

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER, MEME, OVER VE GASTROİNTESTİNAL
SİSTEM MALİGNİTELERİ İLE
HODGKİN VE NON-HODGKİN LENFOMALI
HASTALARDA DERİ BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ENGİN YAVUZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sema AYTEKİN

DİYARBAKIR-2008

ÖNSÖZ

Seboreik keratozlar yetişkinler ve orta yaşlılarda sık görülen, benign karakterli papül veya plaklar şeklindedirler. Genellikle kolay tanınmalarına rağmen derinin malign tümörleri ile de karıştırılabilmektedirler. Günümüzde bu ayırımın yapılmasında dermoskopi tekniğinin kullanımı önem kazanmıştır. Bu çalışmada seboreik keratozların klinik ve dermoskopik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Dermatoloji eğitimim süresince ve tez çalışmalarında değerli bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, birlikte çalışma fırsatı bulduğum saygıdeğer hocalarım başta Prof. Dr. Mustafa ARICA olmak üzere, Prof. Dr. Mehmet HARMAN, Prof. Dr. Sema AYTEKİN ve Doç. Dr. Sedat AKDENİZ'e şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, tüm klinik hemşireleri ve personellerine her türlü desteklerinden dolayı sevgiyle teşekkür ederim.

Tüm eğitimim süresince hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, her anını benimle birlikte yaşayan çok değerli aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2-28
BİREYLER VE YÖNTEM.....	29-30
BULGULAR.....	31-42
TARTIŞMA.....	43-50
SONUÇ.....	51
ÖZET.....	52
SUMMARY.....	53-54
KAYNAKLAR.....	55-60
EKLER.....	61

GİRİŞ

Malign hastalıklar, ölümlle sonuçlanabilen yüzyılımızın en ciddi sağlık problemlerinin başında gelmektedir. İnsan ömrünün uzaması ile birlikte malign hastalıklara yakalananların sayısı her geçen gün artmaktadır. Ayrıca bu hastalıklar kişiler üzerinde ciddi sosyal ve psikolojik problemlerin oluşmasına da yol açmaktadır. Giderek artan çevre kirliliği, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, kimyasal ajanlar ve sigara malign hastalıkların başlıca sebebinin oluşturmaktadır.

Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte malign hastalıkların tanı ve tedavisinde ciddi ve olumlu ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, günümüzde bu hastalıklardan ölümlerin sayısı giderek artmaktadır.

İnternal malign hastalıklarda, diğer hastalıklarda olduğu gibi erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Gelişmiş radyolojik görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal tetkikler, malign hastalıkların erken tanısında yeterli olmayabilir. İnsan vücudu ve özellikle de vücudumuzun penceresi sayılan derideki bir takım değişiklikler, bu hastalıklar açısından bir uyarı niteliği taşıyabilir.

Özellikle paraneoplastik dermatozlar olarak bilinen ve internal malign hastalıklara eşlik eden dermatozların iyi bilinmesi internal malignitenin erken tanınması, tümör nüksünün takibi ve patofizyolojisinin anlaşılması açısından klinisyenler için son derece önemlidir.

GENEL BİLGİLER

Deride görülebilen bazı değişiklikler internal malign bir hastalığın ilk belirtisi olabilir. Malignite ile deride görülen belirti arasındaki ilişki farklı şekillerde olabilir (1-3). Örneğin, akiz hipertrikozis lanuginosa bir çok farklı malign hastalık için bir işaret olabilirken, nekrotik migratuar eritem glukagonoma için oldukça spesifiktir (3,4). Deri belirtilerinde eşlik ettiği internal malign hastalıkların çok büyük bir grubunda, neoplazi ile kutanöz belirti arasındaki biyokimyasal ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Kutanöz belirti nadir görülüyor ve internal neoplazm da nadir görülüyorsa aralarındaki ilişkiyi kanıtlamak zor değildir, ancak kutanöz belirti normalde de çok sık görülüyorsa malignite ile ilişkisini kanıtlamak zorlaşır (3).

Bazı dermatozlar internal maligniteden yıllar önce gelişebilir. Örneğin; akiz iktiyoz lenfomadan yıllar önce gelişebilir ve hastalık için erken bir bulgu niteliği taşıyabilir veya akantozis nigrikans mide adenokarsinomunun ilk belirtisi olabilir. Bu nedenle paraneoplastik deri bulgularının görüldüğü hastaların internal bir malignite açısından dikkatli klinik takibi gereklidir (3,5-7). Toplumda sık görülen malign hastalıklar olan akciğer, meme, over ve gastrointestinal sistem (GİS) maligniteleri ile Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalara eşlik eden nonspesifik deri belirtileri ve değişiklikleri olabilir. Bu değişiklikler ve belirtiler internal maligniteden önce, sonra veya birlikte ortaya çıkabilirler (7-9).

Internal maligniteli hastalarda görülen deri değişiklikleri nonspesifik bir takım değişiklikler ve belirtiler dışında, paraneoplastik dermatozlar, cilde metastaz sonucu gelişen deri değişiklikleri ve ilaç kullanımına bağlı gelişen deri değişiklikler şeklinde de sınıflandırılabilir (1,2).

PARANEOPLASTİK DERMATOZLAR

Paraneoplastik dermatozlar; primer tümör tarafından salgılanan biyolojik aktif 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 (1,2,8,10,11).

Paraneoplastik dermatozlar inspeksiyonla kolay fark edilmeleri nedeniyle malign hastalıkları hekime yönlendiren ilk bulgulardan olabilirler. Paraneoplastik dermatozlar internal malign hastaların sadece %7-15'inde görülmelerine rağmen erken tanıda önemli olabilmeleri nedeniyle dikkatle üzerinde durulması gerekir (1,2,10,12).

Malign hastalık ile oluşan dermatoz arasında bazı kriterler bulunmaktadır, bunlar;

- 1- İç organ malignitesiyle dermatoz genellikle aynı zamanda başlar veya başlangıç zamanları arasında kısa bir süre vardır.
- 2- Malign hastalık ile dermatoz paralel bir seyir izler.
- 3- Dermatoz eşlik eden tümörün yeri ve tipi hakkında bilgi verir (13).

Paraneoplastik dermatozların patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Biyolojik olarak aktif hormonların veya büyüme faktörlerinin azalması ile tümörün ürettiği bazı maddeler sonucu oluştuğu düşünülmektedir (1,2,8,9). Transforming growth faktör- α (TGF- α) yapı olarak epidermal growth faktör (EGF)'e benzer ve bu durum olası bir nedendir diyen görüşler çoğunluktadır (14).

Malignite ve paraneoplastik dermatozların birlikteliği ile ilgili kesin bilgiler yoktur, ancak çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür, bunlar;

- 1- Tümör tarafından spesifik özel bir maddenin üretimi,
- 2- Spesifik bir maddenin azalması,
- 3- Konakçı organın çeşitli kanser tiplerine anormal antitümör immün cevabı. Bu da 4 şekilde olmaktadır;
 - a- Tümörün ürettiği antijenlere karşı direkt otoantikör üretimi stimüle olmakta ve epitelial 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, epitelial hücreler ve nöroekdodermal hücreler arasındaki bariyer yıkılır ve ürettikleri maddeler salınır, daha sonra bu maddeler sitotoksik öldürücü T hücreleri için hedef haline gelir. Bu tarz bir kontakt, bazal membranın neoplastik invazyonu sonucu da oluşabilir (2). Paraneoplastik dermatozlar bir sınıflamada klinikopatolojik olarak 7 gruba ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Paraneoplastik dermatozların klinikopatolojik sınıflaması (1)

Papüloskuamöz Dermatozlar
İnterface Dermatitler
Reaktif Eritemler
Nötrofilik Dermatozlar
Dermal Proliferatif Hastalıklar
Depo Hastalıkları
Diğer Paraneoplastik Dermatozlar

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 (14).

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 HASTALIKLAR

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 (1,10,15). En sık insülin rezistansına bağlı gelişmekle birlikte, daha az sıklıkla malign hastalıklara bağlı gelişebilir. Klinik olarak grimsi veya mavimsi siyah renkli hiperpigmente, 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 (1,9,10,12).

İç organ malignitelerinin varlığında neden akantozis nigrikans geliştiği 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 nigrikansta, hiperpigmentasyon ve hiperkeratoz benign karaktere göre daha belirgin olabilir (16). Akantozis nigrikansın aniden ortaya çıkması ve hızlı bir şekilde yayılması maligniteyi düşündürür. Malign akantozis nigrikanslı hastaların %80'i 40 yaşın üzerindeki kişilerdir ve vakaların çoğu erkektir. Özellikle oral mukoza ve dudak vermillion tutulumunun olması malignite ile daha sıkı ilişkilidir. Bununla birlikte oral mukoza lezyonlarında hiperpigmentasyon görülmeyebilir. Malign akantozis nigrikansta mukoza tutulumunun % 40 oranında olduğu bildirilmiştir (1,9,10,14).

Sadece avuç içi tutulumu olan akantozis nigrikans lezyonları ile birlikte sıklıkla akciğer malignitesi düşünülmelidir. 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 palmoplanter hiperkeratoz görülebilir (1,14,17).

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 (17). En sık ilişkili olduğu malignite adenokarsinom olup, bunun da %70-90'ını intraabdominal adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Altta yatan malignitelerin genel olarak %50-60'ını GİS adenokarsinomları oluşturur (1,10,13). 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 (1,8,10,12).

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 gösterir. Tümör alındıktan sonra lezyonlarda gerileme olabileceği de bildirilmiştir (1,9,10,18).

Akiz 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. Akiz iktiyoz özellikle yetişkin dönemde olmak üzere herhangi bir dönemde sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Akiz İktiyozis genelde klinik olarak iktiyozis vulgarise benzer, bazen de X'e bağlı resesif veya lameller iktiyoz görünümünde de olabilir (1,5,7,12).

Diffüz, küçük, beyaz veya kahverengi renkte, paralel, kenarları kalkık skuamlar, gövdede, kol ve bacakların ekstansör yüzeylelerinde yerleşim göstermektedir. X-bağlı iktiyozis hariç genelde fleksural katlantılar, avuç içi ve ayak tabanları korunmuştur. Malignite ile birlikte olan vakaların % 70-80'i Hodgkin lenfoma ile birliktelik gösterir. Ayrıca non-Hodgkin lenfoma, multipl myelom, lösemiler, kaposi sarkom, leiomyosarkom, kutanöz T-cell lenfoma ve daha az sıklıkla solid tümörlerle ilişkisi de bildirilmiştir (1,10,12). Ayrıca kollojen doku hastalıkları, nutrisyonel bozukluklar, ilaçlar, metabolik hastalıklar ve infeksiyöz hastalıklarda akiz iktiyoz tablosuna yol açabilirler. Akiz iktiyoz genellikle malignitenin tanısından sonra oluşmakla birlikte öncesinde de oluşabilir. Dermatoz genellikle tümörün seyriyle paralel seyretmektedir. Tümör tedavisinden sonra akiz iktiyoz tablosunda çoğunlukla gerileme görülür (1,5-7,10,19).

Palmoplantar Hiperkeratoz

Palmoplantar keratodermalar, el ayası ve ayak tabanındaki derinin anormal keratinizasyonu ile karakterize hastalıklardır. Herediter veya akiz olarak ortaya çıkabilirler (20). Malign tümörlere eşlik eden palmar hiperkeratoz, diffüz ve punktat hiperkeratoz olmak üzere iki tiptir. İlk olarak 1958'de diffüz palmar hiperkeratoz veya tylosisin eşlik ettiği özefagiyal karsinoma, Howel-Evans tarafından iki ailede bildirilmiştir. Lezyonlar avuç içi veya ayak tabanlarının tüm yüzeyini kaplar ve kenarları kırmızı bir renk tarafından çevrelenen sarı renkli üniform bir hiperkeratoz gösterir. Histopatolojik olarak epidermolitik hiperkeratoz tesbit edilir. Neoplazm ile birliktelik gösteren punktat palmar hiperkeratozda avuç içlerinde hiperkeratotik papüller vardır (1,10).

En sık özefagus malignitesi ile birlikte görülür, bununla beraber meme ve uterus maligniteleri ile birlikte de görülebilir (10). Arsenik maruziyeti sonrasında da punktat palmar hiperkeratozis ile birlikte artmış internal malignite riski bildirilmiştir. Klinik seyri altta yatan internal malignitenin klinik seyri ile paralellik gösterir (1).

Tripe Palms

İlk olarak 1963'te Breathnach ve Wells'in bir hastası, kendi ellerinin işkembeye benzediğini belirtmiş olup, daha sonra 1977'de Clarke bu benzerliğe bağlı kalarak tıbbi literatüre tripe palms terimini eklemiştir. Tripe palms (işkembe şeklinde avuç içi); “palmar keratoderma”, “pakidermatoglifi”, “akantozis palmaris” ve “avuç içinin akantozis nigrikansı” olarak, farklı şekillerde de adlandırılmaktadır. Daha çok ileri yaşlarda görülmekle birlikte cinsiyet ve ırk ayrımı yoktur. Bazı araştırmacılar tripe palmsın ayrı bir antite olmadığını, avuç içindeki akantozis nigrikansın bir manifestasyonu olduğuna inanmaktadırlar. 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'dan fazlası malignitelerle ilişkilidir. En sık pulmoner ve gastrik adenokarsinomlar ile ilişkilidir. Bunun dışında diğer intraabdominal maligniteler ve solid tümörlerle birlikte de görülebilir (1,12,14). Tripe palms ve akantozis nigrikansın beraber olduğu durumlarda en sık görülen malignite gastrik karsinomdur. Olguların %60'ında tripe palms, maligniteden önce veya aynı anda ortaya çıkar. Tedavi olmuş bir hastada tekrar görülmesi internal malignensinin nüksünü gösterir. Vakaların 1/3'ü malignitenin seyriyle paralel seyreder (1,8,14).

Leser-Trelat Belirtisi

Leser-Trelat belirtisi (LTB), aniden ortaya çıkan ve hızla büyüyen çok sayıda seboreik keratoz lezyonlarıyla karakterizedir. Malignite ile ilişkili çok sayıda seboreik keratotik döküntünün olduğu, ilk kez 1890 yılında birbirinden bağımsız olarak Alman cerrah Edmand Leser ile Fransız cerrah Ulysse Trelat tarafından bildirilmiştir (1,10). 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 (1,12,14). Leser-Trelat belirtisi olan hastalarda seboreik keratozların büyüklüğünde ve sayısında ani bir artış görülür. Kaşınıtılı malign vakaların %43'ünde görülmektedir. LTB'li hastaların %20'sine akantozis nigrikans da eşlik etmektedir (1,8,10,12,14).

LTB en sık mide adenokarsinomlarıyla birlikte görülür. Diğer birlikte görüldüğü maligniteler pankreas, kolon, karaciğer, meme kanseri, yassı hücreli kanserler ve lenfomalardır (10,12). LTB'nin gebelik veya bazı benign tümörlerle de birlikteliği bildirilmiştir. 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 (1,14).

Bazex Sendromu (Akrokeratozis Paraneoplastika)

Bazex sendromu, internal malignitelerin önemli deri belirtilerinden birisidir. Bazex sendromu ilk olarak 1965 yılında piriform fossa kanseri ve ekstremitelerde eritemli skuamlı lezyonları olan bir erkek hastada bildirilmiştir. Daha çok beyaz tenlilerde ve 40 yaşından sonra görülen bu hastalık adındanda anlaşılacağı gibi daha çok akrall bölgelerin hiperkeratozu ile karakterizedir. Erkeklerde daha sık görülür ve hemen daima internal maligniteler ile ilişkilidir (1,10,12). Hastalık, genellikle burun ve kulakların üzerinde daha az sıklıkla tırnaklarda, ellerde, ayaklarda, diz ve dirsekler gibi akrall alanların üzerinde eritematöz, viyolose renkte, simetrik bir dağılım gösteren, papüloskuamöz plaklar şeklinde görülmektedir (1,9,12). Yapılan bir çalışmada Bazex sendromlu 93 hastanın 17'sinde kaşıntı saptanmıştır. Lezyonlar klinik olarak psoriasise benzediğinden hastalar genelde buna yönelik tedavi almışlardır. Hiperpigmentasyon koyu renkli kişilerde oluşabilir. 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 viyolose renkte bir keratoderma oluşur. Tüm kulak kepçesi, burun kemeri ve yüzün çevresi eritemli ve skuamlı 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 tutulumu olur (1,9,13). Baş ve boyunun skuamöz hücreli karsinoması 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 (1,9,10,12).

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 uyararak hastalığın oluşumuna katkıda bulunduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda hastaların %60'ında deri lezyonlarının tümörden önce tesbit edildiği bildirilmiştir. Olguların yaklaşık %20'sinde ise lezyonların tümörle aynı anda ortaya çıktığı saptanmıştır (1,12,13). 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 (1,9,13).

INTERFACE DERMATİTLER

Dermatomiyoit

Malignite ile ilişkili dermatomiyoit (DM), ilk olarak 1916'da Stretz tarafından gastrik karsinomalı bir vakada bildirilmiştir. Daha sonra Kankeleit göğüs kanseri ile ilişkili bir vaka bildirmiştir (1). DM, proksimal kas güçsüzlüğü ile birlikte, kendine özgü cilt bulguları ve ciddi inflamatuvar miyopati ile karakterize nedeni bilinmeyen bir hastalıktır (1,10,21). DM'te görülen temel cilt bulguları Gottron papülleri (%66), heliotropik döküntü (%44), yüzde eritem (%43) ve periungual eritem (%39)'dir (22). Genellikle hastalık periorbital deride pembemsi-mor renkte bir döküntü ve eritem ile başlar. Gottron papülleri parmak eklemlerinde düz, yuvarlak, eritemli veya viyolose papüller olup DM için patognomoniktir. Poikiloderma, periungual telanjiektaziler, saçlı deride kaşıntı görülen diğer özellikleridir (1).

