

Paraneoplastik Sendromlar ve Belirtiler

Tamer KAYA*, Erbak GÜRGEY**

* Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, Arş.Gör.,

** Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, Öğr.Üyesi, ANKARA

Paraneoplastik belirtilerin önemi malign bir hastalığa tanı konulmasına yardımcı olmalarından gelir. Maligniteli hastaların %7-15'inde paraneoplastik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bundan yüzyıldan daha uzun bir süre önce Trousseau ilk defa mide kanseri ile mlgratuar tromboflebit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştı, o zamandan bu yana çok sayıda paraneoplastik sendrom tanımlandı (1).

"Para" kelimesi Yunancada "yan, yanında" anlamlarına gelen bir örnek olup, birliktelik ve birbiriyle ilişkili olma durumunu vurgulamaktadır. Bu anlamda paraneoplastik sendrom tanımı içine çok fazla sayıda hastalık ve belirti girmektedir. Bu durumda paraneoplastik kelimesi çok kullanışlı olmadığı için paraneoplastik tanımlamasından bazı durumlar çıkarıldı (2).

1. Tümörün direk invazyonunun ve metastazlarının sebep olduğu belirtiler

2. Malignitenin sebep olduğu genel durum bozukluğu, malnutrisyon, sistemik tutulumlara sekonder gelişen non-spesifik deri belirtileri

3. Malignitenin tedavisine bağlı gelişen deh belirtileri

4. Arsenik gibi karsinojenlere maruz kalanlarda buna bağlı hem cilt lezyonlarının hem internal malignitelerin gelişmesi

5. Malign potansiyel taşıyan genodermatozlar: Bu dermatozlar tümör sebebiyle gelişmezler, tümörle birlikte sendromu oluşturan belirtiler arasındadırlar, bu genodermatozlara MEN tip 3'ü, Muir-Torre sendromunu örnek olarak verebiliriz (2,3).

1986'da Me Lean paraneoplastik sendromlar için 2 esansiyel kriter tanımladı (2).

1. Dermatöz malign tümörlerden sonra gelişmelidir. Teorik olarak dermatözün tümör sebebiyle gelişmesi gerektiği için ilk önce tümör gelişmelidir, fakat pratikte malign tümörün gelişme zamanını saptamak genellikle

mümkün değildir, yani tümör tanısı konulmadan önce cilt lezyonları gelişebilir.

2. Dermatöz ve malign tümör paralel seyir göstermelidir, yani kanser çıkarıldığında dermatöz gerilemeli, kanser nüks edince dermatöz yeniden oluşabilmeli ama kanser yokken dermatöz nüks etmemelidir (2).

Bu esansiyel kriterlerden önce Curth, bu konuda 6 adet kriter belirlemiştir (4):

1. İki durumun aynı anda başlaması

2. İki durumun paralel seyir göstermesi

3. Genetik sendromlarda, dermatöz ve tümörün başlangıç ve seyirlerinin birbirlerinden bağımsız olması

4. Spesifik bir tümörün belirli bir dermatözle görülmesi

5. İki hastalık arasında yüksek oranda birliktelik görülmesi

6. Dermatözün sık görülmeyen bir dermatöz olması.

Bugün bu kriterlerden 2 numaralı kriter esansiyel bir kriter kabul edilmiş, 3 numaralı kriter paraneoplastik sınıflamasından çıkarılmıştır. Diğer kriterler ise paraneoplastik dermatozlarda genellikle bulunmakla birlikte, bulunmaları şart değildir (4).

Paraneoplastik sendromların patogenezinde çok farklı mekanizmalar rol oynamaktadır, bunlardan sık görülenler şunlardır:

1. Tümörün salgıladığı maddelere bağlı olarak paraneoplastik sendrom gelişmesi

a) Hormonlar: ACTH, testesteron vb. (1)

b) Mediatörler: Ürtiker benzeri erüpsiyonlar, vaskülitler, eritema giratum repens, karsinoid sendrom gibi hipererjik durumlara sebep olurlar (5).

c) Büyüme faktörleri: Onkojenlerin aktive olması ile ya da onkojen inhibitörlerinin kaybolması sebebiyle uygunsuz şekilde yapılırlar, bunlardan EGF (epidermal growth factor)'ün epidermal proliferasyonla seyreden Leser Trelat, akantozis nigrikans gibi durumlarda rol oynadığı gösterilmiştir (6). Son zamanlarda aTGF tanımlanmıştır (7).

