–9.
33. Rhodes EL. Palmar and plantar seed keratoses and internal malignancy. Br J Dermatol. 1970;82(4):361-3.
34. Cohen PR; Grossman ME; Silvers DN; Kurzrock R. Tripe palms and cancer. Clin Dermatol 1993;11:165–73.
35. Abel EA; Lindae ML; Hoppe RT; Wood GS. Benign and malignant forms of erythroderma: cutaneous immunophenotypic characteristics. J Am Acad Dermatol 1988;19:1089–95.
36. Bolognia JL. Bazex' syndrome. Clin Dermatol 1993;11:37-42.
37. Sigurgeirsson B; Lindelof B; Edhag O; Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis and polymyositis: A population based study. N J Eng Med 1992; 326:363-7.
38. Tarr T; Gyorfy B; Szekanecz E; Bhattoa HP; Zeher M; Szegedi G; et al. Occurrence of malignancies in Hungarian patients with lupus erythematosus: results from a single center. Ann N Y Acad Sci 2007;1108:76–82.
39. Kontos M; Fentiman IS. Systemic lupus erythematosus and breast cancer. Breast J 2008;14:81–6.
40. Gruber BL; Miller F; Kaufman LD. Simultaneous onset of systemic sclerosis (scleroderma) and lung cancer: a case report and histologic analysis of fibrogenic peptides. Am J Med 1992;92:705–8.
41. Schwartz RA; Torre DP. The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect. J Am Acad Dermatol 1995;33:90-104.
42. Perniciaro C. Gardner's syndrome. Dermatol Clin 1995;13:51–6.
43. Eng C. Cowden syndrome. J Genet Couns 1997;6:181-92.
44. Blatt J; Jaffe R; Deutsch M; Adkins JC. Neurofibromatosis and childhood tumors. Cancer 1986; 57: 1225-9.
45. Hearle N; Schumacher V; Menko FH; Olschwang S; Boardman LA; Gille JJ; et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. Clin Cancer Res 2006;12:3209-15.
46. Roach ES; Gomez MR; Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol 1998;13:624-8.
47. Casino AJ; Sciubba J; Ohri JL; Roshner F; Winston J; Yunis M; et al. Oral–facial manifestations of the multiple endocrine neoplasia syndrome. Oral Surg 1981;51:516–23.
48. Toro JR; Wei MH; Glenn GM; Weinreich M; Toure O; Vocke C; et al. BHD mutations; clinical and molecular genetic investigations of Birt–Hogg–Dube' syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. J Med Genet 2008;45:321–31.
49. Centurion SA; Schwartz RA. Cutaneous signs of acromegaly. Int J Dermatol 2002; 41:631–4.
50. Shibli-Rahhal A; Van Beek M; Schlechte JA. Cushing's syndrome. Clin Dermatol 2006;24:260–5.
51. Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. Am J Med Sci 2001;321(5):306–20.
52. Bell HK; Poston GJ; Vora J; Wilson NJ. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. Br J Dermatol 2005;152:71–5.
53. Soter NA. Mastocytosis and the skin. Hematol Oncol Clin North Am 2000;14(3):537–55.
54. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. Am J Clin Dermatol 2003;4:315–31.
55. Gorlin RJ. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. Medicine (Baltimore) 1987;66:98–113.
56. Powell FC; Su WP; Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. J Am Acad Dermatol 1996;34:395–409.
57. Cohen PR; Talpaz M; Kurzrock R. Malignancy associated Sweet syndrome. J Clin Oncol 1988;6:1887-97.
58. Kasha EE Jr; Epinette WW. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon–Wilkinson disease) in association with a monoclonal IgA gammopathy: a report and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1988;19:854–8.
59. Slee PHTJ; van der Waal RIF; Schagen van Leeuwen JH; Tupker RA; Timmer R; Seldenrijk CA; et al. Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: uncommon or overlooked? Br J Dermatol 2007;157:1087–92.
60. Sridhar KS; Lobo CF; Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. Chest 1998;114:1535–7.
61. Sato K; Kang WH; Saga K; Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. J Am Acad Dermatol 1989;20:713–26.
62. Jackson N; Burt D; Crocker J; Boughton B. Skin mast cells in polycythaemia vera: relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. Br J Dermatol 1987;116:21–9.
63. Pipkin CA; Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. Dermatol Clin 2008;26:1–15.
64. Johnson RE; Kanigsberg ND; Jimenez CL. Localized pruritus: a presenting symptom of a spinal cord tumor in a child with features of neurofibromatosis. J Am Acad Dermatol 2000;43:958–61.
65. Andreev VC; Petkov I. Skin manifestations associated with tumours of the brain. Br J Dermatol 1975;92:675–8.
66. Stone SP; Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. Clinics Dermatol 2005;23:301–6.
67. Cohen PR. Granuloma annulare; relapsing polychondritis; sarcoidosis; and systemic lupus erythematosus: conditions whose dermatologic manifestations may occur as hematologic malignancy-associated mucocutaneous paraneoplastic syndromes. Int J Dermatol 2006;45:70–80.
68. De Bersaques J. Sign of Leser–Trélat. J Am Acad Dermatol 1985;12:724.
69. Saçar T; Saçar H. Böbrek Adenokarsinomu ve Benign Prostat Hipertrofisi ile İlişkili Leser-Trelat Sendromu. J Clin Anal Med 2010;1(2):44-6
70. Oliwiecki S; Kingston T; Kotecha B; Rothera MP. Sarcoidosis–lymphoma syndrome. J R Soc Med 1992;85:176–7.
71. Davis D; Pellowski D. Cutaneous metastases. In: Bolognia JL; Jorizzo JL; Rapini RP; eds. Dermatology. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008.p.1897-901.
72. Smoller BR. Other lymphoproliferative and myeloproliferative diseases. In: Bolognia JL; Jorizzo JL; Rapini RP; eds. Dermatology. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008.p.1891-2.
73. Van Doorn R; Van Haselen CW; van Voorst Vader PC; Geerts ML; Heule F; de Rie M; et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol 2000;136:504-10.
74. Smith JL Jr; Butler JJ. Skin involvement in Hodgkin's disease. Cancer 1980;45:354-61.
75. Cho-Vega JH; Medeiros LJ; Prieto VG; Vega F. Leukemia cutis. Am J Clin Pathol 2008;129:130-42.
76. Lloyd J; Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. J Clin Pathol 2000;53:742-9.
77. Pierie JP; Choudry U; Muzikansky A; Finkelstein DM; Ott MJ. Prognosis and management of extramammary Paget's disease and the association with secondary malignancies. J Am Coll Surg 2003;196:45-50.

How to cite this article:
Ekiz Ö. Paraneoplastic Skin Disorders. J Clin Anal Med 2015;6(suppl 4): 566-72.