Dermatomiyoit; malignite ile ilişkisiz (idiyopatik DM) ve malignite ile ilişkili DM (paraneoplastik) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (1,21). İdiyopatik DM daha çok kadınları etkilerken, paraneoplastik DM'in cinsiyet eğilimi konusunda çelişkili bilgiler vardır. Paraneoplastik DM'li hastaların çoğu 50'li-60'lı yaşlarda olup, idiyopatik DM'li hastalara göre daha yaşlıdırlar. Bazı otörler DM'li 50 yaşından büyük erkek hastalarda malignite riskinde büyük artış olduğunu bildirmişlerdir (1,9). Yapılan çalışmalarda yetişkinlerde görülen DM'in internal malignitelerle birlikteliği %15-34 olarak bildirilmiştir (12). DM, maligniteden önce, eşzamanlı ve takip sırasında ortaya çıkabilir (10). DM ve malignite arasındaki ilişki ile ilgili pek çok mekanizma bildirilmiştir. Tümörler kaynaklandıkları dokulardan antijenik olarak farklıdırlar (23). DM ve malignite arasında ilişkiyi açıklayan bir teoriye göre, immün cevabı

stimüle eden tümör eksprese onkoproteinleri ile kas ve deri içinde görülen oto antikor depozitleri benzerdir. Ayrıca DM hastalarının %30'unda miyozit-spesifik antikorlar vardır. Bunlar anti sentetaz, anti-sinyal tanımlı antikor parçaları ve anti-Mi-2 antikor gibi farklı antikorlardır. DM'in tümör hücrelerinden salgılanan kimyasal bir maddenin direkt toksik etkisiyle oluştuğuna dair delil saptanamamıştır (23,24).

DM ile birlikte bildirilen kanser tipi genel popülasyonda bulunan kanser insidansı ile paraleldir. İlişkili olduğu maligniteler erkeklerde en sık akciğer, mide ve prostat iken, kadınlarda over ve meme maligniteleridir (9,12,25). Malignite ile ilişkili DM'in prognozu idiyopatik DM'e göre daha kötüdür. Çünkü malignite tanısı genellikle metastaz oluştuktan sonra konur ve mortalite oranı %16-75 arasında değişmektedir. Yaşlılık, erkek cinsiyet ve yüksek serum kreatin kinaz seviyeleri DM ve kanser birlikteliği açısından yüksek riskin belirteçleri olabilir. Dermatomiyozit genellikle altta yatan hastalığın tedavisi ile gerileyebileceği gibi bağımsız bir seyirde izleyebilir (10,12,21,25).

Paraneoplastik Pemfigus

Paraneoplastik pemfigus, benign veya malign lenfoproliferatif durumlarla ilişkili olarak ortaya çıkan otoimmün, paraneoplastik bir hastalıktır. İlk kez 1990'lı yılların başında Anhalt ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hastalık cinsiyet farklılığı göstermez. Daha çok 7-77 yaş aralığında görülmekle birlikte sıklıkla başlangıç yaşı 59'dur (1). Ağrılı stomatit hastalığın en karakteristik bulgusudur ve ilk ortaya çıkan bulgu olabilir. 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. Avuç içi ve ayak tabanlarının tutulumu sıklıkla şiddetli durumlarda olmaktadır (1,27). Camisa ve Helme'e göre paraneoplastik pemfigusun tanı kriterleri tablo 2'de belirtilmiştir (26).

Tablo 2. Paraneoplastik pemfigusun tanı kriterleri

Major kriterler

- Polimorfik kutanöz erüpsiyonlar
- Eşlik eden internal neoplazi
- Serum testinde immünopresipitasyon patterni

Minör kriterler

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

Camisa ve Helm'e göre tanı için 3 major veya 2 major ve 2 minör kriterin birlikte olması gerekir. Akantolizise neden olan desmozomal plaknlere, lektin, desmoglein-1 ve 3 ve büllöz pemfigoid antijen 1'e karşı antikörler bulunur. Hastalık hızlı seyirlidir ve altta yatan hastalıktan bağımsızdır (9,10,12,26). Vakaların 3/4'ü lenfoproliferatif malignensilerle ilişkilidir ve en sık non-Hodgkin lenfoma (%42) 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 (9,10,12). 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 (1,10).

REAKTİF ERİTEMLER

Eritema Giratum Repens

Eritema giratum repens (EGR), ilk olarak 1952'de Gammel tarafından göğüs kanserli bir hastada bildirmiştir. Erkeklerde iki kat daha sık görülen hastalığın ortalama başlangıç yaşı 63'tür. EGR'li hastalarda karakteristik ağaç halkası (wood grain) şeklinde gövde ve ekstremitelere proksimallerine doğru ilerleyen multipl, hızla genişleyen konsantrik eritemli halkalar gözlenir. Halkalar büyürken birbirleriyle birleşme eğilimi gösterir. Lezyonlarda yakacık 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 (1,4,10).

EGR en spesifik paraneoplastik dermatozlardan biridir. Vakaların %82'si malignite ile ilişkilidir (1,9,10). Bronşiyal karsinom (%32) en sık rastlanan malignitedir, bunu özefagus kanseri (%8) izlemektedir. Diğer birlikte görüldüğü maligniteler ise göğüs, mesane, uterus, serviks, prostat, üst gastrointestinal kanal maligniteleri ve multipl myelomadır (1). Vakaların %6'sında ise primer tümör saptanmaz, böyle durumlarda dermatoza eşlik edebilecek diğer hastalıklar araştırılmalıdır. Bunlar arasında gebelik, tüberküloz, büllü hastalıklar ve pitriyazis rubra pilaris sayılabilir. 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 sonrada görülebilir. Döküntü ve kaşıntı tümörlerin seyriyle paralellik gösterir ve tedaviden sonra sıklıkla düzelirler (1,9).

Nekrolitik Migratuar Eritem

Nekrolitik migratuar eritem (NME), inflamatuar kutanöz bir döküntü olup ilk kez 1942'de Becker tarafından 45 yaşında bir kadın hastada tanımlanmıştır. 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 aminoasitlerin eksikliğine sekonder artmış glukagon düzeyleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu hastalar genelde 5. ve 6. dekkatta olup, yaş aralığı 19-84'tür. Cinsiyet farklılığı yoktur, ancak bazı çalışmalarda kadın üstünlüğü olduğu bildirilmiştir (1).

NME, gittikçe büyüyen ve merkezinde büller oluşan anüler maküller ve papüllerle karakterizedir. Zamanla büller erode olur ve yerlerinde pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Kaşıntılı ve ağrılı olan bu lezyonlar genellikle perioral ve perianal alanlar başta olmak üzere inguinal ve aksiller bölge gibi intertrijinöz bölgelerde ve alt ekstremitelerde yoğunluk kazanırlar. Mukozal tutulum olarak sıklıkla glossit eşlik eder. Kandidal ve bakteriyel süper enfeksiyonlar sekonder olarak oluşabilir (1,10).

Tipik glukagonoma sendromu diabet veya glikoz intoleransı, hiperglukagonemi ve deri döküntüleri ile karakterizedir. Glukagonoma olarak bilinen bu sendromda deri döküntüsü dışında kilo kaybı, glukoz intoleransı, anemi, diyare, tromboemboli, hipoaminoasidemi ve psikiyatrik bozukluklar görülür (1,9). NME hemen daima pankreasın α -hücrelerinin bir tümörü sonucunda oluşmaktadır. Nadir vakalarda glukagonoma olmadan da gelişebilir. 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 (10).

NÖTROFİLİK DERMATOZLAR

Sweet Sendromu

Sweet sendromu (SS), akut febril nötrofilik dermatoz olarak ta bilinmektedir, ilk kez 1964 yılında Robert Douglas Sweet tarafından bildirilmiştir. 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 (1,28). Prototipik deri lezyonu kırmızı-pembe renkte, hassas, keskin kenarlı, yüzeyi pürüklü ve psödovezikül görünümü olabilen lezyon şeklindedir. Lezyonlar en sık yüz, boyun ve üst ekstremitelerde yerleşme eğilimindedir. Veziküler veya püstüler lezyonlar, ekzantematöz değişiklikler ve kabuklanmalar nadir görülen diğer klinik tablolardır. Tek veya çok sayıda olup asimetrik dağılım gösterir. Lezyonlar ağrılı olup günler veya haftalar içinde genişler, haftalar ve aylar içinde skatris bırakmadan iyileşir (1,10).

Sweet sendromu idiyopatik veya malignitelerle beraber olabilir. Ortalama 1/5'i malignite ile ilişkilidir. İdiyopatik SS'u kadınlarda daha fazla görülürken malignite ile ilişkili SS'unda cinsiyet farklılığı bulunmamaktadır. Malignite ile ilişkili Sweet sendromunun ortalama görülme yaşı 52'dir (1,10,28,29).

Malignite ile ilişkili hastaların %85'inden fazlası bir hematolojik hastalığa sahiptir. Birlikte görüldüğü malignitelerin çoğunluğunu akut myeloid lösemi ve daha az sıklıkla da lenfomalar oluşturmaktadır. En sık solid tümörler ise genitoüriner kanal tümörleri, gastrointestinal sistem ve meme karsinomlarıdır (10). İngiltere'de yapılan bir araştırmada 87 Sweet sendromu tanısı almış hasta incelenmiş ve 14 hastada çoğunluğu hematolojik malignensi olmak üzere internal malignitelerin geliştiği saptanmıştır (30).

Maligniteye eşlik eden SS'u olgularında deri lezyonları, malignitenin ortaya çıkışından önce, sonra veya eş zamanlı olarak gelişebilir (10,29). Ancak hastaların çoğunda lösemiden birkaç ay veya yıl öncesinde lezyonlar oluşmaktadır. Bu nedenle tekrarlayan SS'unda hastaların hematolojik takipleri önerilmektedir (31). İdiyopatik SS'na karşın malignite ile ilişkili SS'da enfeksiyon hikayesi yoktur. Vakaların yarısından fazlasında nötrofili bulunmaz ve kutanöz lezyonlar daha şiddetli olup veziküler, büllöz ve ülseratif şekilde olabilirler (1,28). Bu vakalarda oral mukoza tutulumu ön planda olabilir ve jeneralize bir hal alıp görüntü atipik olabilir. Bu vakalarda relaps ve kronikleşme sık görülür (4,29). 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 (1,9).

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 myeloproliferatif hastalıkların seyrinde ortaya çıkmaktadır. PG genellikle gençlerde ve orta yaş grubu yetişkinlerde görülmektedir. Görülme yaşı tipik varyantta ortalama 44, atipik varyantta ise 52'dir (1,13). PG tipik olarak altı oyuk, viyolose renkte, sınırları genişleyen, nekrotik ülserlere dönüşebilen ağrılı nodül veya papül şeklinde görülmektedir (1,10). 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 myeloid 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 PROLİFERATİF HASTALIKLAR

Multisentrik Retikülohistiyositoz

Multisentrik retikülohistiyositoz, ilk olarak Weber ve Freudenthal tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır. Ancak hastalığın malignite ile ilişkisinden ilk olarak 1969 yılında Barrow ve Holubar bahsetmiştir. Ortalama başlangıç yaşı 50 olup, 6-86 yaş aralığında görülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha sık görülür. Hastalık 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. Multisentrik retikülohistiyositozda deri lezyonlarına ek olarak simetrik destrüktif artropati de görülebilir. Olguların %40'ında eklem belirtileri deri belirtilerinden önce ortaya çıkar. Hastalık histopatolojik olarak eozinofilik stoplasmalı 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 altta yatan neoplazinin seyriyle paralellik göstermez (1,10,32).

Nekrobiyotik Ksantogranüloma

Nekrobiyotik ksantogranüloma ilk olarak 1980 yılında Kossard ve Winkelmann tarafından periorbital alanda ve gövdede multipl ksantomatoz plaklar ve subkutan nodülleri olan 8 hastada bildirilmiştir. Lezyonların histolojik incelemesinde ksantogranulomatozis ve nekrobiosis vardır. Yapılan çalışmalarda bu hastalığın destrüktif ve progressif bir hastalık olduğu bildirilmiştir. Bu dermatozun en sık hematolojik ve lenfoproliferatif malignitelerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Dermatozla ilişkili olarak artan immunglobulinlerin ve dolanan immunkompleks birikimlerinin bu tablo için patognomonik olduğu düşünülmektedir. Ancak nadir olarak görülen bu hastalığın gerçek sebebi bilinmemektedir. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülen hastalığın ortalama başlangıç yaşı 55'tir (1).

Nekrobiyotik ksantogranülomanın en sık görülen cilt lezyonu multipl, keskin kenarlı, endüre, 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-viyolose-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 (1,13).

Nekrobiyotik ksantogranülomada 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 non-Hodgkin lenfoma sayılabilir. Hematolojik maligniteler Nekrobiyotik ksantogranülomadan yıllar sonra bile

ortaya çıkabilir. Hastalığın seyri ilerleyici ve kroniktir. Hastalığın tedavisinde klorambusil, melfalan, 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 (1,10,13).

DEPO HASTALIKLARI

Skleromiksödem

Skleromiksödem, liken miksödematozis adıyla da bilinmekte olup kronik seyir gösteren, fibromüsinöz bir hastalıktır. İlk olarak 1906'da Dybreuilh tarafından bildirilmiştir. Cinsiyet farklılığı göstermeyen hastalıkta, etkilenen vakaların çoğu 30-50 yaş arası kişilerdir. 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 (1,33). Mukoz membranlar, saçlı deri ve avuç içleri genellikle korunmuştur. Tutulan alanlar soluk eritematöz bir görünümdeydir. Kaşıntı genelde yoktur. Disfaji, laringeal tutulum, proximal kas güçsüzlüğü ve periferal nöropati gibi sistemik belirtiler görülebilir (1).

Skleromiksödem en sık gastrointestinal sistem hastalıklarıyla birliktelik gösterir. Özefagus tutulumuna bağlı disfaji sıklıkla gözlenir. Visseral organ tutulumuna bağlı restriktif ve obstrüktif hastalıklar oluşur ve dispnenin ön planda olduğu pulmoner komplikasyonlar gözlenir. Skleromiksödemli hastaların yaklaşık %80'ninde çoğunlukla IgG-λ tip monoklonal gammopati vardır. Gammopatilerin çoğunun önemi bilinmemektedir ve spesifik bir malignite ile ilişkileri açık değildir. Birlikte görüldüğü maligniteler multipl myelom, Waldenström makroglobulinemisi, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma ve lösemilerdir. Kronik ve progresif bir hastalık olup deri bulguları sistemik tutulumdan daha ön plandadır (1,33).

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 amiloidoziste mevcut olup deri tutulumu %25'tir ve sekonder amiloidozise göre hematolojik malignitelerle daha fazla ilişkilidir (1).

Primer ve myeloma ilişkili sistemik amiloidoziste hafif derecede erkek üstünlüğü vardır. Hafif zincir amiloidozisin 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, ligamentler ve sinirler etkilenebilir. Karpal tünel sendromu ve makroglossi sistemik amiloidoziste karakteristik bulgulardır. Tek ve multipl nodüler lezyonlu lokalize kutanöz amiloidozis, sistemik amiloidozisle benzerlik gösterir. Lezyonlar kol ve bacaklarda, yüz ve gövdede yerleşir. Primer sistemik amiloidozisli hastaların yaklaşık %13-16'sında multipl myelom vardır. Amiloidozis vakaları Multipl Endokrin Neoplazilere (MEN) bağlı olarak da görülebilir. Bu hastalarda prognoz kötüdür ve myeloma ile ilişkili amiloidozisli hastalarda ortalama yaşam süresi 1 yıldan daha azdır (1,34).

DİĞER PARANEOPLASTİK DERMATOZLAR

Akiz Hipertrikozis Lanuginoza

Akiz Hipertrikozis Lanuginoza (AHL), fetal lanugo kıllarının başlangıçta yüzde, sonraları tüm vücutta aşırı artması ile karakterize olan bir hastalıktır. Malignant down olarak da bilinir. İlk olarak 1865 yılında göğüs kanserli bir hastada Turner tarafından bildirilmiştir. Hipertrikozis lanuginoza konjenital otozomal dominant formu biçiminde de görülebilir. Bu durumda; jeneralize persistan fetal lanugo kıllar mevcut olup external kulak ve dış deformiteleri ile birlikte görülebilir (1,10). Buna karşın hayatın geç dönemlerinde lanugo kılların görülmesi 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 avuç içi, ayak tabanı ve genital bölgeler hastalıktan etkilenmez. AHL'ye skleroderma, akantozis nigrikans ve seboreik keratoz eşlik edebilir. Ayrıca maligniteye bağlı kilo kaybı, glossit ve dilde papiller hipertrofi görülebilir (1,13).

Akiz hipertrikozis lanuginozanın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Fetal hayatın 2 ile 6. ayları arasında sentez edilen karsinoembriyonik 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 (35). AHL ile malignite arasında güçlü bir ilişki vardır. Yapılan bir çalışmada AHL saptanan 24 hastanın 22'sinde malignite tespit edilmiştir. Erkeklerde en sık görülen ilişkili malignite birinci sırada akciğer ve ikinci sırada kolorektal malignitelerdir. Buna karşılık kadınlarda en sık görülen malignite kolorektal maligniteler iken bunu akciğer ve meme maligniteleri izler. Bunlar dışında diğer ilişkili olduğu maligniteler arasında over, uterus, mesane, safra kesesi, pankreas, böbrek maligniteleri ile 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 (1,13).

DERİ METASTAZLARI

Metastaz, malign hücrelerin ilk ortaya çıktıkları organdan yayılarak komşu veya uzak başka dokularda çoğalmaya devam etmesidir. Bu kompleks, çok basamaklı bir süreç olup sadece birkaç hücre ile meydana gelebilir. Metastaz oluşumu tümör hücrelerinin intrinsik özelliklerine ve konak cevabına bağlıdır (9,36). Malign hastalığa bağlı cilt infiltrasyonu nadir görülen bir durum olup internal maligniteli hastaların %0,7 -9'unda görülür (37-39). Kansere bağlı cilt tutulumu çeşitli yollarla oluşabilir. Hematojen, lenfojen, direk komşuluk yolu ile ve iatrojenik infiltrasyon şeklinde deri metastazları görülür. En sık deriye metastaz hematojen ve lenfojen yol ile oluşur. Deriye metastazların yayılım mekanizması komplekstir ve tam olarak açıklanamamıştır (37).