Geliş Tarihi: 29.02.1996

Yazışma Adresi: Dr.Tamer KAYA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

2. Tümörün spesifik bir maddeyi tüketmesi sebebiyle paraneoplastik sendrom gelişmesi: Bunlara örnek olarak karsinoid sendromda triptofanın serotonin yapımında kullanılması sonucu, vitamin B3 (Niasin) yapımına yeterli triptofan kalmaması bunun sonucunda da pellegra benzeri dermatoz gelişmesini verebiliriz. Bir başka örnek de glukagon salgılanan pankreas hücreli tümörlerde glukagonun glukoneogenezi stimüle etmesi ile aminoasitlerin azalması sonucu nekrotik migratuar eritemin gelişmesidir (8).

3. Tümöre anormal konak cevabı sebebiyle paraneoplastik sendrom gelişmesi: Burada tümörün indüklediği anormal antikor-antijen ilişkileri rol oynamaktadır. Son zamanlarda superantijenler ve bunlara bağlı potent T-hücre proliferasyonu üzerinde durulmaktadır, bu superantijenler MHC Was II moleküllerine direk olarak bağlanıp T hücrelerini stimüle edebilmektedir. Bazı tümörler MHC reseptörlerine direk bağlanan bakteriyel superantijenleri eksprese edebilirler ve T hücre proliferatif cevabına bağlı paraneoplastik sendromlar oluşabilir (9).

Paraneoplastik Cushing Sendromu

Ektopik ACTH salınımı ile oluşur. En sık küçük hücreli akciğer karsinomu ve karsinoid tümörlerde görülür. Daha az olarak nöral krest, pankreas kanserleri, medüller tiroid kanserleri, timomada ortaya çıkar. Klinik olarak hipofiz kaynaklı Cushing hastalığından ayırt etmek olanaksızdır, ama arada bazı farklar vardır. Paraneoplastik cushing sendromunda kadın predominansı yoktur, ani başlangıç, hızlı ve progresif seyir, aşırı kas zayıflığı, belirgin hiperpigmentasyon olurken trunkal obesite, aydede yüz, strialar cushing hastalığından daha az belirginleşir (10). Ayrıca yüksek doz deksametazon ile ACTH supresyonu olmaması ektopik, bağımsız bir tümör olduğunu gösterir (11).

Karsinoid Sendrom

Karsinoid tümörler "Amine precursor uptake and decarboxylation cells"ın başharflerinden ismini alan APUD hücrelerinden gelişirler. Bu hücreler tüm vücutta yaygındır, fakat tümörler %85 gastrointestinal sistem, %10 akciğerde, daha az olarak over, çeşitli organlarda izlenir. Gastrointestinal sistem tümörlerinin salgıladıkları maddeler portal sistemle karaciğere gelip inaktive edildiği için karaciğere metastaz yaptıklarında belirti verirler. Karsinoid sendromuna başta serotonin olmak üzere histamin, substans-P, kallikrein gibi maddeler sebep olur (11). Klinik bulgularda baş ve boyun bölgesinde flushing atakları başlar, bunlar sıklaşır, uzarlar ve dilate kalan damarlar sebebiyle yüzde siyanozlu alanlar gelişir, daha sonra bu alanlarda telenjektaziler oluşur (Şekil 1). Bundan başka karsinoid sendromda diyare, bronkospazm ve sağ kalp yetmezliği bulguları vardır (12). Karsinoid tümörlerin bir diğer cilt bulgusu da pellegradır. Vücuttaki triptofanın serotonin yapımında kullanılmasından dolayı Niasin (vitamin B3) yapılamaz ve pellegranın güneş gören bölgelerde önce eritem sonra hiperpigmentasyon ve deskuamasyonla seyreden tipik dermatiti



Şekil 1. Karsinoid sendrom, yüzde flushing

gelişir, dermatite, diyare ve demans da eşlik ederek pellegranın 3D belirtilerini oluşturur. Karsinoid sendrom tanısı için İdrarda 5-hidroksi İndol asetik asit miktarı ölçülür (11). Flushing, karsinoid sendromdan başka feokromasitoma ve lokal veya sistemik mastositozda da oluşabilir (5).

Nekrotik Migratuar Eritem (Glukagonoma Sendromu)

Tipik olarak pankreasın alfa-2-ada hücreli tümöründen sonra gelişir (13). İki grup deri belirtisi oluşabilir:

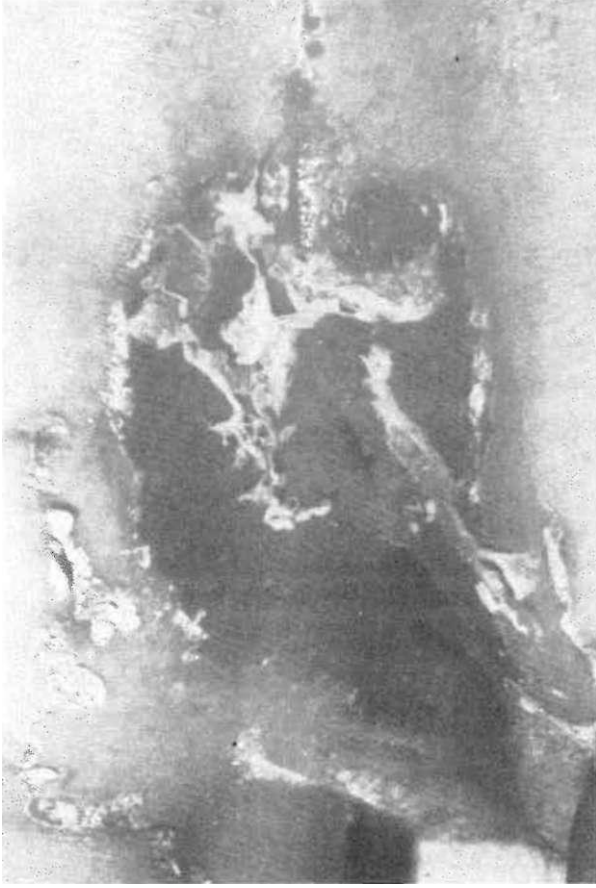
1. Eritemli papüloskuamöz lezyonlar
2. Özellikle perineal, gluteal, inguinal bölgelerde gelişen eritemli zeminde bül oluşması ve bunların açılması ile oluşan kurutlu erode alanlar (5) (Şekil 2).

Ayrıca nekrotik migratuar eritemde glossit, stomatit, angüler keilit, kolay kırılan tırnaklar, diyare, diabet, kilo kaybı izlenebilir (11).

Laboratuvar bulgularında yüksek plazma glukagon seviyesi yanında, hipoalbuminemi dikkat çeker. Hastalar amino asit verilerek klinik düzelme tespit edilmiştir. Ayrıca tümörün cerrahi rezeksiyonu ile 48 saat içinde cilt lezyonları tamamen geriler (1).

Bazeks Sendromu (Akrokeratozis paraneoplastika)

Altta yatan malignite genellikle üst aerodijestif yolun okkült yassı hücreli kanseridir. Malignitenin belirtileri genellikle Bazeks sendromundan daha sonra ortaya çıkar. %11 vakada primeri bilinmeyen, yassı hücreli karsinoma bağlı servikal lenfadenopati bulunur. Bazeks sendromuna erkeklerde daha sık rastlanır, ortalama görülme yaşı 60'dır (14). Progresif seyidi olan hastalığın üç dönemi vardır. 1.dönemde el-ayak parmakları, kulak heliksleri, burun kemerinde eritem ve psöriatik plaklar gelişir. Ayrıca periungual deri kalınlaşması ve tırnak distrofleri de bulunur. Birinci dönem ortalama 2-4 ay sürer ve lokal tedavilere cevap vermez, 2.dönemde lezyonlar yüze ve palmoplantar alanlara ilerler, ama palmar ve plantar bölgelerin orta kısımları karakteristik olarak tutul-



Şekil 2. Nekrotik migratuar eritem, perineal bölgede erode alanlar

3. dönemde lezyonlar gövde ve ekstremitelere yayılıp jeneralize olurlar. Primer malignite tedavi edilince dermatoz geriler (5).

Sweet Sendromu

Ateş, nötrofilik lökositoz, eritemli veya mor renkli, hassas, özellikle eller, yüz ve boynu tutan papül, plak



Şekil 3. Sweet sendromu, yüzde eritemli plaklar

tarzı cilt lezyonlarından oluşur (Şekil 3). Mukozal lezyonlar ve artrit de eşlik edebilir (11),

Sweet sendromunun %10-15'ine malignite eşlik eder, daha çok AML görülmesine rağmen diğer lösemilerin yanında genitoüriner ve gastrointestinal sistem malignitelerine de rastlanabilir. Lezyonların büllöz ve ülseratif olması, mukoza tutulumu, hastanın erkek olması, paraneoplastik sweet sendromu riskini artırır (11).

Dermatomiyozit

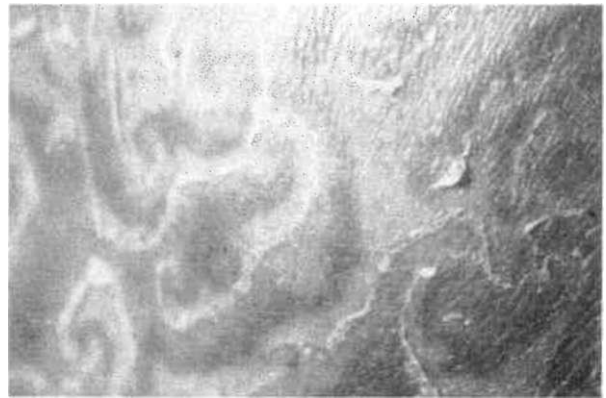
Yoğun inflamatuvar miyopati ve Heliotrop, Gottron belirtileri, periungual telenjektazi ve poikiloderma gibi cilt belirtileri olan otoimmün bir hastalıktır. Sadece erişkin formunda malignite riski yüksektir (11). Dermatomiyozitte %15-40 arası malignite gelişir. Kadınlarda daha sık rastlanır. Malignite tipleri genel popülasyondaki malignite tipleri ile aynı oranlarda görülür, yani en sık meme ve akciğer kanserlerine rastlanır. Sıklıkla dermatomiyozit tanısından 1 yıl önce ya da sonra malignite gelişir (1).