Metastaz oluşumunun ana basamakları şunlardır; Primer bölgede tümör hücrelerinin büyümesi ve anjiogenezis, tümör hücrelerinin primer tümörden kopması kan veya lenfatik damar duvarına invazyonu ve dolaşıma katılmaları, damar içinde staz ve ekstrasvazyon, ikincil organ parankimine invazyon, ikincil organ parankiminde proliferasyon (2,37).

Tümör hücreleri ikincil dokuya ulaştıklarında üç farklı olaydan birisi gerçekleşir;

- 1- İmmün veya nonimmün savunma mekanizmalarınca yok edilirler.
- 2- Dolaşımda veya dokuda yıllarca kalıp uygun uyarı ile (immünsüpresyon gibi) daha sonra aktive olabilirler.
- 3- Tümör hücreleri dokuda proliferasyon olarak büyümeye devam ederler (40).

Deri metastazları sıklıkla ön göğüs, karın, boyun ve başı etkiler, ancak vücudun herhangi bir bölgesinde de görülebilir (37). Deri metastazları birçok farklı görünümde karşımıza çıkabilir, lezyonlar bazen çok büyük bazen de fark edilmeyecek kadar küçük olabilir.

Metastazlar küçük papüller, büyük tümörler, sklerotik plaklar, solid nodüller, hemanjioma benzeri nodüller, pilar kist benzeri nodüller, alopesik alanlar, nekrotik veya ülserle lezyonlar ya da kornu kutaneum veya keratoakantoma benzeri hiperkeratotik lezyonlar şeklinde görülebilir. Ancak en sık görülen lezyon üstünde sağlam epidermis bulunan ağrısız dermal veya subkutan nodüller şeklindedir (37,41). Sayıları tek veya multipl olabilir. Sert kıvamda ve çoğunlukla viyolose renktedir, bazı olgularda unilateral, anüler, zosteriform ya da üzüm salkımı gibi değişik konfigürasyonlarda bulunabilirler (4,38, 41).

İnternal maligniteye bağlı kutanöz metastazı olan 141 vakalık bir çalışmada primer orijin en sık olarak %36,2 ile meme kanseri, %16,3 akciğer kanseri, %11,3 kolorektal kanserler, %7,8 mukozal kanserler, %7,1 mide kanseri ve %21,3'te diğer internal malignensiler şeklinde bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada kutanöz metastazın en sık orijini kadınlarda meme kanseri iken, erkeklerde akciğer kanseri olarak saptanmıştır (37).

Pennsylvania'da Hersey Medical Center'da Lookingbill ve arkadaşlarının yapmış olduğu iki büyük retrospektif çalışmada, kutanöz metastazın yeri ile primer tümörün tip ve lokalizasyonuna göre deri metastazlarının rölatif sıklığını analiz etmişlerdir. Birinci çalışma 1990 yılında 7316 kanserli hasta üzerinde yapılmış ve bunların 367'sinde (%5) deri tutulumu saptamışlardır. Bu otörler deri tutulumunu, internal malignitenin ilk bulgusu, malignitenin oluşma döneminde deri tutulumu ile direkt invazyon, lokal ve uzak metastazlar olarak ayırım yapmışlardır. İkinci çalışmada 1993'te 4020 metastatik hastalığı olan kişide yapılmış ve 420 hastada (yaklaşık %10) deri metastazı saptamışlardır (38,42).

Kutanöz metastazlar sıklıkla primer tümöre yakın anatomik lokalizasyonda oluşmakla birlikte uzak metastazlar da görülebilir. Bazı internal maligniteler saçlı deriye metastaz yapabilmekte ve alopesi neoplastika tablosuna yol açabilmektedir (8,38). Metastazlar hastalığın ilerlediğini gösteren kötü prognoz belirtileridir. Farklı internal malignitelerden kaynaklanan deri metastazlarının prognozuda farklıdır. Schoenlaub ve arkadaşlar yaptığı bir çalışmada kutanöz metastazı olan 200 internal maligniteli vakanın ortalama yaşam süreleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre meme kanseri için 13,8 ay, akciğer kanseri için 2,9 ay ve diğer maligniteler içinde 6,5 ay olarak saptamışlardır (37).

KEMOTERAPİ VE DERİDE OLUŞAN YAN ETKİLERİ

Genel anlamda ilaç reaksiyonu bir ilacın klinik kullanımı sırasında, bilinen terapötik etkisinin ötesinde, arzu edilmeyen etkilere de neden olması şeklinde tarif edilmektedir. Bu reaksiyonların oluşma şekilleri, her birinden sonra ortaya çıkan belirtiler ve sonuçları farklı

olmakta, sık olmasa da insan yaşamını tehdit edebilmektedir. Kemoterapötik ilaçların pek çoğu, diğer alanlarda kullanılan ilaçlara göre fazla toksik ilaçlardır, fakat bunların kanser gibi son derece ciddi ve halen önemli bir ölüm nedenini oluşturan durumlarda yararlı olmaları bu sakıncalarının önemini azaltır. Kemoterapötik ilaçların yan etkileri tablo 3'te gösterilmiştir (81).

Tablo 3. Kemoterapötik ilaçların yan etkileri

Kemik iliği süpresyonu
Lenfotoksik etki ve immünosüpresyon
Hızlı çoğalan diğer normal hücrelerin inhibisyonu
Embriyotoksik ve teratojenik etki
Karsinojenik ve mutajenik etki
Gastrointestinal yan etkiler
Lokal reaksiyon
Allerjik cilt reaksiyonları
Hiperürisemi
Diğer toksik etkiler

Kemoterapötik ajanlar makülopapüler bir reaksiyonundan, daha ciddi olan toksik epidermal nekrolizis tablosuna kadar çeşitli cilt reaksiyonlarına neden olabilirler. Bazen bu reaksiyonlara karşı ölüm gerçekleşebilir. Tablo 4'te kemoterapötik ajanlara bağlı kutanöz yan etkiler gösterilmiştir (80).

Tablo 4. Kemoterapötik ajanların kutanöz yan etkileri

Alopesi
Mukozit
Ekstravazasyon
Hiperpigmentasyon
Tırnakta renk değişiklikleri
Akral eritem
Nötrofilik ekrin hidradenitis
Flushing
İnflamatuvar keratozlar
Skvamöz syringometaplazi
Diğerleri

Kemoterapötik ilaçlar kullanırken hangi tür yan etki yapabilecekleri önceden bilinmelidir (81). Marmara üniversitesinde 1990-1995 yılları arasında 76 akut myelositik lösemi (AML) hastasında sitosin arabinosid, daunorubisin ve doksorubisin verilmiş ve 15 hastada akral eritem geliştiği gözlenmiştir (43).

Oral mukozada yaygın iltihap ve ülserasyon özellikle metotreksat, fluorourasil, siterabinetopozit, daktinomisin, bleomisin ve vinblastin verilenlerde görülürken, siklofosamid, doksorubisin ve diğer antrasiklin türevleri, sitarabin, daktinomisin, hidroksikarbamid, vinkristin ve taksanlar gibi bazı kemoterapötik ajanlarda alopesiye neden olurlar. Alopesinin nedeni, kemoterapötik ajanların kıl follikülünün hızla çoğalan germinatif hücrelerini belirgin derecede yok etmelerine dayanır. Sıklıkla anagen effluvium şeklinde alopesi gelişir. Bu etki enjeksiyondan yarım saat önce ve enjeksiyondan bir süre sonraya kadar devam etmek üzere buz torbasıyla saçlı derinin soğutulmasıyla bir dereceye kadar önlenir. Kemoterapinin dozu çok yüksek olmadığı sürece bu tür yan etkiler tedaviden sonra kendiliğinden gerilemektedir (81).

DİĞER DERMATOZLAR

Pruritus

Kaşıntı, kaşıma isteği oluşturan subjektif bir his olup, bireylerde farklı şiddetlerde hissedilir. Birçok sistemik hastalıkla birlikte görülebilir. Kaşıntının patogenezi oldukça karışık olup henüz tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda kaşıntı oluşumunda bir grup miyelinsiz duyuşal C lifinin (polimodal C-nosiseptör) rol oynadığı gösterilmiştir. Derideki C liflerinin %20'sini oluşturan bu nöronlar, dermo-epidermal bileşkeye yakın yerleşmişlerdir. Kimyasal uyarılara duyarlı olup mekanik uyarılara duyarlı olmayan C lifleri, yavaş ileti hızına sahiptirler (44,45).

Jeneralize pruritus sistemik hastalıklar ile ilişkili olabilir veya bu hastalıklardan kaynaklanabilir. Özellikle hepatobiliyer hastalıklar, şiddetli renal yetmezlik, demir eksikliği anemisi, endokrin hastalıklar ve internal maligniteler jeneralize pruritusun birlikte görüldüğü hastalıklardır. Ayrıca multipl skleroz, inme ve beyin tümörleri de santral sinir sistemi kaynaklı kaşıntıya sebep olabilirler (44,46). Jeneralize pruritus birçok myeloproliferatif hastalıkların önemli bir bulgusu olabilir, fakat özellikle lenfomaların ve polisitemia rubra veranın karakteristik bir bulgusudur. Hodgkin lenfomalı hastaların mediastinal tutulum gösteren nodüler sklerozan tipinde kaşıntı %30 sıklıkla rastlanan bir bulgudur. Bazen

neoplazmlarda ilk belirti sadece pruritus olabilir. Bu hastalarda kaşıntı oldukça dirençli olup geleneksel tedavilere yanıt vermezler (12,46). Ayrıca akciğer, meme, mide, pankreas, kolon, prostat, uterus ve tiroid karsinomlarında da pruritus subjektif bir belirti olarak hastalıktan önce veya sonra karşımıza çıkabilir (8).

Flushing

Flushing yüz, boyun veya gövde üst kısmının geçici diffüz kızarıklığıdır. Flushing epizotları özellikle yüz bölgesinde 10-30 dakika arasında görülür. Flushing nöral aracılı veya vazodilatatör aracılı olarak sınıflandırılabilir. Karsinoid sendromun önemli bir bulgusu olsa da, bronşiyal karsinoid tümörlerde ciddi ve uzun flushing epizotları sık görülen bir bulgudur. Bunu yanında özellikle kemoterapötik ilaçlar başta olmak üzere bazı ilaçlardan sonrada flushing oluşabilir (46).

Oral Mukoza Değişiklikleri

Birçok sistemik hastalıkta oral lezyon bulunmasına rağmen, çok azında patognomonik lezyonlar görünür. Ancak dikkatli bir muayene önemli ipuçları verebilir. Beslenme bozuklukları, gastrointestinal sistem hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklar, Behçet hastalığı, endokrinopatiler, enfeksiyonlar ve internal malignitelere bağlı oral mukozada değişiklikler gözlenebilir. Diş etinde görülen ve tekrarlayan kanamalar bazen lösemilerin ilk bulgusu şeklinde karşımıza çıkabilir. Malign hastalarda görülen oral mukozaya bağlı patolojiler sıklıkla alınan kemoterapötik ilaçlar ve beslenme gücüne bağlıdır (47,48). Sistemik hastalıklara eşlik eden oral mukozadaki değişiklikler tablo 5'te gösterilmiştir (47).

Tablo 5. Sistemik hastalıklara eşlik edebilen bazı oral semptom veya lezyonlar

I-Oral semptomlar	IV-Dilde atrofi
1-Glossodini	V-Oral aftöz lezyonlar
2-Kserostomi	VI-Enfeksiyonlar
II-Glossit	1-Kandidiasis
1-Atrofik	VII-Pigmentasyon
2-Median romboid	VIII-Oral akantosis nigrikans
III-Stomatit	IX-Angina bullosa hemorrhagica
1-Angüler keilit	

Molluskum Pendilum

Küçük, deri renginden kahverengine kadar değişik renklerde olabilen, toplu iğne başı büyüklüğünde veya daha büyük çaptaki saplı papillomlardır. En sık boyunda yerleşmekle birlikte aksilla, göz kapaklarında, gövde, inguinal bölge ve kalçalarda da bulunabilirler. Eads ve arkadaşlarının yaptığı 1335 hastanın olduğu bir klinik çalışmada fibroepiteliyal polip örnekleri incelenmiş ve akrokordonların mikroskopik muayenelerine ihtiyaçları olmadıklarını bildirmişlerdir (49). Ancak sık görülen ve paraneoplastik olan akantozis nigrikans lezyonları üzerinde akrokordonlar bulunabilir (17).

Palmar Eritem

Avuç içlerinde simetrik yerleşimli ve eritemle kendini gösteren bir durumdur. Temelde kapiller ve arteriolar dilatasyona bağlı olarak gelişmekte ve avuç içlerinin tenar ve hipotenar çıkıntıları ile el parmaklarını tutmaktadır. Çok farklı nedenlerle ortaya çıkabilir. Paraneoplastik palmar eritemin çoğunlukla tenar ve hipotenar çıkıntıları, avucun falankslara komşu distal kısmını, parmakların fleksör yüzeylerini tuttuğu gözlenmiştir. Bu alanlardan alınan deri biyopsilerinde gözlenen tek bulgu vazodilatasyon olmuştur ve bunun tümörün ürettiği anjiyojenik faktörlerle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Tablo 6' da palmar eritem nedenleri gösterilmiştir (82).

Tablo 6. Palmar eritem nedenleri

Sistemik hastalıklar
Hereditör palmar eritem
İlaçlar
Kimyasallar
Paraneoplastik palmar eritem
Enfeksiyonlar
Dermatolojik nedenlere bağlı palmar eritem
Diğerleri

Senil Anjiomalar

Oval yada sirküler, hafif eleve, 0,5-6 mm çaplarında kırmızı papüller olup en sık rastlanan vasküler anomalilerdir. Çocuklarda ve gençlerde sayıları az iken yaşla birlikte

sayıları artar ve 70 yaşındaki bir kişide mutlaka vardır denilmektedir. En sık gövdede yerleşmekle birlikte ellerde, ayaklarda ve yüzde de görülebilir. GIS hastalıklarıyla ve özellikle karaciğer hastalıklarıyla birlikte görülebilir. Lezyonun etrafında purpurik bir halo varsa amiloidozdan mutlaka şüphelenilmelidir (49).

Aktinik Keratoz (Solar Keratoz)

Aktinik keratoz uzun süre ultraviyole ışınlarına maruz kalınması sonucu, epidermal keratinositlerde meydana gelen sitolojik anormallik ve proliferasyonu içerir. Aktinik keratoz prekanseröz bir lezyon olarak değerlendirilir ve skuamöz hücreli karsinomaya dönüşme riski vardır. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Görülme sıklığı ortalama %11 olarak bildirilmiştir. Tipik olarak açık tenli, yaşlı, açık göz rengine sahip ve belirgin güneş ışığı ile temas hikayesi olan kişilerde görülür. Daha çok baş, boyun, kollar ve ellerin dorsal yüzü gibi güneş gören bölgelerde görülür. Tipik aktinik keratoz lezyonu 2-6 mm çapında, eritematöz, düz veya üzeri pürtüklü, skuamlı papüller şeklindedir. Bununla birlikte değişik çap ve büyüklükte olabilirler (50).

Tırnak Değişiklikleri

Birçok sistemik hastalıkta el ve ayak tırnaklarında değişiklikler ortaya çıkabilir. Bunların farkında olunması sistemik hastalıkların ayırıcı tanısında önemlidir. Proksimal tırnak kıvrımındaki kapiller değişiklikler bağ dokusu hastalıklarında izlenirken, periostal damardaki değişiklikler ise çomak parmak oluşumuna neden olmaktadır (52). Sistemik hastalıklara bağlı tırnak değişiklikleri, şekil değişiklikleri veya renk değişiklikleri şeklinde karşımıza çıkabilir. Sistemik hastalıklara bağlı tırnak değişiklikleri tablo 7’de gösterilmiştir (51).

Tablo 7. Sistemik hastalıklara bağlı tırnak değişiklikleri

<i>Renk değişiklikleri</i>	<i>Şekil değişiklikleri</i>
Terry tırnağı	Çomak parmak
Siyah lunula	Koilonişi
Yarı yarıya tırnak	Yüksük tırnak
Muehrcke çizgileri	Beau çizgileri
Mee’s çizgileri	Sarı tırnak
Splinter hemoraji	
Telanjiyektazi	

Çomak parmak, Mee's çizgileri, splinter hemorajiler internal malignansilerle görülen en sık tırnak değişikliklerindedir. Çomak parmak malign hastalıklardan özellikle pulmoner, plevral ve GİS maligniteleriyle birlikte görülürken, Mee's çizgileri Hodgkin lenfoma ile birlikte görülebilir (51).

SIK GÖRÜLEN MALİGNİTELER VE DERİ BULGULARI

Toplumda en sık görülen maligniteler akciğer, meme, over ve GİS maligniteleri ile Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalarıdır. Bu hastalıklara bağlı deride görülen değişiklikler çoğunlukla nonspesifik olup özellikle deriye yaptıkları metastazlar önem arz etmektedir. Bununla birlikte deride görülen bazı değişiklikler malign hastalıkların bir habercisi olabilir. Deride görülen bir ülserasyon Hodgkin hastalığının ilk bulgusu olabilirken, çomak parmak akciğer malignitesinin habercisi olabilir. Malign hastalıklarla birlikte görülebilecek dermatozların iyi bilinmesi klinisyenler için oldukça önemlidir (2,8).

AKCİĞER MALİGNİTESİ VE DERİ BULGULARI

Akciğer maligniteleri erkeklerde kanser ölümlerin uzun zamandan beri en önde gelen sebebidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde ve kadınlarda en sık ölüm nedeni olup tüm kanser ölümlerinin %28'inden sorumludur. Ülkemizde ise yapılan bir araştırmaya göre tüm kanserler içinde %17,63 oranıyla birinci sırada yer almaktadır. Olguların %85'i sigara içimi ile ilgilidir. Diğer bir önemli faktör ise asbestozistir. Yapılan bir çalışmada asbestoz ile sigara içenlerin %14'ünde akciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir (8,53).