Eritema Gîratum Repens

Nadir görülen bu dermatozun maligniteler ile güçlü bir korelasyonu vardır. Birlikte görüldüğü tümörlerin üçte biri akciğer kanseridir, daha az olarak lenfomalar, meme ve mide kanserlerinde ve diğer kanserlerde görülebilir (11). Vakaların çoğunda dermatoz maligniteden önce belirti verir. Klinikte özellikle gövde ve ekstremitelerde maküler serpingöz eritem bandları, odun deseni şeklinde görüntü verir. Bunların üzerlerinde ince bir skuam izlenir (Şekil 4). Bu band şeklinde eritemler günde 1 cm kadar ilerler ve yer değiştirirler. Kaşıntı da sık görülen bir bulgudur (13).

Mu İtişenrik Retikülohistiositoz

Deriyi ve eklemleri tutar. Kadınlarda sık görülen nadir bir hastalıktır. El dorsallerinde, kulaklarda, burunda, saçlı deride ve mukozalarda eritematöz papül ve nodüller bulunur. Eklemlerden en sık distal interfalangial eklem tutulur ve mutilan bir artrit gelişebilir (11) (Şekil 5). Cilt ve sinovyal biopsilerde histiyositik infiltrasyon gözlenir. Hastaların %25'inde internal malignite bulunur, bu çoğunlukla plevral mezotelyomadır (15).



Şekil 4. Eritema giratum repens, odun deseni veren serpingöz eritem bandları ve üzerlerinde ince skuamalar



Şekil 5. Multisentrik retikülohistiyozis, mutilan artrit ve eritemli papüller

Porfiria Kutanea Tarda

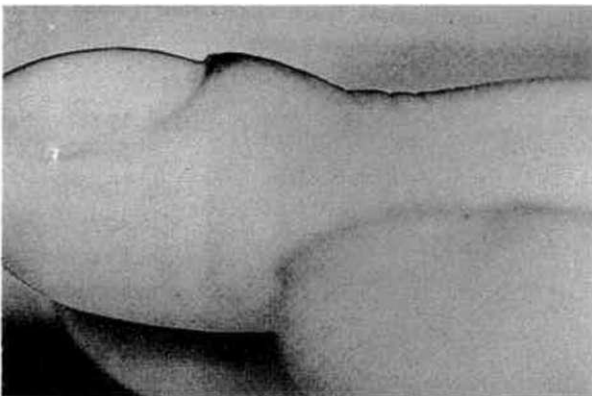
Hipertrikoz ve özellikle güneşe maruz kalan bölgelerde deri fragilitesi artışı ve bül oluşumu ise karakterize bir tablodur. Hepatoselüler kanserden sonra gelişebilmektedir (13).

Amiloidoz

Primer sistemik amiloidozun %30'unda sebep multiple myelomdur. Yaşlı erkeklerde sıktır. Özellikle gözkapakları ve yüzde düz, nonpruritik papül ve plaklar gelişir, damar duvarlarının zayıflamasından dolayı özellikle gözkapaklarında ve periorbital bölgede (post-proktoskopik purpura) purpura sık görülür. Dil büyür, tırnak distrofileri, alopesi ve ksantomlar görülebilir (11).

Hipertrofik Pulmoner Osteoartropati

%90 olguda malignensi ile ilişkilidir ve genellikle akciğer yassı hücreli kanseri ile görülür. Bundan başka mezotelyoma, torasik metastatik kanserlerle birlikte görülür. Çomak parmak, özellikle tübüler uzun kemiklerde periostal yeni kemik oluşumu ve artrit kliniği oluşur (16). Bazı hastalarda deride kalınlaşma, ekstremitelerde



Şekil 6. Çomak parmak

distallerinde büyüme sonucu akromegaliye benzer bir tablo oluşur. Bu tabloya pakidermaperistoz adı verilir, izole çomak parmaklı hastaların %5'inin altında malignite yatar, diğerleri ise idiopatik ya da çeşitli kronik hastalıklarla birliktelik gösterir (5) (Şekil 6).

Nekrobiotik Ksantogranülom

Orbital ve fleksural alanlarda çok sayıda ksantomatöz plaklar oluşur. Plak çapları 10 cm'ye kadar ulaşabilir ve ortaları ülser olur ve atrofik skatriks bırakarak geriler (Şekil 7). Altta yatan malignite genellikle multiple myelomadır, daha az olarak lenfomalarda da görülebilir (5).

Akkiz İktiyozis

Etiyolojisinde malignitelerden en sık Hodgkin lenfoma rol oynar, daha az olarak diğer lenfomalar, lösemiler, meme ve akciğer kanserleri, kaposi sarkomu ile birlikte görülebilir (17).

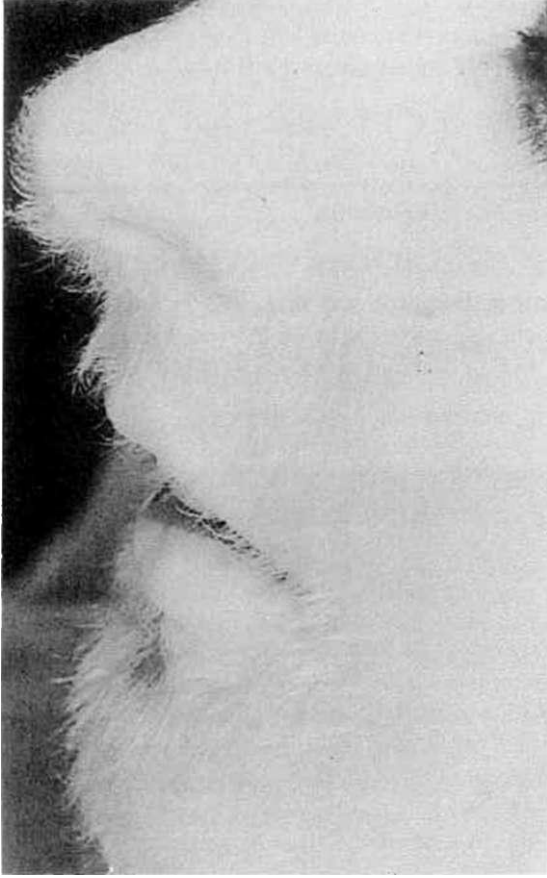
Kliniği iktiyozis vulgarise benzer ama 20 yaş sonrası oluşur, fleksural alanlar, el palmar yüzleri ve ayak tabanları tutulmuştur. Jeneralize veya özellikle gövdede lokalize olabilir, tutulan bölgelerde hafif eritem vardır. Erkeklerde sık görülür ve malignite ile aynı anda belirip paralel bir seyir gösterir. A vitamini metabolizması bozulması patogeneze düşünülür (11).

Akkiz Hipertrikoz Lanuginosa (Malign Down)

Adultlarda non-medüller, pigmente olmayan tüysüz kılların birden bire hızlı şekilde büyümesi ile seyredir. Kılınma yüzden başlar, daha sonra jeneralize hal alabilir (Şekil 8). Kıllar 6-8 haftada 10-15 cm kadar uzayabilir. Hastaların çoğu kadındır, tabloya glossit, pigmentasyon değişiklikleri, akantozis nigrikans eşlik edebilir (1). Özellikle kolon ve akciğer kanseriyle görülür. Ayrıca rektum, mesane, meme kanseriyle de görülebilir, eşlik eden tümörlerin çoğu APUD grubundadır (13). Tanı konulduğunda malignite oldukça ileri safhadadır (11). Patogeneze tümörün anagen senkronizasyonuna sebep olduğu düşünülmektedir (5).



Şekil 7. Multiple miyelomalı hastada düz ksantom



Şekil 8. Akkiz hipertrikozis lanüginosa, yüzde nonmedüller, pigmente olmayan tüysü kıllar