Akciğer malignitelerinde primer tümör tarafından salgılanan biyolojik aktif maddelerin salınımına bağlı olarak çeşitli organlarda çeşitli değişiklikler meydana gelir. Literatürde akciğer malignitesi için patognomonik herhangi bir dermatolojik bulgu bildirilmemiş, ancak rastlandıklarında akciğer kanserlerinde hatırlanması gereken bazı bulgulara dikkat çekilmiştir. Bunlar arasında çomak parmak, hipertrofik pulmoner osteoartropati, akantozis nigrikans, tripe palms, diffüz hiperpigmentasyon, eritema giratum repens, eritema multiforme, siyanoz, ürtiker, ödem, telanjiektazler, dermatomiyozit, Cushing sendromu, skleroderma, jinekomasti, kronik diffüz alopesi, akiz hipertrikozis lanuginoza, tekrarlayan virütik ve bakteriyel deri hastalıkları ve pruritus olarak bildirilmiştir (8,54).

Erkeklerde deri metastazlarının en sık nedeni akciğer maligniteleridir. Deri metastazı akciğer malignitelerinin ilk belirtisi olabilir. Primer akciğer malignitelerinin diğer organlara nazaran kutanöz metastazı nadir değildir, görülme sıklığı %2,8-7,5 arasındadır. Deriye

metastaz çoğunlukla hematojen yolla olur ve üst lob lezyonlarında daha sıktır. Metastazın herhangi bir uniform ya da patognomonik görünümü olmadığı için genelde yanlışlıkla benign lezyonlar olarak ele alınırlar. En sık tutulan bölgeler göğüs ön kısmı, sırt, karın, saçlı deri ve boyundur (8,11). Küçük hücreli kanserlerin metastaz yapma eğilimi daha fazladır. Metastazlar sıklıkla kutanöz nodüller şeklinde, bazende zosteriform veya vasküler görünümlü olabilir (42). Deri metastazları genellikle kötü prognoz göstergesidir ve tedavi primer tümöre yönelik olmalıdır (11).

HODGKİN VE NON-HODGKİN LENFOMADA DERİ BULGULARI

Lenfomalar lenfoid sistem tümörleridir. Hodgkin lenfomanın kutanöz belirtileri hastaların %16-53'ünde görülür. Birçok vakada deri lezyonları non spesifik, 2006 tarihinde yapılan retrospektif bir çalışmada 1049 hastanın 88'inde dermatolojik problemlerin olduğu tespit edilmiştir. Çoğu hastada deri bulguları hastalıktan önce veya hastalıkla birlikte ortaya çıkmaktadır (7,19). Egzema ve pruritus Hodgkin hastalığının ortak kutanöz bulgularındandır. Burada görülen pruritus çok şiddetli olup jeneralize olma eğilimindedir. Bazen ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilir (19). Bazı hastalarda diffüz kserozis, likenoid değişiklikler ve yaygın ekskoriyasyonlar eşlik edebilir. Yapılan bir çalışmada 17 hastanın 4'ünde Hodgkin lenfoma tanısı aldıktan 3-6 ay kadar önce egzema tanısı konmuştur, 7 hastada ise pruritus gözlenmiştir. Akiz iktiyoz Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomada sık görülen kutanöz belirtilerdendir (7). Primer kutanöz Hodgkin hastalığı nadir görülen bir durum olup insidansı %0,5-3,4 olarak bildirilmiştir. Tipik olarak eritematöz papül ve nodül şeklinde görülürler, sıklıkla bu lezyonlar daha sonra ülser olurlar (6).

Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomaların deriye infiltrasyonu nadirdir. Hodgkin lenfomalı 1810 vakalık seride yapılan bir çalışmada %0,5 hastada histolojik olarak kutanöz tutulum görülmüştür. Diğer çalışmalarda bu oran %0,5-7,5 arasında bildirilmiştir. İnfiltrasyon ileri evrelerde daha sık gözlenir. White ve Patterson'un 16 serilik bir çalışmasında hastaların 11'inde deri tutulumunun evre 3 ve 4 dönemlerinde ortaya çıktığı belirtilmiştir (55). Deri lezyonları kötü prognozu gösterir. Bir çok otör Hodgkin hastalığında deri tutulumunun tümör hücrelerinin lenf nodu akımında obstrüksiyona neden olduğu için oluştuğuna inanmaktadır. Bluefarb ve arkadaşları Hodgkin lenfomanın kutanöz tutulumunu kategorize etmişlerdir bu lezyonlar papül, infiltre plak, nodüller, tümörler, ülseratif lezyonlar ve eritroderma şeklindedir. White ve Patterson'a göre Hodgkin hastalığının tanısı ile deri tutulumunun başlangıcı arasındaki süre yaklaşık 32 aydır (7,55).

MEME MALİGNİTESİ VE DERİ BULGULARI

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve deriye en sık metastaz yapan malignitedir. Bu oran %10 olarak bildirilmiştir. Lookingbill ve arkadaşları meme kanseri tanısı konulduğu sırada hastaların %6,3'ünde deri metastazı olduğunu bildirmişlerdir (39,42).

Meme maligniteleri en sık komşu dokulara metastaz yapar. Deri metastazları farklı klinik formlar göstermekle birlikte en sık göğüs ön duvarında hızla gelişen, dağınık, sert, ağrısız atipik papül ve nodüller şeklinde görülürler (39). Nadiren erizipel, lenfanjiomasirkumskriptum, diffüz morfea benzeri infiltrate plaklar, saçlı deride iyi sınırlı alopesik alanlar, meme areolasında egzema benzeri plaklar, meme altı katlantı bölgesinde eksofitik lezyonlar ve göz kapağında histiyositik papüllerle seyreden formlarda görülebilir (56). Karsinoma erizipeloides, internal neoplazilerin deri metastazı ve metastatik hücrelerinin dermal lenfatikleri tıkanmasıyla oluşan erizipel benzeri bir tablo olup, en sık meme kanserine bağlı gelişir (57). Metastatik lezyonlar nadiren meme malignitesinin ilk bulgusu şeklinde karşımıza çıkabilir. Metastaz, en sık direkt invazyon ile olmakla birlikte lenfojen veya hematojen yolla da olabilir (39,58). Bununla birlikte birçok paraneoplastik dermatoz meme kansinomlarına eşlik edebilir, örneğin dermatomiyozitin meme kansinomları ile birlikteliği sıktır. Deri metastazlarının prognozu, primer tümörün tipine, özelliklerine ve tedavi yanıtına bağlı olmakla birlikte genellikle ileri evre tümörlerine eşlik etmesi nedeniyle kötüdür (22,39).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM MALİGNİTELERİ VE DERİ BULGULARI

Deride veya mukozalarda görülen bazı değişiklikler gastrointestinal sistem hastalıklarının bir belirtisi olabilir. Vücutta görülen sarılık, spider anjiomlar, pigment değişiklikleri, palmar eritem, dilate abdominal duvar venleri, purpura, alopesi, jinekomasti, periferik ödem varlığı ve pruritus sıklıkla karaciğer veya safra yolları ile ilgili bir patolojiyi düşündürmektedir (3). Bazı lezyonlar internal malignitenin ilk belirtisi olabilir. Gastrik adenokarsinomlara eşlik eden paraneoplastik dermatozlar olabileceği gibi, metastatik lezyonlarda görülebilir. Metastatik lezyonlar umbilikal yerleşimli bir lezyon, skatrisyel alopesi, epidermoid kist, kondüloma aküminata veya benign deri tümörü görünümünde olabilir. Bazen lezyonlar nodüler, zosteriform veya erizipeloid benzeri bir pattern oluşturabilir. Metastazlar en fazla karın ön duvarında görülürler (42,59). Kalın barsak kanserlerinin metastazı genellikle primer tümör tespit edildikten sonra sıklıkla karın ve perianal bölgede ortaya çıkar. Kolon ve rektum adenokarsinomlarının ilk belirtisi gluteal bölgede nodüller, inguinal bölge ve skrotumda vasküler nodüller, fasiyal tümör veya saçlı deri

kisti şeklinde görülebilir. Metastazlar bazen fistüller veya hidradenitis süppürativa benzeri lezyonlar şeklinde de olabilir. Yapılan bir çalışmada özefagus kanserine bağlı metastaz %3 olarak bildirilmiştir. Özefagus kanserine bağlı metastaz yaygın kutanöz nodüller ve saçlı deri tümörü şeklinde olmaktadır. Karaciğer, safra kesesi ve pankreas kanserine bağlı metastazlar oldukça nadir görülmektedir (42,60).

OVER MALİGNİTESİ VE DERİ BULGULARI

Over karsinomuna bağlı deri bulguları oldukça nadirdir ve çoğunlukla oluşan deri bulguları nonspesifiktir. Yapılan bir çalışmada kutanöz metastatik hastalıklı kadınların %4'ünde primer kanser olarak over kanseri görülmüştür. Metastazlar sıklıkla abdominal duvar yerleşimlidir. Deride metastazları vulva veya üst bacakta herpetiform veya erizipel benzeri, meme ve gövdede karsinomatozis şeklinde ya da karın derisinde dermatite benzer görünümde olabilir (61,62).

BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye kliniği, Göğüs hastalıkları kliniği, Kadın hastalıkları ve doğum kliniği ile Genel cerrahi kliniklerinde tedavi gören internal maligniteli hastalar alındı. Bu çalışmada toplumda en sık görülen maligniteler olan akciğer, meme, over ve GİS maligniteleri (mide kanseri, rektum kanseri, kolon kanseri, hepatosellüler karsinom) ile Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların deri bulguları değerlendirildi.

Çalışmaya 102'si kadın ve 91'i erkek toplam 193 hasta alındı. Hastaların yaşları 17 ile 80 arasında değişiyordu. Hastaların bilgileri daha önce çalışma için hazırlanan hasta kayıt formlarına kaydedildi (Ek-1). Hastaların tıbbi hikayeleri alındıktan sonra ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya alınan bireylerin deri tipi Fitzpatrick deri sınıflamasına göre belirlendi (Tablo 8). Hastaların göz rengine bakıldı, güneşe maruziyetleri sorgulandı ve sonuçlar çalışma formlarına kaydedildi. Başka sistemik hastalıklarının olup olmadığı, sigara alışkanlıkları ve kemoterapi alıp almadıkları sorgulandı ve sonuçlar çalışma formlarına kaydedildi.

Hastalar dermatolojik semptomlar açısından (kaşıntı, deride kuruluk, flushing, tırnak değişiklikleri, oral mukoza değişiklikleri, solar elastoz, palmoplantar hiperkeratoz, hipertrikoz, iktiyoziform değişiklikler, aktinik keratoz, palmar eritem) ayrıntılı olarak muayene edildi ve bulgular çalışma formlarına kaydedildi. Kemoterapötik ilaç kullanımına bağlı alopesi gelişimi açısından hastalar sorgulandı. Hastalar akantozis nigrikans, dermatomyozit ve Laser-Trelat gibi sık görülen paraneoplastik dermatozlar açısından muayene edildi ve bulgular formlara kaydedildi. Ayrıca malign hastalıkların deriye yapabileceği metastazlar değerlendirildi, bu metastazların hangi tipte lezyonlar olduğuna ve lokalizasyonlarına bakıldı ve sonuçlar çalışma formlarına kaydedildi.

Hastalarda senil hemanjiom, molluskum pendilum ve seboreik keratoz sıklığına ve lokalizasyonlarına bakıldı ve sonuçlar çalışma formlarına kaydedildi.

Hastaların dermatolojik muayeneleri sırasında sık görülen bazı benign özellik taşıyan dermatolojik hastalıklar (psoriasis, vitiligo, kronik el egzeması, nörodermatit, verruca vulgaris) açısından da değerlendirildi ve bulgular çalışma formlarına kaydedildi.

Tablo 8. Fitzpatrick deri tipi sınıflandırılması (83)

Deri tipi	Melanosit aktivitesi	UV aktivitesi	Güneş reaksiyonu
I	Çok zayıf	Çok sensitif	Kolay yanar, hiç bronzlaşmaz
II	Zayıf	Çok sensitif	Kolay yanar, minimal bronzlaşır
III	Orta	Sensitif	Orta derecede yanar, yavaş açık kahve bronzlaşır
IV	Orta	Orta derecede sensitif	Minimal yanar, her zaman koyu kahve bronzlaşır
V	Orta	Minimal sensitif	Nadiren yanar, koyu kahve bronzlaşır
VI	Belirgin	Sensitivite yok	Hiç yanmaz, koyu bronzlaşır

Çalışma formlarına kaydedilen tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS programına aktarılarak, bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye servisi, Kadın hastalıkları ve doğum servisi, Genel cerrahi servisi ve Göğüs hastalıkları servislerinde yatmakta olan akciğer, meme, over ve GİS maligniteli ile Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı 193 hasta alındı. Dermatolojik muayenesi yapılan 193 malign hastanın 102'si (%52,8) bayan, 91'i (%47,2) erkek hastalardan oluşuyordu (tablo 9). Hastaların yaşları 17 ile 80 arasında değişiyordu (ort 50,32±14,20). Hastalıklara göre yaş ortalaması Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarda 42,03±16,24, meme maligniteli hastalarda 47,35±13,24, akciğer maligniteli hastalarda 54,59±11,15, over maligniteli hastalarda 54,32±15,16 ve GİS maligniteli hastalarda 52,73±13,15 şeklindeydi.

Çalışmaya alınan 193 hastanın 63'ü (%32,6) GİS maligniteli, 43'ü (%22,3) meme maligniteli, 34'ü (%17,6) akciğer maligniteli, 22'si (%11,4) over maligniteli ve 31'i (%16,1) Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalardan oluşuyordu. Lenfomalı 31 hastanın 14'ü (%45,2) Hodgkin lenfomalı iken, 17'si (%54,8) non-Hodgkin lenfomalı hastalardı. GİS maligniteli 63 hastanın 21'i (%33,3) kolon kanseri, 20'si (%31,7) mide kanseri, 14'ü (%22,4) rektum kanseri ve 8'i (%12,7) hepatoselüler kanserli hastalardı.

Tablo 9. Cinsiyete göre sık görülen malignitelerin dağılımı

Sık görülen maligniteler	Cinsiyet				Total	
	Kadın		Erkek			
	n	%	n	%	n	%
Hodgkin ve nonHodgkin lenfoma	11	35,5	20	64,5	31	16,1
Meme kanseri	43	100,0	0	0	43	22,3
Akciğer kanseri	6	17,6	28	82,4	34	17,6
Over kanseri	22	100,0	0	0	22	11,4
GİS malignite	20	31,7	43	68,3	63	32,6
Toplam	102	52,8	91	47,2	193	100

Çalışmaya alınan ve dermatolojik muayenesi yapılan 193 hastanın 14'ü (%7,3) yeni tanı aldıklarından henüz sistemik tedaviye başlanmamıştı. Kalan 179 (%92,7) hasta sistemik kemoterapi almaktaydı.

Çalışmaya alınan hastaların meslekleri sorgulandığında hastaların 93'ü (%48,2) ev hanımı, 35'i (%18,1) çiftçi, 20'si (%10,4) işçi, 15'i (%7,8) serbest meslek, 11'i (%5,7) emekli, 11'i (%5,7) işsiz, 6'sı (%3,1) memur ve 2'sinin (%1) öğrenci olduğu saptandı. Hastalıkların mesleklere göre dağılımı tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastalıkların mesleklere göre dağılımı

Hastaların meslekleri	Hodgkin ve nonHodgkin lenfoma (n=31)		Meme kanseri (n= 43)		Akciğer kanseri (n=34)		Over kanseri (n=22)		GİS maligniteleri (n=63)		Toplam (n= 193)		P=
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Memur	3	9,7			2	5,9			1	1,6	6	3,1	
İşçi	4	12,9	2	4,7	5	14,7			9	14,3	20	10,4	
Öğrenci	1	3,2							1	1,6	2	1,0	
Ev hanımı	8	25,8	40	93,0	4	11,8	21	95,5	20	31,7	93	48,2	
Çiftçi	4	12,9			10	29,4			21	33,3	35	18,1	
Serbest	6	19,4			6	17,6			3	4,8	15	7,8	
İşsiz	5	16,1			2	5,9	1	4,5	3	4,8	11	5,7	
Emekli			1	2,3	5	14,7			5	7,9	11	5,7	
Toplam	31	100	43	100	34	100	22	100	63	100	193	100	

Hastaların önemli bir çoğunluğunun kadın olmasındaki sebep, over ve meme maligniteli hastaların tümünün kadın olmasıydı. Kadın hastaların büyük bir çoğunluğu ev hanımıydı.

Çalışmaya alınan 193 hastanın sigara alışkanlıklarının olup olmadıkları sorgulandı. Hastaların 117'si (%60,6) sigara kullandıklarını ifade ederken, 76 hasta (%39,4) sigara kullanmadıklarını belirttiler. Hastalardan, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı 31 hastanın 12'si (%38,7), meme maligniteli 43 hastanın 5'i (%11,6), akciğer maligniteli 34 hastanın 27'si (%79,4), over maligniteli 22 hastanın 1'i (%4,5) ve GİS maligniteli 63 hastanın 31'i (%49,2) sigara kullandıklarını ifade ettiler. Sigara kullanma alışkanlıkları en fazla akciğer maligniteli hastalarda (%79,4) görülürken, sigara kullanma oranı en az over maligniteli (%4,5) hastalarda görüldü. Akciğer maligniteli hastaların yüksek sigara kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,001).

Hastalara güneşe sık maruz kalıp kalmadıkları soruldu. Dermatolojik muayenesi yapılan 193 malign hastanın 186'sı (%96,4) güneşe sık maruz kaldıklarını ve güneş ışınlarının zararlı etkilerine karşı herhangi bir koruyucu yöntem kullanmadıklarını ifade ederken, 7 hasta (%3,6) güneş ışınlarına sık maruz kalmadıklarını ve en az bir koruyucu yöntem ile korunduklarını ifade etmişlerdi.