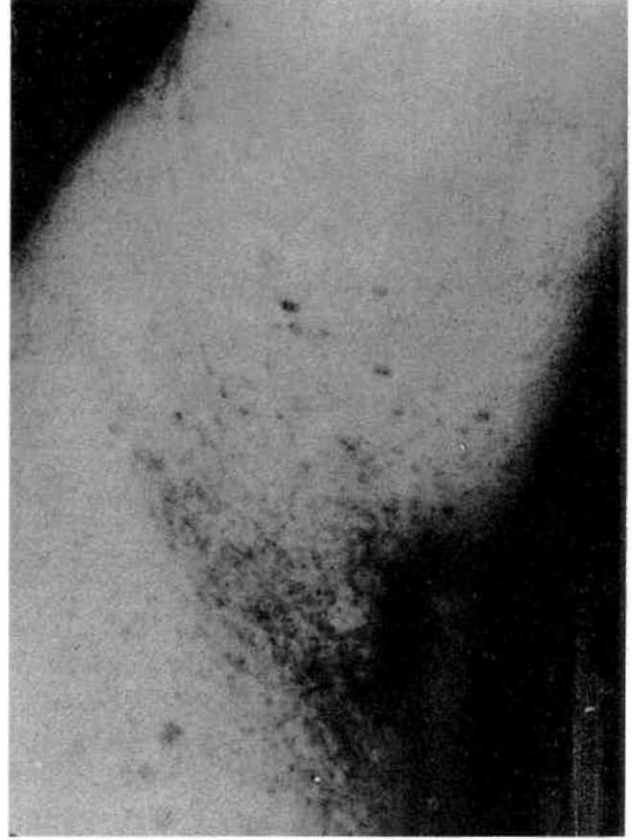
Leser-Trelat Belirtisi

İnternal bir malignite ile ilişkili olarak haftalar, aylar içinde multipl erüptif seboreik keratozların gelişmesidir (Şekil 9). Sıklıkla midenin adenokarsinomlarında görülür, daha az olarak meme, akciğer kanserleri, lenfomalarda da görülebilir. Tümör genelde agresif seydidir ve seboreik keratozlar tümör tanısından bir yıl önce ya da 1 yıl sonraki zaman diliminin içinde belirir. Kaşıntı sık eşlik eden bir bulgudur. Ortalama olarak 60 yaşında gelişir (1).

Patogeneizde tümörden salınan bir EGF'nin rol oynadığı düşünülmektedir, yine EGF sebebiyle geliştiği düşünülen akantozis nigrikans ile birlikteliği sıktır (1).

Malıgn Akantozis Nigrikans

Simetrik olarak aksilla, boyun yan tarafları, perine, meme altları ve umblikusta kalınlaşma, hiperpigmentasyon, küçük papüllömler gelişmesi sonrası kadifemsi görünüm oluşur, genellikle kaşıntı da vardır (11) (Şekil 10).



Şekil 9. Leser-Trelat belirtisi, multiple erüptif seboreik keratozlar



Şekil 10. Perinede malıgn akantozis nigrikans

%90 adenokarsinomlar ve %60 mide adenokarsinomları ile görülür, daha az olarak başta akciğer, meme kanserleri olmak üzere birçok malignite ile birlikte olabilir (18). Tümörler genellikle agresif seydidir. Patogeneizde bir EGF'nin rol oynadığı düşünülür (1).

İdiopatik, herediter, ilaçlara bağlı ve endokrinopatilerin eşlik ettiği benign akantozis nigrikandan ayırmada, malign tipte geç başlangıç yaşı, yaygın ve şiddetli seyir, kaşıntı bulunması, mukozal lezyonlar, diffüz keratoderma olması yardımcı olur (4).



Şekil 11. Metastatik malign melanomada melanozis

Akantozis Palmaris (Tripe Palms)

Hastalardan birinin ellerini işkembeye benzetmesinden dolayı "Tripe palm", "işkembe avuçlar" ismini almıştır. El palmar yüzleri kalınlaşmış, kıvrımlar belirginleşmiştir, el içi kadifemsi ya da bal peteği görünümünde olabilir. Hastaların çoğunda akantozis nigrikans da mevcuttur. Hastalık sıklıkla akciğer kanseri (%25) ve mide kanseri (%25) ile birlikte görülür (16).

Eritrodermi

Eritroderminin yaklaşık %10'unda malignensi saptanır. En sık lenfoma ve lösemilerle ve bunların T hücrelerinde, mikozis fungoides ve sezary sendromunda görülür (11). Akciğer, karaciğer, prostat, pankreas, tiroid kanserleri gibi solid tümörlerde de özellikle geç dönemlerde eritrodermi gelişebilir (13). Özellikle persistan ve rekürren eritrodermilerde hastalar malignensi açısından araştırılmalıdır (11).

Melanozis

1. ACTH salgılayan tümörler sebep olur.
2. Malign melanoma: Metastatik malign melanoma vakaların %2 kadarında oluşur (Şekil 11).
3. Beyin tümörlerinde melasma benzeri hiperpigmentasyon olabilir (13).

Lökoderma

Tiroid kanseri nadiren vitiligo yapabilir. Malign melanomalarda ise lökodermaya rastlanılabilir (13).

Vaskülit

Lökositoklastik vaskülitler çok nadiren malignitelerle birlikte olabilirler. Daha çok lösemi, lenfomalarla birlikte gösterirler. Solid tümörlerden ise özellikle akciğer yassı hücreli kanseriyle birlikte görülebilirler (19).

Trousseau Belirtisi

İnternal malignité sebebi ile yüzeysel gezici tromboflebitler gelişmesidir. Yüzeysel gezici tromboflebitli hastaların %50'sinde iç organ tümörleri vardır. En sık pankreas kanseri daha az olarak mide, kolon, akciğer kanserleri, sarkomlarla görülebilir. Tromboflebitin migratuar olma sebebi jeneralize hiperkoagulabiledir, venin kısa bir segmentini tutar, 2 hafta içinde gerilerken, yeni lezyonlar gelişir. Trousseau belirtisi olan kanserler genellikle inoperabeldir (11).

Purpura

Çeşitli sebeplerle ortaya çıkan purpuraların da altında maligniteler olabilir. İdiopatik trombositopenik purpuraya en sık eşlik eden malignité Hodgkin lenfomadır. Trombotik trombositopenik purpuraya ise ilerlemiş tümörler sebep olabilir. Purpura, akral siyanoz, hemoraji, gangrenlerle seyredabilen dissémine intravasküler koagülasyon da malignitelerle birlikte olabilir. Hemorajik seyir gösteren dissémine intravasküler koagülasyon özellikle akut promyelositik lösemide, trombotik komplikasyonlarla seyreden kronik dissémine intravasküler koagülasyon ise metastatik malignitelerle birlikte görülebilir (13).

Hiperglobülinemiye bağlı purpura ya da kriyoglobülinemiye bağlı akral purpura multiple myeloma ve lenfomalarla görülür.

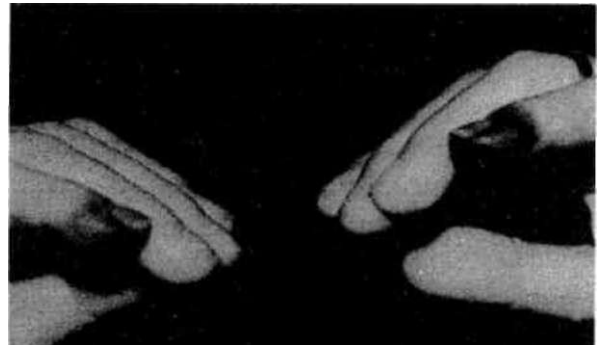
Vaskülitlere bağlı palpable purpuranın altında da malignité yatıyor olabilir.

Purpura lösemilerin en sık görülen cilt bulgusudur (13).

Kutanöz İskemi

Dijital iskemi, Raynaud fenomeni ya da hafif gangren olarak karşımıza çıkabilir. Farklı sebeplerle oluşabilir (13).

1. Kriyoglobülinemi sebebi: Multiple myeloma, lenfoma ile oluşabilir (Şekil 12).
2. Hipervizkozite sebebi: Polistemia rubra vera, lösemi (çok yüksek beyaz küre sayıları oluşunca) ile oluşabilir.



Q

Şekil 12. Kriyoglobülinemi ve akral nekroz

3. Pankreas, mide, barsak, över, böbrek kanserlerinde oluşabilir.

Pruritus

Ciltte ekskoriasyonlarla kendini belli eder. Malignitenin eşlik ettiği kaşıntı genellikle jeneralizedir, kuru ya da normai deride, devamlı ya da paroksimal olabilir. Pruritus en çok lösemi ve lenfomalarla birlikte olur. İlk belirtisi de olabilmesine karşın, genellikle geç bir belirtidir. Kaşıntı şiddeti prognoz ile paralellik gösterir, şiddetli kaşıntı kötü prognoz göstergesidir. Hodgkin lenfomadaki kaşıntı genellikle bacaklardan başlar ve süreklidir. Lösemilerdeki kaşıntı ise daha jeneralize ve daha az şiddetlidir (13).

Polistemia vera rubrada banyodan sonra kaşıntı tipiktir, kaşıntı banyodan bağımsız ve sürekli de olabilir (13).

Fankoni anemisi ve myelomda da şiddetli kaşıntı bulunabilir.

Pruritus, viseral neoplazilerden en sık pankreas ve mide tümörleri ile birlikte olur. Primer tümör tedavisinden sonra kaşıntının tekrarlanması rekürrens habercisidir. Ayrıca renal ve hepatik primer ve sekonder tümörler pruritik maddelerin ciltte birikimine yol açarak kaşıntıya sebep olurlar (13).

Burun deliklerinde şiddetli kaşıntı santral sinir sistemi tümörlerinde görülür, paroksimal yüz kaşıntısı ise beyin sapı gliomlarında görülür (20).

Sex Hormonlarına Bağlı Değişiklikler

Androjen salınan över ve testis tümörleri hirsutizm ve akneye sebep olurken, östrojen salınan tümörler jinekoma masti yaparlar, akciğer tümörleri de jinekoma masti yapabilir (13).

Bazı dermatozlar nadiren malignité ile seyrederek (Tablo 1), bu tip dermatozlarda ısrarcı ve tedaviye dirençli bir tablo varsa ve benign bir etiyolojik faktör bulunamazsa malignité araştırılmalıdır. Bazı dermatozların ise paraneoplastik olup olmadıkları hakkında farklı sonuçlar elde edilen yayınlar vardır, bunlar hakkında henüz kesin bir fikir birliği sağlanamamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Nadiren malignité ile birlikte olan durumlar (11)

Dermatoz	Malignité
Eritema anulare santrifijum	Değişken
Eritema multiforme	Değişken
Skleroderma benzeri değişiklikler	Akciğer kanseri
Ürtiker	Lenfoma, lösemi
Eritema Nodozum	Lenfoma, lösemi
Ksantoma	Multiple Myeloma
Eritema elevatum diutinum	Multiple Myeloma
Skleromiksödema	Multiple Myeloma
Pyoderma Gangrenozum	Lenfoma, lösemi
Dermatitis Herpetiformis	intestinal lenfoma

Tablo 2. Malignitelerle birliktelikleri tartışmalı olan hastalıklar (11)

Pemfigoid
Pemfigus
Bovven hastalığı
Acrokordon
Punktat palmoplantar keratozlar
Derin venöz tromboz
Pitriazis Rodunta

Kutanöz paraneoplastik sendromlar ve belirtiler oldukça geniş bir dermatozlar grubunu kapsar. Bu dermatozların önemi malignité habercisi olabilmelerinden kaynaklanır. Bunlar sayesinde konulabilecek erken kanser tanısı surveyi değiştirebilir, bu yüzden bu dermatozlara tanı konulduktan sonra, kanser olup olmadığı bilinmeyen hastalarda uygun araştırmalar yapılmalı, kanser hikayesi bulunan hastalarda ise rekürrens veya metastaz araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Politi Y, Obhir J, Brenner J. Cutaneous Paraneoplastic Syndromes. *Acta Derm Venereol* 1993; 73:161-70.
2. McLean DI. Cutaneous Paraneoplastic Syndromes. *Arch Dermatol* 1986; 122:765-7.
3. Cohen PR. Cutaneous Paraneoplastic Syndromes and Genodermatoses with Malignant Potential. *Acta Derm Venereol* 1994; 74:229-30.
4. Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R, Gumpert SL, Popkin GL, et al (eds). *Cancer of the skin*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1976:1308-9.
5. Tuzun Y. Paraneoplastik Hastalıklar. In: Tuzun Y, Kotogyan A, Saylan T, eds. *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tip Kitabevleri, 1994:709-16.
6. Ellis DL. Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser Trelat and multiple acrochordons. *N Eng J Med* 1987; 317:1582-7.
7. Abeloff MD. Paraneoplastic Syndromes: a window on the biology of cancer. *N Eng J Med* 1987; 317:1598-600.
8. Ihde DC. Paraneoplastic Syndromes. *Hospital Practice* 1987; 105-24.
9. Dohlsten M, Hendlund G, Akerblum E. Monoclonal antibody-targeted superantigens. A different class of anti-tumor agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:9287-91.
10. Del Gaudio A. Ectopic ACTH syndrome. *Int Surg* 1988; 73:44-9.
11. Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy. II. Paraneoplastic dermatoses and environmental carcinogens. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:147-64.
12. Gastrointestinal Tract. In: Schneider AS, Szanto AP. *Pathology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993:209-31.

13. Mclean DI, Haynes HA. Cutaneous Manifestations of Internal Malignant Disease. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*. Mc Graw Hill , 1993:2229-49.
14. Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL. Bazex Syndrome (Acrokeratosis Paraneoplastica). *Medicine* 1991; 70:269-80.
15. Coupe MO, Whittaker SJ, Thatcher N. Multicentric reticulo-histiocytosis. *Br J Dermatol* 1987; 116:245-7.
16. Cohen PR. Cutaneous Paraneoplastic Syndromes: Am Fam Physician, 1994; 74:229-30.
17. Flint GL, Flam M, Soter NA. Acquired ichthyosis: A sign of nonproliferative malignant disorders. *Arch Dermatol* 1975; 111:1446-7.
18. Rigel DS, Jacobs MI. Malignant acanthosis nigricans: A review 1980. *J Dermatol Surg Oncol* 1980; 6:923.
19. Guerro JS, Urena SG, Vidaller A, Reyes E, Iglesias A, Segoviya DA. Vasculitis as a paraneoplastic syndrom. Report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1990; 17:1458-62.
20. Andreev VC, Petkov I. Skin manifestations associated with tumours of the brain. *Br J Dermatol* 1975; 92:675-8.