Çalışmaya alınan hastalar Fizpatrick deri sınıflamasına göre değerlendirildiğinde (tablo 7), 1 hasta (%0,5) tip-I, 28 hasta (%11,9) tip-II, 160 hasta (%82,9) tip-III ve 9 hasta (%4,7) ise tip-IV deri tipi olarak değerlendirildi. Tip V ve VI deri tipine hiç rastlamadık. Ayrıca dermatolojik muayenesi yapılan 193 hastanın 143'ü (%74,1) kahverengi, 33'ü (%17,1) siyah, 12'si (%6,2) yeşil, 3'ü (%1,6) ela ve 2 hasta (%1) mavi göz renklerine sahipti.

Çalışmaya alınan ve dermatolojik muayenesi yapılan 193 hasta vücutta kaşıntı, ciltte kuruluk, flushing, kemoterapiye bağlı alopesi gelişimi, oral mukoza bulguları, solar elastozlar, tırnak değişiklikleri, palmoplantar hiperkeratoz, hipertrikoz, iktiyoziform değişiklikler, aktinik keratoz ve palmar eritem açısından değerlendirildi. Ayrıca hastalar sık görülen paraneoplastik dermatozlardan akantozis nigrikans, dermatomiyozit ve multipl seboreik keratozların eşlik ettiği Leser-Trelat bulgusu açısından da değerlendirildi ve sonuçlar çalışma formlarına kaydedildi. Muayene edilen tüm hastalarda internal malign hastalığa bağlı deri metastazlarının olup olmadığına bakıldı. Deri metastazı olan hastalarda metastazın lokalizasyonuna ve metastazın tipine bakıldı. Maligniteli hastalarda görülen deri bulguları tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Maligniteli hastalarda görülen deri bulgularının dağılımı

Dermatolojik bulgu	Hodgkin ve nonHodgkin lenfoma (n=31)		Meme kanseri (n= 43)		Akciğer kanseri (n=34)		Over kanseri (n=22)		GİS maligniteleri (n=63)		Toplam (n=193)		P=
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kaşıntı	7	22,6	1	27,9	8	23,5	6	27,3	15	23,8	48	24,9	0,98
Flushing	0	0	2	4,7	3	8,8	0	0	2	3,2	7	3,6	0,3
Deride kuruluk	6	19,4	1	30,3	1	32,1	6	27,3	16	25,4	52	26,9	0,78
Alopesi	8	25,8	1	44,9	7	20,6	7	31,8	6	9,5	42	23,6	0,01
Oral mukoza bulguları	12	38,7	1	37,6	1	50,7	1	50,1	29	46,0	85	44,0	0,7
Solar elastoz	19	61,3	2	58,5	1	55,9	1	54,2	33	52,4	108	56,0	0,94
Tırnak değişikliği	18	58,1	2	60,6	2	76,5	1	63,4	47	74,6	131	67,9	0,27
Palmoplantar hiperkeratoz	9	29,0	1	27,2	8	23,5	2	9,1	8	12,7	39	20,2	0,12
Hipertrikozis	1	3,2	6	14,0	1	2,9	2	9,1	1	1,6	11	5,7	0,07
İktiyoziform değişiklik	2	6,5	7	16,3	6	17,6	2	9,1	6	9,5	23	11,9	0,51
Aktinik keratoz	2	6,5	5	11,6	5	14,7	3	13,6	13	20,6	28	14,5	0,42
Palmar eritem	2	6,5	3	7,0	1	2,9	1	4,5	3	4,8	10	5,2	0,94
Akantozis nigrikans	1	3,2	0	0	0	0	1	4,5	0	0	2	1,0	
Dermatomiyozit	0	0	0	0	1	2,9	0	0	0	0	1	0,5	
Deri metastazı	0	0	3	6,9	1	2,9	0	0	4	6,3	8	4,1	0,31

Çalışmaya alınan 193 maligniteli hastanın kaşıntı şikayetlerinin olup olmadığı sorgulandı. Hastaların 48'inde (%24,9) kaşıntı şikayeti saptanırken, hastaların 145'inde (%75,1) kaşıntı saptanmadı. Kaşıntılarının olduğunu belirten 48 kişilik grubun 25'i (%13) hastalıklarından önce tüm vücut bölgesinde kaşıntılarının olduğunu ifade ederken, 23'ü (%11,9) kaşıntılarının hastalıktan sonra başladığını belirtmişlerdi.

Hastalardan Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların 7'sinde (%22,6), meme maligniteli hastaların 12'sinde (%27,9), akciğer maligniteli hastaların 8'inde (%23,5), over maligniteli hastaların 6'sında (%27,3) ve GİS maligniteli hastaların 15'inde (%23,8) jeneralize kaşıntı şikayeti mevcuttu. Jeneralize kaşıntı en fazla meme maligniteli hastalarda olmakla birlikte hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,98).

Dermatolojik muayenesi yapılan tüm bireylerde flushing ataklarının olup olmadığı sorgulandı. Hastaların 7'si (%3,6) flushing ataklarını tarif ederken, hastaların 186'sında (%96,4) böyle bir şikayet yoktu. Meme maligniteli hastaların 2'si (%4,7), akciğer maligniteli hastaların 3'ü (%8,8) ve GİS maligniteli hastaların 2'si (%3,2) yüz bölgesinde kızarıklık ve sıcak basması şeklinde flushing ataklarının olduğunu tarif etmişlerdi. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalar ile over maligniteli hastaların hiç birinde flushing ataklarına benzer şikayetlere rastlanmadı. En sık akciğer maligniteli hastalar da flushing atakları gözlenirse de bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,3).

Muayenesi yapılan 193 hastanın deride kuruluk şikayetleri değerlendirildi. Hastaların 52'sinde (%26,9) deride kuruluk varken, 141'inde (%73,1) deride kuruluk saptanmadı. Deride kuruluk, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların 6'sında (%19,4), meme maligniteli hastaların 13'ünde (%30,2), akciğer maligniteli hastaların 11'inde (%32,4), over maligniteli hastaların 6'sında (%27,3) ve GİS maligniteli hastaların 16'sında (%25,4) vardı. Ciltte kuruluk en fazla akciğer maligniteli hastalarda görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,78).

Dermatolojik muayenesi yapılan 193 hastadan 179'u kemoterapi alıyordu. Çalışmamızda kemoterapi alan hastalarda tedavi sonrası ilaca bağlı oluşabilecek alopesi sıklığına bakıldı. Kemoterapi kullanımına bağlı alopesi sıklıkla anagen effluvium şeklinde olmaktadır. Kemoterapi alan hastalar özellikle tedaviden sonraki 1 hafta ile 1 ay arasındaki bir dönemde hızlı şekilde saçlarının, kirpik ve kaşlarının döküldüğünü ifade etmişlerdi. Kemoterapi kullanımına bağlı alopesi 179 hastanın 42'sinde (%23,4) gözlenirken, 137 hastada (%76,6) alopesi gözlenmedi. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı 31 hastanın 8'inde (%25,8), meme maligniteli 43 hastanın 19'unda (%44,2), akciğer maligniteli 43 hastanın 7'sinde (%20,6), over maligniteli 22 hastanın 7'sinde (%31,8) ve GİS maligniteli 63 hastanın 6'sında (%9,5)

kemoterapiye bağlı alopesi gözlendi. Alopesi en az GİS malignensili hastalarda gözlenirken, en fazla meme maligniteli hastalarda görüldü. Meme maligniteli hastalarda alopesinin daha fazla görölme sebebi kullanılan kemoterapötik ilacın cinsine ve kullanım dozuna bağlı olabilir. Hastalar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p:0,001).

Maligniteli hastalarda oral mukoza değişiklikleri daha çok dil üzerinde kandidal enfeksiyonlar, dişeti kanamaları, dudaklarda kuruma, keilitis, perleş ve herpes labialis şeklindeydi. Muayene edilen hastaların 85'inde (%44) oral mukozada değişiklikler gözlenirken, 108 hastada (%56) herhangi bir değişiklik saptanmadı. Oral mukoza değişiklikleri Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların 12'sinde (%38,7), meme maligniteli hastaların 16'sında (%37,2), akciğer maligniteli hastaların 17'sinde (%50), over maligniteli hastaların 11'inde (%50) ve GİS maligniteli hastaların 29'unda (%46) saptandı. Oral mukozada patoloji en sık akciğer ve over maligniteli hastalarda saptansa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,7).

Tüm hastalarda solar değişikliğe bağlı solar elastoz sıklığına bakıldı. Muayene edilen hastaların 108'inde (%56) solar elastoz gözlenirken hastaların 85'inde (%44) görülmedi. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların 19'unda (%61,3), meme maligniteli hastaların 25'inde (%58,1), akciğer maligniteli hastaların 19'unda (%55,9), over maligniteli hastaların 12'sinde (%54,5) ve GİS maligniteli hastaların 33'ünde (%52,4) solar elastoz tespit edildi. Hastalar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,94).

Hastaların tümü aktinik keratoz görölme sıklığı açısından da değerlendirildi. Muayene edilen hastaların 28'inde (%14,5) en az bir tane aktinik keratoz lezyonu saptanırken, 165 hastada (%85,5) herhangi bir patoloji saptanmadı. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı 2 hastada (%6,5), meme maligniteli 5 hastada (%11,6), akciğer maligniteli 5 hastada (%14,7), over maligniteli 3 hastada (%13,6) ve GİS malignensili 13 hastada (%20,6) aktinik keratoz gözlendi. Hastalar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,42).

Tüm hastaların tırnak değişiklikleri de değerlendirildi. Tırnak patolojileri sıklıkla tırnaklarda kırılmalar ve ufalanmalar, çomak parmak, onikomikoz, lökonişi, melanonişi striata şeklindeydi. Muayenesi yapılan 193 malign hastanın 131'inde (%67,9) tırnak değişiklikleri gözlenirken, 62 hastada (%32,1) herhangi bir tırnak patolojisi gözlenmedi. Tırnak değişiklikleri Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların 18'inde (%58,1), meme maligniteli hastaların 26'sında (%60,5), akciğer maligniteli hastaların 26'sında (%76,5), over maligniteli hastaların 14'ünde (%63,6) ve GİS maligniteli hastaların 47'sinde (%74,6) gözlendi. Ayrıca çomak parmak en sık akciğer maligniteli hastalarda görölürken (%26,5), en

az meme maligniteli (%9,3) hastalarda gözlemlendi. Ancak hastalar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,27).

Muayene edilen hastaların 39'unda (%20,2) hafif ve orta düzeyde palmoplantar bölgede hiperkeratoz saptanırken hastaların 154'ünde (%79,8) herhangi bir değişiklik saptanmadı. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı 9 hastada (%29), meme maligniteli 12 hastada (%27,9), akciğer maligniteli 8 hastada (%23,5), over maligniteli 2 hastada (%9,1) ve GİS maligniteli 8 hastada (%12,7) palmoplantar bölgede hiperkeratoz hafif ve orta düzeyde gözlemlendi. Hastaların hiç birinde ani başlangıçlı, tüm el ve avuç içini kaplayan hiperkeratoz gözlenmedi. Hastalar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,12).

Dermatolojik muayenesi yapılan 193 malign hasta hipertrikoz açısından değerlendirildi. Muayene edilen hastaların hiç birinde vellüs kılları ile karakterize hipertrikozis lanuginosa saptamadık. Hastaların 11'inde (%5,7) hafif veya orta düzeyde hipertrikoz varken, 182 hastada (%94,3) hipertrikoz rastlanmadı. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların 1'inde (%3,2), meme maligniteli hastaların 6'sında (%14), akciğer maligniteli hastaların 1'inde (%2,9), over maligniteli hastaların 2'sinde (%9,1) ve GİS maligniteli hastaların 1'inde (%1,9) hipertrikoz gözlemlendi. Hastalar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,07).

Muayene edilen 193 malign hasta iktiyoziform değişiklikler açısından değerlendirildi. İktiyoziform değişiklikler özellikle her iki alt ekstremitte tibia bölgesinde deride kuruma, hafif kabarma ve pullanma şeklindeydi. Hastaların 23'ünde (%11,9) deride kuruma ve hafif pullanma şeklinde iktiyoziform değişiklikler gözlenirken, hastaların 182'sinde (%88,1) bu değişiklikler yoktu. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların 2'sinde (%6,5), meme maligniteli hastaların 7'sinde (%17,6), akciğer maligniteli hastaların 6'sında (%16,5), over maligniteli hastaların 2'sinde (%9,1), GİS maligniteli hastaların 6'sında (%9,5) iktiyoziform değişiklikler gözlemlendi. Hastaların hiç birinde ani başlangıçlı iktiyozis vulgaris veya X'bağlı iktiyoz hastalıklarına benzer şekilde akiz iktiyoz tablosuna rastlamadık. İktiyoziform değişiklikler en fazla meme maligniteli hastalarda rastlansa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,51).

Muayene edilen hastaların tümünde palmar eritemin olup olmadığına bakıldı. Hastaların 10'unda (%5,2) palmar eritem gözlenirken, 183 hastada (%94,8) palmar eritem yoktu. Hastalardan 4'ü (%2,1) malign hastalığı oluşmadan önce de palmar eritemin ataklar şeklinde oluştuğunu belirtirken, 6'sı (%3,1) kemoterapi tedavisinden sonra palmar eritem oluştuğunu ifade etti. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların 2'sinde (%6,5), meme maligniteli hastaların 3'ünde (%7), akciğer maligniteli hastaların 1'inde (%2,9), over maligniteli

hastaların 1'inde (%4,5) ve GİS maligniteli hastaların 3'ünde (%4,8) palmar eritem saptandı. Hastalar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,94).

Tüm hastalar en sık gözlenen paraneoplastik deri bulgusu olarak kabul edilen akantozis nigrikans birlikteliği açısından da değerlendirildi. Çalışmaya aldığımız hastaların sadece 2'sinde (%1) akantozis nigrikans saptandı. Her iki hastamızda kadın hastaydı malignite dışında başka bir sistemik hastalıkları yoktu. Hastalarımızdan biri 25 yaşında Hodgkin lenfomalı hasta iken, diğer hasta over maligniteli 44 yaşında hasta idi. Her iki hastada da akantozis nigrikans tanısı, malignite tanısı konulduktan bir kaç ay önce konulmuştu. Her iki hastanın hiperpigmente lezyonları üzerinde çok sayıda molluskum pendilumları vardı. Lezyonlar Hodgkin lenfomalı hastanın her iki aksiller ve boyun bölgesinde lokalize iken, over maligniteli hastanın boyun, her iki aksiller ve özellikle her iki inguinal bölgesinde lokalize idi. Resim1'de over maligniteli hastanın pubik ve inguinal bölgedeki akantozis nigrikans lezyonları üzerinde molluskum pendilumlar gösterilmiştir.



Resim 1. Akantozis nigrikans lezyonları üzerinde molluskum pendilumlar

Ancak her iki hastamız da görüntü dışında herhangi bir şikayetlerinin olmadığını ifade etmişlerdi. Meme, akciğer ve GİS maligniteli hastalarımızın hiç birinde akantozis nigrikans gözlemedik.

Hastalardan sadece bir tanesinde dermatomyozit gözlemlendi. Bu hasta 50 yaşında erkek hasta idi. Hastanın dermatolojik muayenesinde yüzünde yaygın eritem ile birlikte heliotrop rash ve maksiller bölgede çok sayıda telanjiektazileri mevcuttu. Her iki omuz üzerinde ve skapulalar üzerinde, göğüs 'V' bölgesinde eritemli papüler lezyonları mevcuttu. Ayrıca her iki el parmakları dorsal yüzünde Gottron papülleri ile uyumlu lezyonları mevcuttu. Akciğer kanserli olan bu hastaya akciğer malignitesi tanısı almadan yaklaşık 1,5 ay kadar önce

dermatomyozit tanısı konmuştu. Bu hastada dermatomyozit malignite birlikteliği araştırılırken akciğer malignitesi saptandı.

Çalışmaya alınan tüm bireyler malign hastalıklara bağlı deri metastazları açısından muayene edildi. Muayene edilen 193 malign hasta içinde, meme maligniteli 3 hastada (%6,9), akciğer maligniteli 1 hastada (%2,9) ve GİS maligniteli 4 hastada (%6,3) internal malign hastalığa bağlı deri metastazı gözlemlendi. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı ile over maligniteli hiçbir hastada deri metastazı gözlemedik. Deri metastazı olan hastaların 4'ü bayan (%2) ve 4'ü erkek (%2)'ti. Akciğer maligniteli hastaların 1'inde (%2,9), meme maligniteli hastaların 3'ünde (%6,9) ve GİS maligniteli hastaların 4'ünde (%6,3) deri metastazı vardı. Hastalarımızın 2'sinde deri metastazı tek nodül şeklinde iken, 5 hastada multipl nodüller şeklindeydi. Hastalarımızdan birinde ise metastatik deri lezyonları eritemli plak, multipl nodüller ve ülsere lezyonlar şeklindeydi.

Akciğer maligniteli erkek hastanın deri metastazı sırt bölgesine (sakral bölgenin üst kısmında) lokalize, tek nodül şeklinde idi. Ayrıca hastanın deri metastazı oluşmadan kısa bir süre önce kemik metastazının olduğu tespit edilmişti.

Deri metastazı yapmış GİS maligniteli 4 hastanın 3'ü mide maligniteli hasta iken, 1'i hepatoselüler karsinomlu hasta idi. Mide maligniteli erkek hastalardan birinde lezyon sırt bölgesinde tek nodül şeklinde iken, diğer erkek hastada lezyonlar boyun bölgesinde olup, multipl nodüller şeklinde idi. Mide maligniteli tek bayan hastada deri metastazına ait lezyonlar multipl nodüler lezyonlar olup, nodüller tüm abdominal bölgeye yayılmıştı. Hepatoselüler karsinomlu erkek hastada ise deri metastazı ile uyumlu multipl nodüler lezyonlar boyun bölgesinde yoğunlaşmıştı.

Deri metastazı yapmış meme maligniteli 3 hastamızdan birinde deri metastazı multipl nodüller şeklinde olup lezyonlar göğüs ön yüzünde lokalizeydi. Meme maligniteli ikinci hastada deri metastazı yine multipl lezyonlar şeklinde olup lezyonlar göğüs ön yüzünde, boyunda ve sırt alt kısımlarında lokalizeydi. Meme maligniteli üçüncü hastamızda metastatik deri lezyonları boyun bölgesinde multipl nodüler lezyonlar, gluteal bölgede eritemli plak ve saçlı deri ile boyunda ülsere lezyonlar şeklindeydi. Meme maligniteli son kadın hastamızın eritemli plak lezyonundan biyopsi yapılmış ve sonucu invaziv duktal karsinom ile uyumlu gelmişti (Resim 2). Bu hastanın saçlı deri ve boyun bölgesinde çok sayıda ülsere lezyon mevcuttu ve bu lezyonlar deri metastazı olarak değerlendirildi.



Resim 2. Gluteal bölgede deri metastazı

Muayene edilen tüm maligniteli hastalarda ayrıca molluskum pendilum, seboreik keratoz ve senil hemanjiom görülme sıklığına da bakıldı. Lezyonların sayısı 9 lezyona kadar ve 10 lezyon ve üzeri olmak üzere değerlendirildi (Tablo 12).

Tablo 12. Maligniteli 193 hastada seboreik keratoz, senil hemanjiom, molluskum pendilum görülme sıklığı

Dermatolojik bulgu		Hodgkin ve nonHodgkin lenfoma (n=31)		Meme kanseri (n= 43)		Akciğer kanseri (n=34)		Over kanseri (n=22)		GİS maligniteleri (n=63)		Toplam (n= 193)		P=
		n	%	%	n	n	%	n	%	n	%	n	%	
Seboreik keratoz	0-9 arası	31	100	43	100,0	33	97,1	22	100,0	61	96,8	190	98,4	0,55
	10 ve üzeri	0	0	0	0	1	2,9	0	0	2	3,2	3	1,6	
Senil hemanjiom	0-9 arası	24	77,4	30	69,8	25	73,5	17	77,3	49	77,8	149	77,2	0,89
	10 ve üzeri	7	22,6	13	30,2	9	26,5	5	22,7	14	22,2	48	24,9	
Molluskum pendilum	0-9 arası	31	100	38	89,4	34	100	20	91,0	57	91,1	180	93,3	0,16
	10 ve üzeri	0	0	5	11,6	0	0	2	9,0	6	8,9	13	6,7	

Laser-Trelat bulgusu olarak bilinen, paraneoplastik olarak kabul edilen ve seboreik keratoz sayısında ve büyüklüğünde ani artış sadece 3 hastada (%1,6) görüldü. Hastaların her üçüde erkekti. Bu hastalarda lezyon sayısı 10 taneden fazla idi. Hastalardan bir tanesi (%2,9)

akciğer maligniteli hasta iken, diğer 2 hasta (%3,2) GİS maligniteli hastalardı. Akciğer maligniteli 70 yaşındaki hasta sırtındaki bu lezyonların kanser oluşmadan 6 ay kadar önce çoğaldığını ve büyüdüğünü ifade etmişti. Hepatoselüler karsinomlu 64 yaşındaki hasta ise birkaç tane olan bu lezyonların kanser tanısı almadan 1 yıl kadar önce çoğaldığını ve büyüdüğünü ifade etmişti. Aynı hastanın sağ skapula üzerinde 1x1,5 cm ebatında diğerlerine göre daha koyu renkli melanoakantom ile uyumlu bir adet lezyonu mevcuttu. Resim 3'te multipl seboreik keratozlar ile birlikte sağ skapula üzerinde bir adet melanoakantom gösterilmiştir. Bu hastada aynı zamanda boyun, sırt ve karın ön kısmında çok sayıda molluskum pendilumları da vardı ve molluskum pendilumlarının uzun süredir olduğunu ifade etmişti.



Resim 3. a) Multipl seboreik keratozların uzaktan görünümü b) Seboreik keratozların yakından görünümü

Kolon kanserli 73 yaşındaki hastanın lezyonları ise kanser tanısı konmadan birkaç gün öncesinde muayene edilirken fark edilmişti. Bu hastanın boyun, sırt ve aksiller bölgesinde yaygın molluskum pendilumları mevcuttu ve bu hastada molluskum pendilumlarının uzun süredir olduğunu ifade etmişti. Multipl seboreik keratozlar açısından hiçbir hastanın aile öyküsü mevcut değildi.

Hastaların vücudundaki senil hemanjiom sayılarına da bakıldı. Hastaların 48'inde (%24,9) senil hemanjiom sayısı 10 ve üzeri iken, 145 hastada (%75,1) senil hemanjiom sayısı 9'un altındaydı veya yoktu. On ve üzeri senil hemanjiom, 31 Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastanın 7'sinde (%22,6) vardı. Lenfomalı hastaların 4'ü Hodgkin, 3'ü ise non-Hodgkin lenfomalı hastalardı. Meme maligniteli 43 hastanın 13'ünde (%30,2), akciğer maligniteli 34 hastanın 9'unda (%26,5), over maligniteli 22 hastanın 5'inde (%22,7) ve GİS maligniteli 63 hastanın 14'ünde (%22,2) gözlemlendi. GİS maligniteli hastaların 4'ü kolon, 3'ü

mide, 5'i rektum ve 2'si hepatoselüler karsinomlu hastalardı. Tüm hastalarda senil hemanjiomlar en çok gövde arka yüzünde lokalizeydi. Bu bölgeyi sırasıyla gövde ön yüzü, alt ekstremiteler, boyun bölgesi, üst ekstremiteler ve yüz takip ediyordu. Senil hemanjiom sıklığı en fazla meme maligniteli hastalarda görülse de bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,89).

Muayene edilen hastalar molluskum pendilum yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde 10 ve üzeri molluskum pendilum 193 hastanın 13'ünde (%6,7) gözlemlendi. Hastaların 180'inde (%93,3) ise molluskum pendilum sayısı 9'un altındaydı veya hiç yoktu. Molluskum pendilum sayısının 10'dan fazla olduğu 13 hastanın 5'i (%11,6) meme maligniteli, 2'si (%9) over maligniteli ve 6'sı (%8,9) GİS maligniteli hastalardan oluşuyordu. Tüm hastalar dikkate alındığında molluskum pendilumların en sık lokalizasyonu boyun bölgesiydi, bu bölgeyi sırasıyla aksiller, gövde arka yüzü ve inguinal bölge takip ediyordu.

On ve üzeri molluskum pendilumun görüldüğü 64 yaşındaki hepatoselüler karsinomlu bir hasta ile kolon karsinomlu 72 yaşındaki bir hastada aynı zamanda Laser-trelat belirtisi ile uyumlu çok sayıda multipl seboreik keratoz da vardı. Bu iki hastada molluskum pendilumlar seboreik keratozlardan çok önce çıkmıştı. Over maligniteli 44 yaşındaki ve Hodgkin lenfomalı 25 yaşındaki kadın hastalarımızda ise molluskum pendilumlar akantozis nigrikans lezyonların üzerindeydi. Çok sayıda molluskum pendilumların olduğu meme maligniteli hastada ise aynı zamanda deri metastazıda vardı. Bu hastada metastazlar nodüler, ülser ve eritemli plak tarzındaydı.

Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalar ile Akciğer maligniteli hastaların hiç birinde 10 ve üzeri molluskum pendilum yoğunluğu saptanmadı. Hastalar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,16).

Hastaların tümü sık görülen bazı benign deri hastalıkları açısından da değerlendirildi. Hastaların 20'sinde (%10,4) kronik el egzeması, 6 hastada (%3,1) nörodermatit, 5 hastada (%2,6) psoriasis, 4 hastada (%2,1) vitiligo ve 2 hastada (%1) verruka vulgaris gözlemlendi.

TARTIŞMA

Malign hastalıklar, insanlar için tedavisi zor ve ölümcül hastalıkların başında gelmektedir. Ancak bu hastalıklar oluşmadan önce deride görülen bazı değişiklikler uyarıcı nitelikte olabilir. Özellikle ileri yaşlarda ani olarak ortaya çıkan inatçı kaşıntılar, deri kuruluğu ve tedaviye dirençli dermatozlar internal malign bir hastalığın olabileceğini düşündürmelidir.

Toplumda en sık görülen malign hastalıklar; akciğer, meme, GİS ve over maligniteleri ile Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalardır. Bu hastalıklar içinde çalışmamıza aldığımız ve dermatolojik muayenesini yaptığımız 193 malign hastanın tümünde en az bir dermatolojik problemin olduğunu tespit ettik. Dermatolojik problemlerin önemli bir kısmı kaşıntı, ciltte kuruma, tırnak değişiklikleri, oral mukoza değişiklikleri, solar değişiklikler, iktiyoziform değişiklikler, alopesi, molluskum pendilumlar, senil hemanjiomlar ve seboreik keratozlardan oluşuyordu. Bununla birlikte altı hastada paraneoplastik dermatoz saptadık. Ayrıca hastalarımızın sekizinde internal malign hastalığa bağlı deri metastazı tespit ettik.

Feiner ve arkadaşları takip ettikleri 360 Hodgkin lenfomalı hasta serisinde 111 (%30,8) hastada kaşıntı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmadaki 90 hasta (%25) kaşıntılarının çok şiddetli olduğunu tariflerken, 11 hasta (%5,8) kaşıntılarını hafif olarak tanımlamışlardır (63). Öztürkcan ve arkadaşları çalışmalarında, akciğer kanseri tanısı almış 44 hastanın dermatolojik muayenelerini yapmışlar ve hastaların 1'inde (%2,3) kaşıntı olduğunu bildirmişlerdir (8).

Ghislain ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 37 yaşında bir hastada akiz iktiyoz ve Hodgkin lenfoma birlikteliğini bildirmiştir. Bu hastada Hodgkin lenfoma tanısı akiz iktiyoz tanısı aldıktan 2 ay sonra konmuştur (64). Aram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hodgkin lenfomalı olan bir hastada akiz iktiyozis varlığının, karaciğer tutulumunun göstergesi olabileceği bildirilmiştir (65). Rozalin ve arkadaşları overiyen malignitelerle ilişkili bir akiz iktiyoz vakası bildirmişlerdir. Aynı hastada kemoterapiden sonra akiz iktiyoz tablosunun gerilediğini gözlemişlerdir (5). Biz çalışmamızda toplam 193 malign hastanın 48'inde (%24,9) kaşıntı tespit ettik. Çalışmaya aldığımız Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı 31 hastanın 7'sinde (%22,6) kaşıntı mevcuttu. Bizim saptadığımız oranı Feiner ve arkadaşlarının Hodgkin hastalarında %30,8'lik kaşıntı oranı ile benzerlik taşıyordu. Meme maligniteli 43 hastanın 12'sinde (%27,9), akciğer maligniteli 34 hastanın 8'inde (%23,5), over maligniteli 22 hastanın 6'sında (%27,8) ve GİS maligniteli 63 hastanın 15'inde (%23,8) kaşıntı mevcuttu.

Çalışmaya aldığımız 193 hastanın 52'sinde (%26,9) ciltte kuruluk ve 23 hastada (%11,9) ise deride iktiyoziform değişiklikler gözlemlendi. Ancak hiçbir hastada iktiyozis vulgarise veya

X'e bağlı iktiyoz ile benzerlik gösteren paraneoplastik akiz iktiyoz tablosuna rastlamadık. İktiyoziform değişiklikler çoğunlukla tibial bölgelerde kuruma, hafif kabarıklık ve hafif skumlanma şeklindeydi.

Maligniteli 107 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %25,1'inde, kontrol grubunda ise %1'inde palmar eritem saptanmıştır. Palmar eritemin görüldüğü %25,1'lik hasta aynı zamanda kemoterapi kullanıyor olması nedeniyle, palmar eritemin doğrudan tümöre bağlı paraneoplastik bir tablomu, yoksa kemoterapiye bağlı gelişen bir palmar eritem mi olduğu tam anlaşılamamıştır (66). Noble yaptığı bir çalışmada beyin kanserleri ile palmar eritem birlikteliğini %18,5 olarak bildirmiştir (67). Non-hodgkin lenfomalı 17 yaşında bayan bir hastada lenfoma gelişmeden kısa bir süre önce ellerde paraneoplastik palmar eritem geliştiği bildirilmiştir. Lenfomanın tedavisinden sonra palmar eritem kaybolmuştur (68). Demirçay ve arkadaşları 1990-1995 tarihleri arasında Marmara Üniversitesin'de yaptıkları çalışmada 76 lösemi hastasını incelemiş ve tedavi ile birlikte 15 hastada kemoterapiye bağlı akral eritem geliştiğini bildirmişlerdir (43). Bizim çalışmamızda yer alan 193 malign hastanın 10'unda (%5,2) palmar eritem vardı. Bu hastalardan 4'ü (%2,1) hastalıktan önce de ataklar şeklinde avuç içinde eritem tariflerken, 6 hasta (%3,1) ise özellikle kemoterapiden sonra palmar eritem tariflemişlerdi. Palmar eritemin geliştiği hastaların hiç birinde avuç içinde kaşıntı ve yanma gibi subjektif bir şikayet yoktu.

Hastalarımızın 7'sinde (%3,6) flushing atakları mevcuttu. Flushing atakları Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalar ile over maligniteli hiçbir hastada gözlenmezken, meme maligniteli 2 hastada (%4,7), akciğer maligniteli 3 hastada (%8,8) ve GİS maligniteli 2 hastada (%3,2) gözlendi. Ayrıca flushing ataklarının, karsinoid sendrom ve bronşiyal tümörler ile birlikte görülebileceği de bildirilmiştir (8).

Dermatolojik muayenesi yapılan 193 hastanın 131'inde (%67,9) tırnak değişiklikleri saptadık. Tırnak değişiklikleri çoğunlukla çomak parmak, tırnaklarda kırılmalar ve ufalanmalar, tırnaklarda pigmentasyon değişiklikleri ve tırnak mantarı şeklinde idi. Öztürkcan ve arkadaşları 44 akciğer maligniteli hastanın tırnak değişikliklerini incelemişler ve hastaların 24'ünde (%47,7) çomak parmak gözlemişlerdir (8). Sridhar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 111 akciğer maligniteli hastanın tırnak bulguları incelenmiş ve 32 hastada (%29) çomak parmak gözlenmişlerdir. Sridhar, çomak parmağın yaygın olmayan paraneoplastik bir bulgu olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirmiştir (69). Bizim hastalarımızdan tırnak değişikliği olan 131 hastanın 28'inde (%14,5) çomak parmak gözledik. Çomak parmağı en sık akciğer maligniteli hastalarımızda gözlerken (%26,5), en az meme maligniteli hastalarımızda (%9,3) gözledik. Bununla birlikte, akciğer maligniteli 34 hastanın 26'sında (%76,5), Hodgkin

ve non-Hodgkin lenfomalı 31 hastanın 18'inde (%58,1), meme maligniteli 43 hastanın 26'sında (%60,5), over maligniteli 22 hastanın 14'ünde (%63,6) ve GİS maligniteli 63 hastanın 47'sinde (%74,6) tırnak değişikliklerini gözledik.

Çalışmamızda dermatolojik muayenesi yapılan hastaların 85'inde (%44) dudaklarda ve oral mukozada değişiklikler saptadık. Oral mukoza değişiklikleri çoğunlukla dudaklarda kuruma, dil üzerinde kandidal enfeksiyonlar, herpes labialis ve keilit şeklindeydi. Hastaların 23'ünde (%11,9) dilde kandidal plaklar gözlenirken, 46 hastada (%23,8) dudaklarda kuruma gözlendi. Oral mukoza değişiklikleri Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı 12 hastada (%38,7), meme maligniteli 16 hastada (%37,2), akciğer maligniteli 17 hastada (%50), over maligniteli 11 hastada (%50) ve GİS maligniteli 29 hastada (%46) gözlendi. Oral mukoza değişikliklerinin bu kadar sık olmasının nedeni hastaların immünsüpresif olması, oral alımlarının yeterince iyi olmaması ve birlikte aldıkları kemoterapötik ilaçlara bağlı olabilir.

Solar elastozlar, özellikle güneş gören bölgelerde oluşan, kahverengi renkte maküllerle seyreden selim seyirli dermatozlardır. Daha çok ileri yaşlarda görülürler (50). Muayenesini yaptığımız 193 malign hastanın 108'inde (%56) solar elastoz mevcuttu. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı 19 hastada (%61,3), meme maligniteli 25 hastada (%58,1), akciğer maligniteli 19 hastada (%55,9), over maligniteli 12 hastada (%54,5) ve GİS maligniteli 33 hastada (%52,4) solar değişikliğe bağlı solar elastozlar gözlendi. Solar elastozları olan hastaların büyük bir çoğunluğu yaşlı hastalardı.

Aktinik keratoz, kronik güneş hasarına bağlı gelişen ve prekanseröz deri lezyonu olarak kabul edilen bir dermatozdur. Aktinik keratoz sıklıkla ileri yaşlarda kronik güneş maruziyetine bağlı gelişen bir dermatoz olup, toplumda görülme sıklığı %11'dir (50,70). Çalışmaya aldığımız 193 malign hastanın 28'inde (%14,5) en az bir tane aktinik keratoz lezyonu gözledik. Aktinik keratozu olan hastalar ileri yaş grubunda hastalardı. Bizim bulunduğumuz oranlar toplumda görülme sıklığı ile paraleldi.

Dermatolojik muayenesi yapılan hastalarımızın 39'unda (%20,2) palmoplantar bölgede hafif veya orta düzeyde hiperkeratoz saptadık. Palmoplantar hiperkeratozu, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarının 9'unda (%29), meme maligniteli hastaların 12'sinde (%27,9), akciğer maligniteli hastaların 8'inde (%23,5), over maligniteli hastaların 2'sinde (%9,1) ve GİS maligniteli hastaların 8'inde (%12,7) saptadık. Ancak hiçbir hastada paraneoplastik olarak kabul edilen hızlı başlangıçlı ve tüm el ve ayak tabanını kaplayan palmoplantar hiperkeratoz saptanmadı. Ayrıca muayene edilen bu hastaların hiç birinde tylozis saptamadık.

Çalışmaya alınan ve dermatolojik muayenesi yapılan 193 malign hasta hipertrikoz açısından muayene edildi. Ancak hiçbir hastada ani lanuginoz kıllanma artışı şeklinde hipertrikozis lanuginoza akuzitaya rastlamadık.

Öztürkcan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 44 akciğer maligniteli hastanın 1'inde Leser Trelat bulgusunu saptamışlardır. Bu hasta lezyonlarının, akciğer adenokarsinoma tanısı almadan dört ay önce ortaya çıktığını ifade etmiştir (8). Pentenero ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Leser-Trelat, akantozis nigrikans ve tripe palmsın bir arada görüldüğü gastrik adenokarsinomlu bir hasta bildirmişlerdir. Aynı çalışmalarında birden fazla paraneoplastik deri bulgusuyla seyreden internal malignitelerin prognozunun daha kötü olabileceğini bildirmişlerdir (14). Yaptığımız çalışmada hastaların 51'inde (%26,4) en az bir tane seboreik keratoz saptadık. Ancak bu hastaların sadece 3'ünde ani başlangıçlı ve lezyonlarının hızla büyüdüğü multipl seboreik keratoz vardı. Bu hastalardan 1'i (%0,5) akciğer maligniteli hasta iken, diğer 2'si (%1) GİS maligniteli hastalardan oluşuyordu. Her 3 hastada malignite tanısından önce bu lezyonlarının oluştuğunu, hızla çoğaldığını tarif etmişlerdi. Multipl seboreik keratozu olan bu üç hastanın lezyonları Leser Trelat bulgusu olarak değerlendirildi.

Leser Trelat belirtisindeki seboreik keratozlar genellikle gövde yerleşimli olup, klinik ve patolojik olarak klasik seboreik keratozlardan farklı değildir. Yapılan çalışmalarda Leser Trelat belirtisinin birlikte görüldüğü maligniteler sıklıkla gastrointestinal sistem adenokarsinomları başta olmak üzere, akciğer ve meme maligniteleri ile lenfomalardır (71). Bizim hastalarımızdan biri akciğer maligniteli hasta iken, diğer ikisi GİS maligniteli hastalar idi. Leser Trelat bulgusu olan bu 3 hastamızın 2'sinde aynı zamanda multipl molluskum pendilum lezyonları mevcut idi ve bu lezyonlar multipl seboreik keratozlar ile karakterize olan Leser Trelat bulgusundan çok önce oluşmuşlardı. Çalışmaya aldığımız meme ve over maligniteli hastalar ile Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarımızın hiç birinde Leser Trelat bulgusuna rastlamadık.

İngiltere'de, 1968-2002 tarihleri arasında yapılan geniş çaplı bir araştırmada, malign oral akantozis nigrikanslı 20 hasta rapor edilmiştir. Aynı çalışmada hastaların üçünde Leser Trelat bulgusuna da rastlanmıştır (72). Mutluay ve arkadaşları yassı hücreli akciğer maligniteli bir hastada akantozis nigrikans olgusu bildirmişlerdir (73). Yapılan bir çalışmada akantozis nigrikans ve internal malignite birlikteliği olan 5 hasta bildirilmiştir. Bu hastalarda akantozis nigrikans tanısı malignite tanısı konulduktan 6 ile 16 yıl önce konulmuştur (74).

Biz çalışmaya aldığımız hastaların sadece 2'sinde (%1) akantozis nigrikans saptadık. Hastalarımızdan biri Hodgkin lenfomalı 25 yaşında bayan hasta iken, diğeri over maligniteli 44 yaşında hasta idi. Her iki hastada da akantozis nigrikans tanısı, malignite tanısı

konulduktan birkaç ay önce konulmuştu. Her iki hastanın hiperpigmente lezyonları üzerinde çok sayıda molluskum pendilumları vardı. Lezyonlar Hodgkin lenfomalı hastanın her iki aksiller ve boyun bölgesinde lokalize iken, over maligniteli hastanın boyun, her iki aksiller ve özellikle de her iki inguinal bölgesinde lokalize idi. Ancak her iki hastamızda görüntü dışında herhangi bir subjektif yakınmalarının olmadığını ifade etmişlerdi. Biz çalışmamızda meme, akciğer ve GİS maligniteli hastalarımızın hiç birinde akantozis nigrikans gözlemedik.

Tunus'ta, Mebezaa ve arkadaşları, retrospektif yaptıkları bir çalışmada 1982-2000 tarihleri arasında 130 dermatomiyozit tanısı almış yetişkin hastayı incelemişlerdir. Bu çalışmada hastaların 20'sinde (%15,4) internal bir malignensinin oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu hastalara eşlik eden malignitelerin %35'inin akciğer ve %25'inin ise nazofarinks kanserleri olduğunu saptamışlardır (21). Yapılan diğer çalışmalarda dermatomiyozit vakalarının %25-30'unun internal bir malignensi ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (75). Yapılan farklı çalışmalarda ise bu oran %10-50 olarak saptanmıştır (76). Wakata ve arkadaşları, ileri yaş ve erkek cinsiyete sahip olmanın dermatomiyozite bağlı internal malignite gelişimi için bir risk olabileceğini bildirmişlerdir (77). Bizim yaptığımız çalışmada sadece bir dermatomiyozit hastası vardı. Hastamız akciğer maligniteli 50 yaşında erkek hasta idi. Dermatomiyozit tanısı aldıktan 1,5 ay kadar sonra küçük hücreli akciğer malignitesi tanısı konulmuştu. Dermatomiyozit internal malignensi birlikteliği araştırılırken hastada akciğer malignitesi saptanmıştı.

Dermatolojik muayenesini yaptığımız 193 hastanın 152'sinde (%78,8) en az bir tane senil hemanjiom gözledik. Hastaların 44'ünde (%22,8) 10 ve üzeri senil hemanjiom vardı. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların 3'ünde (%9,7), meme maligniteli hastaların 13'ünde (%30,2), akciğer maligniteli hastaların 9'unda (%26,5), over maligniteli hastaların 5'inde (%22,7) ve GİS maligniteli hastaların 14'ünde (%22,8) senil hemanjiom sayısı 10 ve üzerindedir. Hastalarda senil hemanjiomlar en çok gövde arka yüzünde lokalize olmuştu. Bu bölgeyi sırasıyla gövde ön yüzü, alt ekstremiteler, boyun bölgesi, üst ekstremiteler ve yüz takip etti. Senil hemanjiomlar en sık karşılaşılan vasküler malformasyonlar olup yaş ile birlikte sayıları da artar. Senil hemanjiomlar bazı karaciğer ve akciğer hastalıkları ile belirgin artış gösterse de spesifik değildirler (49).

Eads ve arkadaşları, 1335 hastanın olduğu bir çalışmada, fibroepiteliyal polip örneklerini incelemiş ve molluskum pendilumların mikroskopik olarak incelenmelerine gerek olmadığını bildirmişlerdir (49). Çalışmaya aldığımız hastalarımızın 84'ünde (%43,5) en az bir tane molluskum pendilum gözledik. Bu hastaların 13'ünde (%6,7) molluskum pendilum sayısı 10 ve üzeri idi. Meme maligniteli hastaların 5'inde (%11,6), over maligniteli hastaların 2'sinde

(%9) ve GİS maligniteli hastaların ise 6'sında (%8,9) molluskum pendilum sayısı 10 ve üzeri idi. Bu hastaların ikisi akantozis nigrikans ile birliktelik gösteriyordu. Molluskum pendilumların en sık lokalizasyonu boyun bölgesiydi, bu bölgeyi sırasıyla aksiller, gövde arka yüzü ve inguinal bölge takip etti. Molluskum pendilumlar benign karakterli, genelde deri renginde olan saplı papillomlardır ve paraneoplastik özellik taşımamaktadırlar, ancak paraneoplastik dermatoz olan akantozis nigrikans ile birlikte görülebilirler (49).

Çalışmaya alınan hastaların tümünün sigara kullanma alışkanlıkları sorgulandı. Hastalardan 76'sı (%39,4) günlük en az bir tane sigara tükettiklerini ifade etmişlerdi. Sigara kullanma alışkanlıklarını Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarda %38,7, meme maligniteli hastalarda %11,6, akciğer maligniteli hastalarda %79,2, over maligniteli hastalarda %4,5 ve GİS maligniteli hastalarda %49,2 olarak tespit ettik. Sigara kullanım oranı akciğer maligniteli hastalarda en yüksek iken, meme ve over maligniteli hastalarda bu oranlar oldukça düşük kalmıştır. Bunun sebebi, kadınlarda sigara kullanma alışkanlığının az olması olabilir. Ayrıca akciğer maligniteli hastalarda bu oranın anlamlı derecede yüksek olması, sigaranın akciğer malignitesinde primer faktör olduğu bilgisinide desteklemektedir.

Kemoterapi sonrası alopesi gelişimi sık karşılaşılan bir durumdur. Kemoterapi kullanımına bağlı alopesi en sık saçlı deride görülürken bazen kirpik ve kaşlarda da dökülmeler olabilir (80). Kemoterapi kullanımına bağlı alopesi çoğunlukla anagen effluvium şeklindedir. Biz çalışmaya aldığımız hastaların 47'sinde (%24,4) kemoterapi kullanımına bağlı alopesiye rastladık. Hastalar özellikle kemoterapiden sonraki bir ay içinde saçlarının döküldüklerini ifade ettiler. Hastalardan Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların 8'inde (%25,8), meme maligniteli hastaların 19'unda (%44,2), akciğer maligniteli hastaların 7'sinde (%20,6), over maligniteli hastaların 7'sinde (%31,8) ve GİS maligniteli hastaların 6'sında (%9,5) kemoterapiye bağlı alopesi gözledik. Alopesi anlamlı olarak meme maligniteli hastalarda daha belirgindi.

İnternal maligniteye bağlı kutanöz metastazı olan 141 vakalık bir çalışmada primer orijin en sık olarak %36,2 ile meme kanseri, %16,3 akciğer kanseri, %11,3 kolorektal kanserler, %7,8 mukozal kanserler, %7,1 mide kanseri ve %21,3'te diğer internal malignensiler şeklinde bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada kutanöz metastazın en sık orjini kadınlarda meme kanseri iken, erkeklerde akciğer kanseri olarak saptanmıştır (37).

Pensilvanya Hersey Medical Center'da Lookingbill ve arkadaşlarının yaptığı iki büyük retrospektif çalışmada kutanöz metastazın yeri ve primer tümörün tip ve lokalizasyonuna göre deri metastazlarının rölatif sıklığı analiz edilmiştir. Birinci çalışma 1990 yılında 7316 kanserli hasta üzerinde yapılmış ve bunların 367'sinde (%5) deri tutulumu saptanmıştır. Bu çalışmada

deri metastazını, internal malignitenin ilk bulgusu, internal maligniteye yakın deri metastazı ve internal maligniteye uzak deri metastazı şeklinde ayırmışlardır. Aynı çalışmada 59 hastada internal malignitenin ilk bulgusunun deri metastazı şeklinde olduğunu bildirmişlerdir (38). Lookingbill ve arkadaşları İkinci çalışmayı 1993 yılında 4020 internal maligniteli hasta üzerinde yapmışlardır. Yapılan bu çalışmada hastaların 420'sinde (%10) deri metastazının olduğunu bildirmişlerdir (42).

Schoenlaub ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kutanöz metastazı olan 200 maligniteli hastada ortalama yaşam süresini araştırmışlardır. Bu çalışmada yaşam süresinin meme maligniteli hastalarda ortalama 13,8 ay, akciğer maligniteli hastalarda 2,9 ay ve tüm deri metastazı yapmış maligniteli hastalarda ise 6,5 ay olduğu bildirilmiştir (78). Daublat ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 225 over maligniteli hasta serisinde 9 vakada (%3,5) deri metastazı saptamışlardır. Metastatik lezyonların tümü multipl nodüller şeklinde olup, 7'si abdominal bölgede ve 2'si göğüs duvarında saptanmıştır (79). Tayvan'da yapılan bir çalışmada deri metastazı yapan meme maligniteli hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre metastazın şekli %46,4 multipl nodüller, %37,7 tek nodül, %9,4 plaklar ve eritematöz patchler ve %6,5 ülser olarak saptanmıştır (37).

Biz yaptığımız çalışmada 193 malign hastanın 8'inde (%4,1) deri metastazı saptadık. Deri metastazı olan hastaların 4'ü bayan (%2), 4'ü erkek (%2)'ti. Akciğer maligniteli hastaların 1'inde (%2,9), meme maligniteli hastaların 3'ünde (%6,9) ve GİS maligniteli hastaların 4'ünde (%6,3) deri metastazı saptandı. Hastalarımızın 2'sinde deri metastazı tek nodül şeklinde iken, 5 hastada multipl nodüller ve 1 hastada ise metastatik deri lezyonları eritemli plak, multipl nodüller ve ülser lezyonlar şeklinde idi.

Akciğer maligniteli erkek hastanın deri metastazı sırt bölgesine (sakral bölgenin üst kısmında) lokalize, tek nodül şeklinde idi. Ayrıca hastanın deri metastazı oluşmadan kısa bir süre önce kemik metastazının olduğu tespit edilmişti.

GİS maligniteli 4 hastanın 3'ü mide maligniteli hasta iken, biri hepatoselüler karsinomlu hasta idi. Mide maligniteli erkek hastalardan birinde lezyon sırt bölgesinde tek nodül şeklinde iken, diğer erkek hastada lezyonlar boyun bölgesinde olup multipl nodüller şeklindeydi. Mide maligniteli tek bayan hastada deri metastazına ait lezyonlar multipl nodüler lezyonlar şeklinde olup, tüm abdominal bölgede lokalize idi. Hepatoselüler karsinomlu erkek hastada ise deri metastazı ile uyumlu multipl nodüler lezyonlar boyun bölgesinde yoğunlaşmıştı.

Meme maligniteli deri metastazı yapmış 3 hastamızdan birinde deri metastazı multipl nodüller şeklinde olup, lezyonlar göğüs ön yüzünde lokalize idi. Meme maligniteli ikinci hastada deri metastazı yine multipl lezyonlar şeklinde olup, lezyonlar göğüs ön yüzünde,

boyunda ve sırt alt kısımlarında lokalize idi. Meme maligniteli üçüncü hastamızda ise metastatik deri lezyonları boyun bölgesinde multipl nodüler lezyonlar, gluteal bölgede eritemli plak ve saçlı deri ve boyunda ülsere lezyonlar şeklinde idi. Bu son hastamızın eritemli plak lezyonundan yapılan cilt biyopsi sonucu invazif duktal karsinom ile uyumlu gelmişti. Bu hastanın saçlı deri ve boyun bölgesinde çok sayıda ülsere lezyon mevcuttu ve bu lezyonlar deri metastazı olarak değerlendirildi. Meme maligniteli bu son hastamızda metastaz önce boyun bölgesinde nodüler lezyonlar şeklinde görülmüş, daha sonra ülsere lezyonlar oluşmuş ve en son gluteal bölgede, biyopsi sonucu invazif duktal karsinom ile uyumlu eritemli plak lezyonu oluşmuştu.

Deri metastazı yapmış 8 internal malignensili hastamızdan 4'ü primer tümörden uzak, ikisi primer tümöre yakın ve 2 hasta da primer tümöre hem yakın, hem de uzak deri metastazı yapmıştı.

Lookingbill ve arkadaşların yapmış olduğu birinci çalışmadaki 7316 malign hastada deri tutulum oranı ile (%5), bizim 193 malign hastada deri tutulum oranları ile (%4,1) paralellik taşıyordu. Biz çalışmamızda da en sık deri metastazı şekli olarak multipl nodüller lezyonlar gözledik. Bizim bu gözlemimiz daha önce yapılan ve en sık deri metastazı multipl nodüllerdir şeklindeki çalışmalarla paralellik gösteriyordu. Yaptığımız çalışmada Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalar ile over maligniteli hastalarımızdan hiç birinde internal malignensiye ait deri metastazına rastlamadık.

Çalışmamızda dermatolojik muayenesini yaptığımız 193 malign hastada sık görülen ve selim seyirli deri hastalıklarını da değerlendirdik. Hastaların 20'sinde (%10,4) kronik el egzeması, 6 hastada (%3,1) nörodermatit, 5 hastada (%2,6) psoriasis, 4 hastada (%2,1) vitiligo ve 2 hastada (%1) verruka vulgaris gözledik. Bizim elde ettiğimiz sonuçlar bu selim hastalıkların toplumda görülme sıklığından farklı değildi.

SONUÇ

İnternal malign hastalıklara eşlik eden nonspesifik bir takım deri değişiklikleri ve belirtileri dışında paraneoplastik dermatozlar, deriye metastaz gelişimi sonucu oluşan deri değişiklikleri ve ilaç kullanımına bağlı gelişen deri değişiklikleri görülebilir. Bazen deri lezyonları malign bir hastalıktan aylar hatta yıllar önce gelişebileceği gibi, malign hastalıkla aynı zamanda veya hastalıktan sonrada oluşabilir. Paraneoplastik olarak tanımladığımız dermatozlar malign hastalıklar ile daha sıkı ilişkilidir ve bu dermatozlar altta yatan malign hastalığın mahiyeti hakkında yol gösterici olabilir.

Bu çalışmada toplumda sık görülen akciğer, meme, over ve GİS maligniteleri ile Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı 193 hastanın dermatolojik muayeneleri yapıldı. Ayrıca bu hastaların sigara alışkanlıklarının olup olmadığı ve güneş ışınlarına sık maruz kalıp kalmadıkları sorgulandı. Bu hastaların yaş, cinsiyet, göz rengi ve mesleklerine bakıldı, cilt tiplmesi yapıldı. Tüm sonuçlar kayıt formlarına kaydedildi

Dermatolojik muayenesini yaptığımız 193 hastada en az bir dermatolojik problem saptadık. Hastalarımızın 6'sında paraneoplastik dermatoza rastlarken, 8 hastada ise internal malign hastalığa bağlı deri metastazı saptadık. Sigara kullanma alışkanlıklarının akciğer maligniteli hastalarda diğer malign hastalıklara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözledik. Ayrıca kemoterapötik ajanların kullanımına bağlı alopesi gelişimine en sık meme maligniteli hastalarda rastladık. Hastaların tümü sık görülen bazı benign deri hastalıkları olan psoriasis, vitiligo, egzemalar, nörodermatit ve verrukalar açısından da değerlendirildi, ancak görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç olarak deri lezyonlarının yoğunluğu bakımından internal malign hastalıklar arasında anlamlı bir fark bulamadık.

ÖZET

Bu çalışmada toplumda sık görülen malign hastalıklar olan akciğer, meme, over, gastrointestinal (GİS) maligniteleri ve Hodgkin, non-Hodgkin lenfomalı hastalarda spesifik, nonspesifik deri değişiklikleri, paraneoplastik dermatozlar ve kemoterapi kullanımına bağlı oluşabilecek deri değişikliklerini saptamayı amaçladık.

Çalışma kapsamına Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde tedavi gören, 63 (%32,6) GİS maligniteli, 43 (%24,3) meme maligniteli, 34 (%17,6) akciğer maligniteli, 31 (%16,1) Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı ile 22 (%11,4) over maligniteli toplam 193 hasta alındı. Hastaların ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. Tüm sonuçlar çalışma formlarına kaydedildi. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı.

Çalışmaya alınan 193 hastanın 102'si (%52,8) bayan ve 91'i (%47,2) erkek hastalardan oluşuyordu. Hastaların yaş ortalaması $50,32 \pm 14,2$ idi. Çalışmaya alınan hastaların 3'ünde Leser-Trelat bulgusu, 2'sinde akantozis nigrikans ve birinde dermatomiyozit olmak üzere toplam 6 hastada paraneoplastik dermatoz saptandı. Bu hastaların tümünde paraneoplastik dermatozlar asıl hastalıklarından önce ortaya çıkmıştı. Akantozis nigrikanslı 2 hastanın lezyonları üzerinde çok sayıda molluskum pendilumlar saptandı. Kemoterapi kullanımına bağlı alopesi en fazla meme maligniteli hastalarda gözlemlendi. Meme maligniteli 3 (%6,9), akciğer maligniteli 1 (%2,9) ve GİS maligniteli 4 hastada (%6,3) olmak üzere toplam 8 hastada internal malign hastalığa bağlı deri metastazı gözlemlendi. Metastazlar çoğunlukla nodüler lezyonlar şeklindeydi. Hastaların %11,9'unda iktiyoziform değişiklikler, %24,9'unda kaşıntı, %26,9'unda deride kuruluk, %44'ünde oral mukoza değişiklikleri ve %67,9'unda tırnak değişiklikleri saptanmış olup, internal maligniteler ile Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalar arasında bu bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların 20'sinde (%10,4) kronik el egzeması, 6'sında (%3,1) nörodermatit, 5'inde (%2,6) psoriasis, 4'ünde (%2,1) vitiligo ve 2 hastada (%1) verruka vulgaris gözlemlendi. Elde edilen oranlar bu hastalıkların toplumda görülme sıklıkları ile paralellik gösteriyordu.

Sonuç olarak çalışmaya alınan 193 hastanın 6'sında paraneoplastik dermatoz gözlenirken, 8 hastamızda deri metastazına rastlandı. Diğer nonspesifik deri bulguları ve toplumda sık görülen bazı benign dermatozlar açısından malign hastalıklar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: İnternal malign hastalıklar, lenfomalar, paraneoplastik dermatozlar, deri metastazları

SUMMARY

SKIN FINDINGS IN PATIENTS WITH LUNG, BREAST, OVER AND GASTROINTESTINAL MALIGNITIES AS WELL AS WITH HODGKIN AND NON-HODGKIN LYMPHOMA

In this study, we aimed to determine specific, nonspecific skin alterations, paraneoplastic dermatoses and skin alterations that may occur due to chemotherapy in patients with lung, breast, over, gastrointestinal system malignities and Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma, which are most commonly encountered diseases in society.

A total of 193 patients treated of Dicle University Hospital were included into the study: 63 (32,6%) were with gastrointestinal system malignity, 43 (24,3%) with breast malignity, 34 (17,6%) with lung malignity, 31 (16,1%) with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, and 22 (11,4%) with over malignity. Detailed dermatologic examinations of the patients were made, and all the result were recorded in study forms. In the evaluation of data, chi-square test was used.

Of 193 patients involved in to the study, 102 (52,8%) were female and 91 (47,2%) were male. Mean age of the patients was $50,32 \pm 14,2$. In 6 of the patients included in the study, paraneoplastic dermatoses were determined: Leser-Trelat finding in 3 cases, acanthosis nigricans in 2 cases and dermatomyositis in 1 case. In all of these patients, paraneoplastic dermatoses had occurred prior to their main illnesses. On the lesions of 2 cases with acanthosis nigricans, a lot of molluscum pendilums were determined. Alopesi due to chemotherapy was observed most in patients with breast malignity. On a total of 8 patients, skin metastases due to internal malign disease were seen: 3 with breast malignity, 1 lung malignity and 4 cases with gastrointestinal system malignity. Metastases were mostly in the form nodular lesions. We determined ichthyosiform alterations in 11,9% of the patients, itching in 24,9%, dryness in skin in 26,9%, oral mucosal alterations in 44% and nail alterations in 67,9%; however, we could not find any statistically significant difference between internal malignities and patients with Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in terms of these findings. Chronic hand egzema was observed in 20 cases (10,4%), neurodermatitis in 6 cases (3,1%), psoriasis in 5 cases (2,6%), vitiligo in 4 cases (2,1%), and verruca vulgaris in 2 cases (1%). The rates obtained seemed to be compatible with prevalence of these diseases in society.

In conclusion, paraneoplastic dermatosis was observed in 6 of 193 patients included into the study, whereas skin metastasis we determined in 8 patients. No significant difference was

found between other non-specific skin findings and malign diseases in terms of some benign dermatoses commonly encountered in society.

Key words: Internal malign diseases, lymphomas, paraneoplastic dermatoses, skin metastases

KAYNAKLAR

1. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:754-762.
2. Brenner S, Tamır E, Maharsak N, Shapira J. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clin Dermatol* 2001;19:290-297.
3. 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;2:1783-1784.
4. Trebol I, Perez RG, Río IG, Arregui MA, Saracıbar N, Carnero L, Soleata R. Paraneoplastic neutrophilic figurate erythema. *Br J Dermatol* 2007;156:378-410.
5. Nisha P, Spencer LA, Joseph C, Matthew J. Acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:647-654.
6. Introcaso CE, Kantor C, David L, Jacqueline M. Cutaneous Hodgkin's Disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;58:295-298.
7. Rubenstein M, Duvic M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 2006;45:251-256.
8. Öztürkcan S, Özel F, Doğan S, Seyfikli Z, Hatipoğlu A. Akciğer kanserli hastalarda deri bulguları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51(1):23-26.
9. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2005;3:301-306.
10. Yalçın B. Kutanöz paraneoplastik sendromlar. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2005;2:110-114.
11. Erbaycu AE, Günaçtı E, Tuksavul F, Güçlü SZ, Maki S. İnguinal lenf bezi ve cilt metastazı (carcinoma erysipelatoides) ile seyreden akciğer kanseri. *Solunum Hastalıkları* 2006;17:34-37.
12. Thomas I, Robert A. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Clinic in Dermatology* 2005;23:593-600.
13. Tüzün Y. Paraneoplastik hastalıklar. *Dermatoloji*. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2.Baskı. İstanbul Nobel tıp kitap evleri, 1994;709-716.
14. Pentenero M, Carrozzo M, Pagano M, Gondolfo S. Oral acanthosis nigricans, tripe palms and Leser-Trelat in a patient with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol* 2004;43:530-532.

15. Kemp FW, Kutzner H, Kuttelhack N, Palmedo G, Burg G. Paraneoplastic pityriasis lichenoides in cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2005;152:1327-1331.
16. Odom RB, James WD, Berger TG. Endocrin disease. In: Andrew's Disease of the skin 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000;628-635.
17. 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;49:541-543.
18. 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;2:1796-1801.
19. Gobbi PG, Parinello GA, Lattanzio G, Salvatore C. Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;1934-1936.
20. 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;134:720-726.
21. Mebezaa A, Boussen H, Nouira R. Dermatomyositis and malignancy in Tunisia: A multicenter national retrospective study of 20 cases. *J Am Dermatol* 2003;48:530-534.
22. Kurukahvecioğlu O, Yılmaz UT, Karamercan A, Tekin HE, Onuk E. Paraneoplastik dermatomyositisle birlikte görülen meme kanseri. *Meme Sağlığı Dergisi* 2007;3:31-32.
23. 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. 1998:2437-2575.
24. Chandramani M, Joynson J, Panchal Symonds. Dermatomyositis as a paraneoplastic syndrome in carcinosarcome of uterina origin. *Clinical Oncol* 2006;15:641-648.
25. Schiller M, Böhm M, Hensen P. Dermatomyositis associated with malignant melanoma-A marker poor prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:221-226.
26. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:883-886.
27. Tüzün Y, Mat CM. Büllü hastalıklar. *Dermatoloji*. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2.baskı. İstanbul Nobet tıp kitap evleri, 1994;719-726.
28. Akı T, Karıncalıoğlu Y, Özcan H, Seyhan ME, Kalaycı B, Karadağ N. Büllöz lezyonların eşlik ettiği idiyopatik Sweet sendromu. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi *Dergisi* 2004:255-258.

29. Bourke JF, Keohane S, Long CC, Kemmett D, Davies M, Zakı I, Grahm-Brown RAC. Sweet's syndrome and malignancy U.K. *Br J Dermatol* 1997;137:609-613.
30. Cohen PR, Kurzrock R, Sweet's syndrome: A neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Dermatol* 2000;18:265-282.
31. 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;1:949-955.
32. 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.
33. Odom RB, James WD, Berger TG. Mucinoses. In: Andrew's Disease of the skin 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000;211-213.
34. Odom RB, James WD, Berger TG. Errors in metabolism In: Andrew's Disease of the skin 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000;648-681.
35. Prince ML, Hall-Smith SP. Hypertrichosis lanuginosa acquisita. *Clin and Exp Dermatol* 1985;10:255-257.
36. Stetler-Stevanson WG. Invasion and metastases. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles and practice of oncology. 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins 2005;113-127.
37. SC-S Hu, G-S Chen, Y-W Lu, C-S Wu, C-C E Lan. Cutaneous metastases from different internal malignancies. *Eur J Acad Dermatol and Venereal* 2008;1-6.
38. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228-236.
39. Zindancı İ, Can B, Zemheri E, Kavala M. İlk bulgusu deri metastazı olan iki meme kanseri olgusu. *Türkderm* 2006;40:831-833.
40. Fidler IJ. Biology of cancer metastasis. In: Abelof MD, Armitage JO, Niederhuber JE. Clinical oncology. 3rd edition. Elsevier Churchill Livingstone 2004:59-79.
41. Kanitakis J. Les metastases cutanes des cancers profonds. *Presse Med* 1993;22:631-636.
42. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:19-26.

43. Demirçay Z, Gürbüz O, Alpdoğan BT, Yücelten D, Alpdoğan Ö, Kurtkaya Ö, Bayık M. Chemotherapy-induced acral erythema in leukemic patients:a report of 15 cases. *Int J Dermatol* 1997;36:593-598.
44. Lidstone V, Thorns A. Pruritus in cancer patients. *Cancer treat Rev* 2001;27:305-312.
45. Ress L, Laidlaw A. Pruritus: more scratch than itch. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:490-493.
46. Odom RB, James WD, Berger TG. Cutaneous symptoms, sign, and diagnosis In: Andrew's Disease of the skin 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;13-20.
47. Mulliken RA, Casner MJ. Oral manifestations of systemic disease. *Emerg Med Clin North Am* 2000;18:565-575.
48. Kinane DF, Marshall GJ. Periodontal manifestations of systemic disease. *Aus Dent J* 2001;46:2-12.
49. Odom RB, James WD, Berger TG. Dermal and subcutaneous tumors In: Andrew's Disease of the skin 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000;733-799.
50. Odom RB, James WD, Berger TG. Epidermal nevi, neoplasm, and cysts In: Andrew's Disease of the skin 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000;800-868.
51. Tosti A, Jorizzo M, Piraccini MB, Starace M. The nail in systemic diseases. *Clin Dermatol* 2006;24:341-347.
52. Fawcett RS, Linfort S. Nail abnormalities: Clues to systemic disease. *Am Fam Phy* 2004;69:1417-1424.
53. Tuzcu M. Akciğerin neoplastik hastalıkları. *Cecil Essetials of Medicine (Türkçe baskı)* İstanbul 1989:237-242.
54. Emir AS. Akciğer kanserleri. *Solunum Hastalıkları Dergisi* 1995:307-328.
55. Young-Chi KIM, Kawarazaki S, İnamato Y, Takasu K. Skin involvement in Hodgkin's diseases. *Jpn J Med* 1990;29:603-606.
56. Schwartz RA: Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:161-182.
57. Çalka Ö, Metin A, Özen S, Karayvaz M. Karsinoma erizipelatoides. *Türkderm* 2002;36:64-67.
58. Pickard C, Callen CP, Blumenrich M. Metastatic carcinoma of the breast. An usual presentation mimicking cutaneous vasculitis. *Cancer* 1987;59:1184-1186.
59. Lever LR, Holt PJA. Carcinoma erysipeloïdes. *Br J Dermatol* 1991;124:279-282.

60. Takeuchi H, Kawano T, Toda T. Cutaneous metastasis from pancreatic adenocarcinoma: A case report and a review of the literature. *Hepatogastroenterology* 2003;50:275-277.
61. Krishan EU, Philips AK, Randell A. Bilateral metastatic inflammatory carcinoma in the breast from primary ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1980;55:94-96.
62. Eckman I, Brodtkin RH, Rickert RR. Cutaneous metastases from carcinoma of the ovary. *Cutis* 1994;54:348-350.
63. Feiner AS, Mahmood T, Wallner SF. Prognostic importance of pruritus in Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol* 1978;240:2738-2740.
64. Ghislain PD, Roussel S, Marot L, Tennstedt D, Michaux L, Lachapelle JM. Acquired ichthyosis disclosing Hodgkin's disease: simultaneous recurrence. *Presse Med* 2002;31:1126-1128.
65. Aram H. Acquired ichthyosis and related conditions. *Int J Dermatol* 1984;23:458-461.
66. Noble JP, Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Poisson M: Palmar erythema: cutaneous marker of neoplasms. *Dermatology* 2002;204:209-213.
67. Baack BR, Burgdorf WHC. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:457-461.
68. Hofbauer GFL, Boehler A, Speich R, Burg G, Nestle FO: Painless erythema of the hands associated with non-Hodgkin's lymphoma in a lung transplant patient. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:159-160.
69. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest* 1998;114:1535-1537.
70. Duncan KO, Leffell DJ. Epithelial precancerous lesions. In: *Dermatology in general medicine*. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, 6th ed. New York: MC Graw Hill, 2003;1:719-725.
71. Kurzrock R, Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumors. *Am J Med* 1995;99:662-671.
72. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Caballero-Mendoza E. Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans. *J Oral Pathol Med* 1999;28:278-281.
73. Mutluay Nİ, Dinç M, Başay N. Akantozis nigrikanslı bir akciğer yassı hücreli kanser olgusu. *Solunum hastalıkları* 1995;6:69-73.
74. Yeh JS, Munn SE, Plunkett TA. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trelat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:357-362.

75. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. *Dermatol Clin* 2002;20:523-532.
76. Sabir S, James WD, Schueter LM. Cutaneous manifestations of cancer. *Curr Opin Oncol* 1999;11:139-144.
77. Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy; a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol* 2002;41:729-734.
78. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, Heid E, Cribier B. Survival after cutaneous metastasis: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:1310-1315.
79. Cormio G, Capotorto M, Vagno GD. Skin metastases in ovarian carcinoma: a report of nine cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2003;90:682-685.
80. Revus J, Valegria L. Drug-induced eruptions In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Papini RP. 2th ed Spain: Mosby Elsevier 2008;1:301-320.
81. Kayaalp O. Kemoterapinin esasları ve antineoplastik ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji* 8. baskı 1998;1:376-411.
82. Kuş S, Ergün T. Palmar eritem. *Türkderm* 2007;41:39-46.
83. Walker SL, Hawk JLM, Young AR. Acute and chorinic effect of ultraviolet radiation on the skin. In: *Dermatology in General Medicine*. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, 6th ed. New York: MC Graw Hill, 2003;1:1275-1282.

Ek 1. İnternal maligniteli hastalarda deri bulguları

Adı Soyadı: Doğum yeri ve tarihi:
Telefon no: Meslek:
Asıl hastalığı: Protokol no:
Patoloji sonucu: Patoloji no:
Alışkanlıklar: Güneşe maruziyet:
Cilt tipi: Göz rengi:
Eşlik eden diğer sistemik hastalıklar:
Diabet: Hipertansiyon: Diğerleri:

Kullandığı sistemik ilaçlar:

Dermatolojik şikayeti:
Kaşıntı: Deride kuruluk: Flushing:

Dermatolojik muayene bulguları:

Saçlı deri:

Oral mukoza:

Solar değişiklikler:

Aktinik keratoz:

Molluskum pendilum:

Akantozis nigrikans:

Seboreik keratoz:

Hipertrikoz:

İktiyoziform değişiklikler:

Tırnak değişiklikleri:

Palmoplantar hiperkeratoz:

Palmar eritem:

Senil hemanjiom:

Diğerleri: