

# Paraneoplastik özellik gösteren metabolik hastalıklar

## Metabolic diseases with paraneoplastic features

İkbal Esen Aydıngöz, Ayşe Deniz Akkaya\*

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*V.K.V. Amerikan Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

### Özet

Deri bulguları ile seyreden metabolik hastalıklar nadir olarak izlense de, bir sistemik hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmeleri veya diğer hastalıklara eşlik edebilmeleri nedeniyle önem taşır. Bu grup içerisinde yer alan skleromiksödem, diffüz normolipemik yassı ksantom, nekrobiyotik ksantogranülom, amiloidozlar ve porfiria kutanea tarda, miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklar yanında solid organ maligniteleri ile birliktelik gösterebilir. Bu paraneoplastik ilişki deri hastalığının tanısı ile aynı zamanda saptanabileceği gibi, tanıdan uzun yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Dolayısıyla deri hastalığının tanınması, eşlik edebilecek malin hastalıklara yönelik taramalar yapılması ve bu hastaların uzun süreli takibi mortalite ve morbiditeyi azaltabilir. Ayrıca, çoğu zaman sadece eşlik eden neoplazinin tedavisi bile deri hastalığının iyileşmesini sağlayabilir. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 2: 82-9)

**Anahtar Kelime:** Skleromiksödem, ksantomatozis, nekrobiyotik ksantogranülom, primer amiloidoz, porfiria kutanea tarda, metabolik hastalıklar, paraneoplastik sendromlar

### Summary

Although metabolic diseases manifesting with cutaneous findings are rarely seen in daily practice, they emerge clinical significance as they can be the first manifestation of the systemic disease or can be seen in conjunction with other disorders. Among these diseases, scleromyxedema, diffuse normolipemic plane xanthoma, necrobiotic xanthogranuloma, amyloidosis and porphyria cutanea tarda can accompany myeloproliferative and lymphoproliferative diseases, as well as the malignancies of the solid organs. This paraneoplastic relationship can be diagnosed simultaneously at the time of the diagnosis of the cutaneous disease, or the cutaneous disease can precede the malignancy by several years. The recognition of these cutaneous diseases, appropriate screenings for the associated malignancies and the long term follow up of the patients can help to reduce the morbidity and mortality. Furthermore the treatment of the cutaneous disease can solely be possible with the management of the associated neoplasm. (Türkderm 2013; 47: Suppl 2: 82-9)

**Key Words:** Scleromyxedema, xanthomatosis, necrobiotic xanthogranuloma, primary amyloidosis, porphyria cutanea tarda, metabolic diseases, paraneoplastic syndromes

### Giriş

İnsan organizmasında yer alan tüm sistemler birbiri ile etkileşim içindedir. Zaten, iç organlarda meydana gelen bozuklukların deride çeşitli değişikliklere neden olduğu da bilinmektedir. Paraneoplastik dermatozlar ise malin hastalıkların tanısında çözümleyici rol oynayabilen anahtar tablolardır. Bu tabloların iyi bilinmesi ve farkındalığının artırılması karmaşık süreçlerin aydınlatılmasında önemlidir.

Paraneoplastik özellikler taşıyan metabolik hastalıklar da bulunmaktadır. Bu yazıda sırasıyla skleromiksödem, diffüz normolipemik plan ksantom (DNPK), nekrobiyotik ksantogranülom (NKG), amiloidoz ve porfiria kutanea tarda (PKT) gibi deriyi de ilgilendiren metabolik hastalıkların kısa tanımları verildikten sonra klinik bulgular, patogenez, paraneoplastik özellikler, tanı koydurucu klinik ve laboratuvar bulgular ve son olarak tedavi ile ilgili bilgilere yer verilmektedir.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. İkbal Esen Aydıngöz, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 216 571 41 88 E-posta: aydingozi@yahoo.com

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.

## Sklerömiksödem

Müsinözler, bilinen başka herhangi bir hastalığa bağlı olmaksızın fibroblastlar tarafından aşırı miktarda müsin sentezlenmesi ve dermiste depolanmasıyla karakterize, nedeni bilinmeyen bir grup hastalığı tanımlamaktadır. Sklerömiksödem (SMÖ) veya papüler müsinöz, papüler veya sklerodermoid lezyonlar ile seyreden, sistemik tutulum riski taşıyan, kronik progresif bir hastalıktır. Ayrıca, hemen hemen tüm olgularda eşlik eden monoklonal gammopati bulunur. Sklerömiksödem yaygın, lokalize ve atipik formlar olmak üzere sınıflanmaktadır<sup>1,2</sup> (Tablo 1). Lokalize formlarda sistemik hastalık yoktur ve monoklonal antikor da saptanmaz. İlk iki grupta değerlendirilemeyecek olgular ise atipik olarak adlandırılır.

Sklerömiksödemde klinik bulgular erişkin yaşta, çoğunlukla yüz, boyun, kol ve bacakların ekstansör yüzlerinde, çok sayıda, 2-4 mm çaplı, kubbemsi veya yassı, mumsu papüller ile kendisini gösterir (Resim 1). Bazı hastalarda papüllerin birleşmesi ile çizgisel bir dizilim veya plaklar ortaya çıkar (Resim 2). Nadiren, ürtikeryel, nodüler hatta annüler lezyonlar görülebilir. Mukoza ve saçlı deri tutulumu yoktur<sup>2</sup>. Hastalığın ilerlemesiyle deride skleroderma benzeri kalınlaşma, tahta gibi sertleşme ve hiperpigmentasyon oluşur. El eklemlerinde ortası çökük etrafı kabarık lezyonlar oluşur ve hareket kısıtlılığı gelişebilir. Alında ve yüzde müsin depolanması sonucu 'aslan yüzü' oluşabilir<sup>3</sup>.

Olguların %80'inde IgG- $\gamma$  tipi gammopati bulunur. Ancak gammopati ilk değerlendirmede saptanamayabilir. Gammopati varlığına rağmen kemik iliği normal olabilir, hastaların sadece %10'unda multipl myelom gelişmektedir<sup>2</sup>. Ayrıca, paraprotein düzeyleri hastalığın şiddetiyle orantılı değildir<sup>2</sup>. Sklerömiksödem nadiren iç organ maligniteleri ile birlikte de bulunabilir. Şimdiye kadar bildirilen az sayıda olguda özefagus, mide, karaciğer, over, pankreas, mesane kansinimleri tespit edilmiştir<sup>4</sup>. Ayrıca myeloid lösemi ve Hodgkin lenfoma da bulunabilir<sup>5</sup>. Sklerömiksödem, paraneoplastik özelliklerin yanında, sistemik tutulum gösterebilmesi nedeniyle de önem taşır. Başta akciğer ve gastrointestinal sistem olmak üzere, kardiyovasküler, romatolojik ve santral sinir sistemi bulguları ile seyredebilir. İç organ tutulumu ciddi mortalite ve morbidite nedenidir<sup>3,6</sup>.

Sklerömiksödem tanısı, tipik klinik tabloya ek olarak, serumda monoklonal gammopatinin saptanması ve histopatolojik incelemede müsin depolanması, fibroblast proliferasyonu ve fibrozisin gösterilmesi ile konur. Ayırıcı tanı için tiroid fonksiyon testlerinin normal olması



Resim 1. Ön kolda pembe plak; sklerömiksödem

gerekir. Deri lezyonlarının histopatolojik incelemesinde papiller ve orta retiküler dermiste yaygın müsin depolanması, fibroblastlarda artma ve inflamatuvar hücreler görülür. Depolanan müsin miktarı lezyonun tipine ve yaşına göre farklılıklar gösterir<sup>7</sup>. Son yıllarda klasik histopatolojik tabloya ek olarak granülomatoz inflamasyon gösteren bir olgu da tanımlanmıştır<sup>8</sup>. Müsin depolanması saptanan hastalarda tiplendirme ve sistemik tutulumu araştırmak için başta protein elektroforezi olmak üzere tam idrar tetkiki, böbrek fonksiyon testleri, kas enzim düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, fundoskopi, ekokardiyografi, ösofagus fonksiyon testleri ve polisomnografi istenir.

Tedavide şimdiye kadar bilinen hemen hemen tüm immünsüpresif ve immünmodülatuar ilaçların kullanılmasına rağmen tatminkar sonuç alınması ihtimali zayıftır. Tedavinin takibinde deri kalınlığının USG ile ölçümünden faydalanılmaktadır. Melfalan, klinik iyileşme sağlasa da, hastaların %30'unda hematolojik maliniteler ve septik komplikasyonlara bağlı ölümden sorumlu tutulmaktadır<sup>2</sup>. Yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu ise tedavi edici olmamakla beraber uzun süreli remisyon sağlayabilmektedir<sup>2</sup>. Bu tedavi modeli kök hücre tedavisine engel olacak sitostatik bir tedavi verilmeden önce planlanmalıdır<sup>9</sup>. Remisyon süresini uzatabilmek için farklı kemoterapi



Resim 2. El sırtında deri renginde küme oluşturan papüller; sklerömiksödem

Tablo 1. Sklerömiksödem sınıflama<sup>2</sup>

1. Generalize papüler ve sklerodermoid form (Sklerömiksödem / Papüler müsinöz)	
2. Lokalize form	
a.	Lokalize liken miksödematöz
b.	Akral persistan papüler müsinöz
c.	İnfantil papüler müsinöz
d.	Nodüler tip
3. Atipik form	
a.	Monoklonal gamopati olmaksızın sklerömiksödem
b.	Monoklonal gamopati ve/veya sistemik tutulum yapan lokalize miksödem
c.	Farklı alt tiplere ait özellikler gösteren lokalize form
d.	Tanımlanmamış olgular

protokolleri önerilmektedir<sup>10</sup>. Son yıllarda düşük/yüksek doz intravenöz immünglobulin ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir<sup>11,12</sup>. IVIG tedavisinin hem deri hem de başta nörolojik sistem olmak üzere sistemik bulguları azalttığı bildirilmektedir<sup>13</sup>.

### Diffüz Normolipemik Yassı Ksantom

Ksantomlar, lipid metabolizmasındaki bozukluklar sonucunda, kolesterolden zengin köpüksü hücrelerin deri ve tendonlarda birikimi ile ortaya çıkan bir grup hastalıktır<sup>14</sup>. Bazı ksantom tiplerinde eşlik eden monoklonal gammopati bulunur (Tablo 2). Yassı ksantomlar hiperlipemik veya normolipemik olmak üzere 2 grupta sınıflanmaktadır<sup>15</sup>. Diffüz normolipemik yassı ksantom (DNYK),

vücutta geniş alanlara yayılım gösterebilen sarımsı renk değişikliği ile karakterize ve sıklıkla sistemik hastalıklara eşlik eden bir formdur<sup>16</sup>. Bu hastalıkta ailevi geçiş bulunmaz ve serum lipid düzeyleri normaldir. Klinik olarak simetrik, koyu-sarımsı veya turuncu renkli yassı yamalar veya deriden hafifçe kabarık ksantomatöz plaklar izlenir. Bu lezyonlar başta periorbital bölge olmak üzere yüz, boyun, gövde ve fleksural alanlarda yerleşme eğilimindedir. İlerlemiş olgularda sınırları net olarak seçilemeyen geniş kaplayıcı tarzda yama ve plaklar oluşur<sup>16,17</sup> (Resim 3). Hastalık tablosunun, DNYK'nın seyri sırasında sıklıkla tespit edilen monoklonal antikorlar ile lipoproteinlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir<sup>16</sup>. Buna göre paraprotein-lipoprotein komplekslerinin makrofajlar tarafından fagositozuyla dermal perivasküler alanlarda köpüksü histiyositler birikir<sup>16-18</sup>. Sözkonusu

Tablo 2. Monoklonal gammopatilere eşlik eden ksantom tipleri					
Ksantom	Klinik özellikler	Histopatolojik özellikler	Monoklonal Ig Tipi (Sıklığa göre)	Diğer laboratuvar bulguları	Eşlik ettiği malignite (Sıklığa göre)
Hiperlipemik ksantomlar (tüberöz, tendinöz, palmar, erüptif)	Polimorfik sarımsı makül ve plaklar; en sık akral bölgelerde	Dermal köpüksü hücre infiltrasyonu, nadiren dev hücreler (Touton tipi)	IgA, IgM	Dislipidemi, kriyoglobulinemi	MM* (%84) ve ÖBMG** (%11)
Diffüz Normolipemik Yassı Ksantom	Diffüz ve yassı sarımsı makül, papül ve plaklar; en sık periorbital bölge ve gövdede	Dermal köpüksü hücre ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, nadiren dev hücreler (Touton tipi)	IgG	Hipokomplementemi (C4, C1 inhibitör), kriyoglobulinemi	MM (%48) ve ÖBMG (%41)
Nekrobiyotik Ksantogranulom	Mor veya sarımsı turuncu renkli sert papül, nodül ve plaklar, yüzeyleri telenjektazik veya ülsere; en sık periorbital bölge ve gövdede	Dermal köpüksü hücre infiltrasyonu, nekrobiyozis, dev hücreler (Touton tipi), kolesterol yarıkları	IgG	Hipokomplementemi (C4, C1 inhibitör), kriyoglobulinemi, periferik lökopeni	ÖBMG (%59) ve MM (%17)

\*MM: Multipl miyelom

\*\*ÖBMG: Önemi belirsiz monoklonal gammopati



**Resim 3.** Gövde arka yüzde yaygın pembe yama lezyon; diffüz normolipemik yassı ksantom



**Resim 4.** Kulakta veziküler lezyonlar; porfiriya kütanea tarda

komplekslerin nadir de olsa damar duvarlarında çökmesi sonucunda ise peteşi ve purpuralar izlenebilir<sup>17</sup>. Ayrıca olguların %13'ünde deri dışı tutulum bildirilmiştir<sup>14</sup>.

Diffuz normolipemik yassı ksantom, idiopatik olabileceği gibi başta multipl miyelom (MM) ve diğer monoklonal gammopatiler olmak üzere çeşitli hematolojik hastalıklar veya lösemi ve lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklar ile lipoprotein metabolizma bozukluklarına eşlik edebilir<sup>15-17,19</sup>. Nadir olarak mikozis fungoides gibi kutanöz T hücreli lenfomalar veya adenokarsinomlarla birlikte de görülebilir<sup>15,19</sup>. Sözkonusu malign hastalıklar DNYK'la eş zamanlı olarak bulgu verebileceği gibi, bu tanıdan uzun yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Bu nedenle hastaların hem tanı sırasında detaylı olarak araştırılması, hem de sonrasında uzun süreli ve düzenli olarak klinik ve laboratuvar bulguları ile takipleri önemlidir<sup>16</sup>. Tabloda yer alan önemi belirsiz monoklonal gammopati (ÖBMG), serum monoklonal protein düzeyi <30 g/L ve organ tutulumu yokken kullanılan bir terimdir. Bu tablodan multipl miyelom veya ilintili hastalıklar gelişebilir, yıllık risk %1'dir.

Tanı klinik ve histopatolojik bulgularla konur. Papiller ve orta dermiste diffüz, ancak perivasküler alanlarda yoğunlaşma gösteren histiyositik köpüksü hücreler ile lenfositlerden oluşan infiltrayon izlenir<sup>15,16</sup>. Nadir de olsa bazı olgularda nekrobiyotik ksantogranülomu (NKG) hatırlatan fokal nekrobiyoz ve Touton tipi dev hücreler de görülebilir<sup>14</sup>. Nitekim literatürde DNYK'un NKG'a dönüşebileceği veya aynı spektrumun parçası olabileceği tartışılmaktadır<sup>20</sup>. Eşlik eden hastalıklar açısından idrar ve serumda immünelektroforez yapılır. Monoklonal Ig'ler sıklıkla IgG tipindedir<sup>14</sup>.

Tedavi seçenekleri DNYK'da kısıtlıdır ve altta yatan hastalığın tedavisine yöneliktir<sup>20</sup>. Deride sınırlı tutulum gösteren olgularda eksizyon veya ablatif lazer tedavileri denenebilir<sup>17</sup>. Bir olguda 8 ay süreyle oral probukol tedavisi ile tam iyileşme bildirilmiştir<sup>21</sup>.

## Nekrobiyotik Ksantogranülom

Nekrobiyotik ksantogranülom (NKG), erişkin yaş grubunda, çok nadir görülen, nedeni bilinmeyen, kronik, progresif ve destrüktif seyirli bir multisistem hastalığıdır.

Klinik bulgular çoğunlukla yüz ve gözler çevresinde, daha az olarak gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşen sarı plak ve nodüllerle kendisini gösterir. Genellikle 0,5-2 cm çapında olan plaklar, nadiren çok büyüyerek 25 cm'e kadar ulaşabilir. Lezyonların %40-50'si ülsere olur ve atrofik skar bırakarak iyileşir<sup>22</sup>. Eski lezyonlar, ortası atrofik ve telanjiektatik, kenarları aktif kırmızı, turuncu renkli plaklar şeklinde izlenir. Akral nodüller daha nadir olarak görülür<sup>23</sup>. Klinik tablo çoğunlukla asemptomatiktir, bazen ağrı ve yanma olabilir. Hastaların %50'sinde pitozis, propitozis, göz hareketlerinde kısıtlılık, sklerit, ektropiyon, üveit vb. oftalmolojik komplikasyonlar görülür<sup>24</sup>. Patogenez ile ilgili bilgiler sınırlıdır ancak Zelger ve arkadaşlarının yapmış oldukları histopatolojik çalışmada *Borrelia cinsi* spiroketlerin gösterilmesi, NKG gelişiminde spiroketlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür<sup>25</sup>.

NKG'lu olgularda yapılan araştırmalar sonucunda hastaların %80'inde sıklıkla IgG kappa nadiren de IgA tipinde monoklonal gammopati saptanır<sup>26</sup>. Buna karşın multipl miyelom veya miyelodisplastik sendrom görülme oranı %10 civarındadır<sup>22</sup>. Nadiren, NKG'a eşlik eden kronik lenfositik lösemi, Hodgkin veya Non-Hodgkin lenfoma ve Waldenström makroglobulinemisi<sup>27</sup> de bildirilmiştir<sup>28,29</sup>. Malinitelerin deri lezyonlarından önce veya sonraki 10 yıllık zaman aralığında

çıkabileceği gözlenmiştir<sup>26</sup>. Bu uzun zamana yayılan risk nedeniyle hastalar ömür boyu takip edilmelidir. Bir diğer önemli konu da NKG'un deri dışında larinks, farinks, akciğer, kalp, böbrek, over ve barsaklar gibi çeşitli organlara yerleşebilmesidir<sup>22</sup>. Sistemik tutulum açısından MR, ekokardiografi ve akciğer filmi istenmelidir<sup>24</sup>.

Tanı için histopatolojik inceleme ve paraproteinemi araştırılan testler gereklidir. Biopsi örneklerinde kollajen dejenerasyonu gösteren geniş alanlar ile bu alanları çevreleyen lenfositik granülomlar ve içinde çok sayıda dev hücre görülür. Bu granümatöz inflamasyon NKG için karakteristiktir. Nekrobiyoz içinde kolesterol yarıkları ve ekstrasellüler lipid depolanması vardır. Bu süreç dermisten başlayarak yağ dokusuna yayılım gösterir ve yağ lobüllerini ortadan kaldırır. Ayrıca, lenfoid folliküller de izlenebilir<sup>30</sup>. Tarama testi olarak idrar ve serumda protein elektroforezi yapılır ancak ileri değerlendirme için immünelektroforez gereklidir<sup>24</sup>.

Tedavide kullanılan intralezyoner kortikosteroid enjeksiyonları, talidomid<sup>31</sup>, plazmaferez, metotreksat, azatioprin, melfalan, klorambusil, siklofosamid, nitrojen mustard, prednisolon ve interferon alfa-2b ile ancak sınırlı bir cevap alınabilir<sup>29</sup>. Bu tedavilerin multipl myelom gelişimini engellemediği bilinmektedir<sup>32</sup>. Radyoterapi, PUVA, IVIG<sup>33</sup>, otolog kök hücre transplantasyonu<sup>34</sup> yapılan olgular vardır. Cerrahi eksizyon, nüks oranlarının yüksek olması (%42) ve yeni lezyonların eskisinden daha büyük olarak çıkması nedenleriyle önerilmemektedir<sup>26</sup>. Bir olguda periorbital lezyonların tedavisinde CO<sub>2</sub> lazer ile iyi sonuç bildirilmiştir<sup>35</sup>.

## Amiloidoz

Amiloidozlar, anormal yapıda fibriler proteinlerin, çeşitli doku ve organlarda depolanarak o organın fonksiyonlarını bozmasıyla ortaya çıkan bir grup hastalıktır<sup>36-38</sup>. Amiloid fibrilleri farklı protein prekürsörlerinden köken alır ve proteolizise dirençlidir<sup>39</sup>. Birikim inflamasyon, malignite ve mutasyonlar sonucunda meydana gelir. Amiloidoz, madde depolanması birden fazla organda ise sistemik, sadece deride ise lokalize olarak adlandırılır. Ayrıca altta yatan nedene göre primer veya sekonder olarak da sınıflandırılır<sup>37,38</sup> (Tablo 3).

Klinik bulgular tutulan organlara göre farklılık gösterir. Deride sınırlı, lokalize amiloidozlarda sarımsı-kahverengi makül, papül ve plaklar izlenir; sistemik amiloidozlarda ise damar duvarlarında amiloid birikimi sonucunda damar frajilitesinde artma ve buna bağlı peteşi, purpura, ekimoz ve ülseler görülür<sup>2</sup>. Amiloid, kutanöz formlarda papiller dermise sınırlıyken, sistemik formlarda ek olarak retiküler dermis, deri ekleri ve kan damarlarında da birikim gösterir. Bunun tek istisnası primer lokalize kutanöz nodüler amiloidozdur (PLKNA); bu tabloda sistemik amiloidoza benzer şekilde derin yerleşimli amiloid birikimi görülür<sup>37,40</sup>. Tüm amiloidoz tablolarında pruritus ortak bir semptomdur<sup>37</sup>.

Amiloidozların en sık görülen formu olan primer sistemik amiloidozda (PSA) kalp, gastrointestinal kanal, karaciğer, böbrek tutulumunun yanı sıra, hastaların %20-50'sinde deri bulguları görülür<sup>36,41,42</sup>. Başta periorbital bölgede olmak üzere, yüz ve boyun bölgesinde ortaya çıkan peteşi, purpura ve ekimozlar tipiktir. Ayrıca, göz çevresi, retroauriküler bölge ve fleksuralarda, vulvar ve perianal bölgede mumsu papül, plak, nodül ve nadiren büller ortaya çıkabilir. Yaygın lezyonlar ksantomlarla karıştırılabilir. Periaritiküler alanlarda amiloid depolanmasına bağlı olarak ortaya çıkan "omuz yastığı" bulgusu PSA için patognomoniktir<sup>43</sup>. Dilde



**Tablo 3. Amiloidozlarda deri bulguları ve eşlik eden maligniteler**

Tip	Amiloid alt tipi	Deri bulguları; tipik yerleşim yeri	Eşlik eden malignite
Lokalize Amiloidoz			
Primer likenoid amiloidoz (Liken amiloidoz)	AK (keratin)	Yumuşak veya hiperkeratotik birleşen papüller; bacak	Multipl miyelom (çok nadir)
Primer maküler amiloidoz	AK	Net sınırlı olmayan kaşıntılı pigmente plaklar; interskapular bölge	Multipl endokrin neoplazi sendromu (Men2a)
Primer nodüler amiloidoz	AL (Ig hafif zincir)	Atrofik veya telenjektazik yüzeyle tek veya çok sayıda parlak papüller; bacaklar, gövde	Paraproteinemiler
Sekonder kutanöz amiloidoz	AK	Eşlik ettiği deri hastalıkları (epitelyal tümörler, kollajenozlar, fotokemoterapi sonrası )	Epitelyal tümörler
Hereditör kutanöz amiloidoz	AApoE4	Pruritik papül ve maküller	yok
Sistemik amiloidoz			
Primer sistemik amiloidoz	AL	Peteşi, purpura, hemoraji, parlak papül/nodül/plaklar, bül, skleroderma benzeri infiltrasyon tırnak distrofisi, alopesi, kutis laksa, makroglossi; periorbital bölge, fleksural alanlar	Multipl miyelom,
Sekonder sistemik amiloidoz	AA (serum amioid)	Deri tutulumu nadir, bazen peteşi, purpura, alopesi	Nadir; tiroid karsinomu, Hodgkin Hastalığı
Sekonder sistemik amiloidoz Hemodiyaliz ile ilişkili	Ab2M (b2-mikrogloblin)	Yumuşak plaklar	yok
Hereditör sistemik amiloidoz formları	ATTR, AApoA1, ACys, AA	Atrofik skar, ülser, peteşi, ekimoz, kutis laksa, alopesi..	yok

amiloid birikimine bağlı makroglossi görülür<sup>44</sup>. Daha nadir olarak da liken plan benzeri tırnak distrofisi, alopesi, skleroderma benzeri lezyonlar ve pigmentasyon değişiklikleri izlenir<sup>40,41,44</sup>. Sekonder sistemik amiloidozda deri tutulumu çok nadirdir, ancak bazen purpura, plak ve nodüller görülebilir<sup>37</sup>. Lokalize kutanöz amiloidoz tipleri arasında en nadir görülen form ise PLKNA'dır; sıklıkla bacaklar olmak üzere akrall bölgelerde, bazen de yüz ve gövdede parlak nodüller izlenir<sup>45</sup>.

Primer sistemik amiloidoz, başta multipl miyelom olmak üzere plazma hücre diskrazilerine eşlik etmektedir<sup>37</sup>. Bu tabloda amiloidin kaynağı plazma hücrelerinden salgılanan monoklonal immünglobulinlerin hafif zincirleridir. PSA'lı olguların %20'sinde MM saptanırken, MM olgularının da %15'inde PSA gelişmektedir<sup>44</sup>. Sekonder sistemik amiloidozda patoloji, kronik inflamasyonla ilintili olarak salgılanan akut faz proteinlerinin aşırı birikiminden kaynaklanmaktadır. Bu tabloya nadir olarak Hodgkin lenfoma, MM ve renal karsinom gibi maliniteler eşlik etmektedir<sup>46</sup>. Primer kutanöz amiloidozlardan PLKNA, nadiren paraproteinemilere ikincil olarak ortaya çıkabilir. Burada da immünglobulin hafif zincirlerinin birikimi gösterilmiştir<sup>37</sup>. Ayrıca çok nadir olarak mikozis fungoidese ve multipl miyeloma ikincil olarak gelişen lokalize kutanöz amiloidoz olguları da bildirilmiştir<sup>37,47</sup>. Sistemik amiloidoz tanısı konan hastaların eşlik edebilecek maliniteler ve diğer sistemik hastalıklar açısından detaylı olarak araştırılması ve uzun süreli takibi planlanmalıdır<sup>45</sup>.

Amiloidoz tanısı histopatolojik incelemeyle konur; amiloid kristal viyole ile metakromazik boyanır ve Kongo kırmızısı ile polarize ışıkta elma yeşili kırınım gösterir<sup>40</sup>. Primer sistemik amiloidozdan şüphelenildiğinde amiloid birikimi, tutulan organ dışında abdominal subkutan yağlı doku veya rektal submukozadan alınan biyopsilerle de araştırılabilir<sup>37,40</sup>.

Ayrıca serum ve idrar immünelektroforezi ile monoklonal protein incelemesi yapılmalıdır<sup>36,38</sup>.

Tedavide amaç, özellikle sistemik formlar için, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve olası organ disfonksiyonlarını engelleyerek sağ kalımı uzatmaktır. Tedavinin başarısı eşlik eden plazma hücre diskrazilerinin tedavi edilebilmesine bağlıdır<sup>39</sup>. Şimdiye kadar en çok uygulanan tedavi araçları melfalan ve prednizolon kombinasyonudur. Ancak, günümüzde otolog kök hücre transplantasyonu, lenalomid ve bortezomib gibi tedavi seçenekleri de bulunmaktadır<sup>39</sup>.

## Porfiria Kutanea Tarda

Porfiriler, hem biyosentezinde rol alan enzimlerin eksikliği sonucunda porfirin ve metabolitlerinin dokularda birikimine bağlı olarak, nöroviseral ve/veya kutanöz bulgular ile seyreden, çoğunlukla hereditör geçiş gösteren bir grup metabolik hastalığı tanımlanmaktadır<sup>48</sup> (Tablo 4). Porfiria kutanea tarda (PKT), bu grup içerisinde en sık görülen hastalıktır; üroporfirinojen dekarboksilaz enzim (URO-D) eksikliğine bağlı gelişir ve olguların %75-80'inde edinsel olarak ortaya çıkar<sup>48-50</sup>. Porfiria kutanea tarda'nın en tipik bulgusu, güneş temasından bir kaç gün sonra minör bir travma ile el sırtı, yüz ve boyun gibi güneşe açık alanlarda ortaya çıkan vezikülobüllöz lezyonlardır (Resim 4, 5, 6). Deri frajilitesinde artış olarak da tarif edilen bu durum, deride biriken fotoreaktif porfirin metabolitlerinin 400 nm dalga boyundaki ışık ile aktivasyonu ve oluşan reaktif oksijen türevlerinin deriyi hasarlaması sonucunda gelişir. Hızla krutlanan bu lezyonları daha sonra hiperpigmentasyon, milia ve atrofik skar oluşumu izler. Yüz, kulaklar ve kollarda hipertrikoz sık olarak izlenir<sup>48,51</sup>. Ayrıca skleroderma benzeri plaklar ve skatrisyel alopesi de görülebilir<sup>52</sup>.

**Tablo 4. Porfiri sınıflaması**

Porfiri tipi	Eksik enzim	Kalıtım şekli	Önemli özellikler
Non-akut Porfiriler			
Porfira Kutanea Tarda	Üroporfirinojen dekarboksilaz	OD*/ edinsel	En sık görülen porfiri tipi; edinsel formu bulunan tek tip; hepatik siderozis ve siroz gelişimi sık
Eritropoietik Protoporfiri	Ferroşelataz	OD (nadiren OR**)	%5 ciddi hepatik hastalık
Konjenital Eritropoietik Porfiri	Üroporfirinojen III sentaz;	OR	Çok şiddetli klinik; infantil dönemde başlangıç; bebek bezlerinde kırmızı-mor renk; mutilasyona neden olabilir; akut fotosensitivite; hemolitik anemi; kemik ve dişte porfirin birikimi
Hepatoeritropoietik Porfiri	Üroporfirinojen dekarboksilaz	OR	PKT'nin homozigot varyantı; ciddi fotosensitivite
Akut Porfiriler			
Akut İntermittan Porfiri	Porfobilinojen deaminaz	OD	En sık görülen akut porfiri formu; deri bulgusu yok
Porfira Variegata	Protoporfirinojen oksidaz	OD	PKT benzeri deri bulguları
Hereditör Koproporfiri	Koproporfirinojen oksidaz	OD	Nadir; PKT benzeri deri bulguları
ALA-D eksikliği	ALA dehidrataz	OR	Çok nadir

\*:Otozomal Dominant, \*\*: Otozomal Resesif



**Resim 5.** Parmaklarda hemorajik vezikül ve milia; porfira kütanea tarda



**Resim 6.** Parmaklarda erozyon, skar ve milia; porfira kütanea tarda

Hereditör PKT'de, URO-D mutasyonu, enzim aktivitesinde %50 oranında bir azalmaya neden olur. Hepatik URO-D aktivitesi %2'in altına indiğinde, hereditör ya da edinsel olsun, PKT'nin klinik bulguları belirgin hale gelir<sup>54</sup>. Enzim aktivitesinin azalması, çeşitli enfeksiyonlar ve toksik maddelerle temas sonrasında ortaya çıkar. Alkol, östrojen, heksaklorobenzen gibi kimyasal maddelere maruziyet, hemokromatozis, hemodiyaliz, hepatit C ve insan immünyetmezlik virüsüne bağlı enfeksiyonların PKT gelişimini tetiklediği bilinmektedir<sup>49</sup>. Hereditör ve edinsel PKT'nin maligniteler ile ilişkisi bulunmaktadır<sup>53</sup>. PKT seyri sırasında hepatoselüler karsinom (HSK) riski artmıştır. Ancak PKT, HSK'nin paraneoplastik bir bulgusu olarak da ortaya çıkabilir. Ayrıca PKT, kolanjiokarsinoma ve HSK gibi primer veya metastatik karaciğer karsinomları dışında, nadir olarak lenfoproliferatif ve miyeloproliferatif hastalıklara ikincil olarak da ortaya çıkabilir<sup>53,55-57</sup>. Paraneoplastik PKT patogeneğinde, maligniteye bağlı gelişen hepatik hasar sonucu URO-D işlevinin bozulması veya tümör tarafından porfirin salgılanması olası mekanizmalar olarak öne sürülmüştür<sup>53</sup>. Sadece hipertrikoz ile bulgu veren ve hipertrikozis lanugoza ile ayrırcı tanıya giren bir paraneoplastik PKT olgusu da bildirilmiştir<sup>56</sup>.

PKT tanısı klinik özelliklere ek olarak biyokimyasal bulgularla konur. İdrar kırmızı-kahverengi görünümündedir ve Wood ışığı ile pembe flöresans verir<sup>50</sup>. Yirmi dört saatlik idrarda saptanan üroporfirin seviyelerinin, koproporfirinden belirgin olarak yüksek bulunması tanı koydurucudur<sup>51</sup>. Fekal izokoproporfirinin artmış olması da URO-D eksikliği için spesifiktir<sup>54</sup>. Deri biyopsisi yara iyileşmesinde yaşanabilecek sorunlar nedeniyle her hastada önerilmez. Histopatolojik incelemede tüm porfirilerde benzer bulgular vardır; subepidermal bül ve minimal inflamasyona ek olarak vezikül tavanında eozinofilik bazal membran tabakalarından oluşan tırtıl cisimcikler görülür. Papiller dermiste perivasküler PAS (+) glikoprotein depolanmasına bağlı kalınlaşma izlenir. Dermal elastoz belirgindir<sup>48,52,58</sup>. Direk immünfloresan incelemede bazal membran boyunca ve perivasküler IgG ve C3 pozitifliği saptanır<sup>52</sup>.

PKT tanısı alan hastaların alkol, östrojen ve demir desteği gibi tetikleyici faktörlerden kaçınması önemlidir<sup>1</sup>. Bu hastalar güneşten korunma konusunda eğitilmelidir. Haftalık 300-500 ml'lik flebotomiler ve haftada 2 kez 100-200 mg klorokin kombinasyonu ile serum porfirin seviyelerinde belirgin azalma sağlanabilir. Tedavinin etkinliği, üriner üroporfirin düzeyleri ile izlenebilir<sup>48,52</sup>. Eşlik eden maligniteye yönelik tedavi ile de PKT bulgularında gerileme sağlanmaktadır<sup>53</sup>. Ayrıca, PKT tedavisinde kullanılan klorokinin HSK gelişimini önlediği kabul edilmektedir.

Sonuç olarak derinin metabolik hastalıkları sistemik bulguları da olan nadir görülen hastalıklardır. Bazılarında çok yüksek oranda olmak üzere malinite birlikteliğinin görülebilmesi tanısal önemlerini arttırmakta ve görülme sıklığı yüksek malinitelerin taranması başta olmak üzere özel bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır.

## Kaynaklar

- Bolton JG, Satter EK: An interstitial granulomatous pattern in localized lichen myxedematosus with associated monoclonal gammopathy. *J Cutan Pathol* 2012;39:395-8.
- Rongioletti F: Lichen myxedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disease. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:100-4.
- James WD, Berger TG, Elston DM: *Andrews' diseases of the skin Clinical dermatology*. 10 th Edition. Canada. Elsevier, 2006;185-6.
- Chan JC, Trendell-Smith NJ, Yeung CK: Scleromyxedema: a cutaneous paraneoplastic syndrome associated with thymic carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30:27-9.
- Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, et al: Scleromyxedema: A multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:66-72.
- Heymann WR: Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:890-1.
- Hashimoto K, Barnhill RL: Deposition disorders. *Textbook of dermatopathology*. Ed. Barnhill RL, Crowson AN, Busam KJ, Granter SR. New York, McGraw Hill, 1998;327-8.
- Stetsenko GY, Vary JC Jr, Olerud JE, Argenyi ZB: Unusual granulomatous variant of scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:346-9.
- Lacy MQ, Hogan WJ, Gertz MA, et al: Successful treatment of scleromyxedema with autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Arch Dermatol* 2005;141:1277-82.
- Illa I, de la Torre C, Rojas-Garcia R, et al: Steady remission of scleromyxedema 3 years after autologous stem cell transplantation: an in vivo and in vitro. *Blood* 2006;108:773-4.
- Bidier M, Zschoche C, Gholam P, Enk AH, Hadaschik EN: Scleromyxoedema: clinical follow-up after successful treatment with high-dose immunoglobulins reveals different long-term outcomes. *Acta Derm Venereol* 2012;92:408-9.
- Körber A, Franckson T, Grabbe S, Dissemond J: Successful therapy of scleromyxoedema Arndt-Gottron with low-dose intravenous immunoglobulin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:553-4.
- Rey JB, Luria RB: Treatment of scleromyxedema and the dermatoneuro syndrome with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1037-41.
- Szalat R, Arnulf B, Karlin L, et al: Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood* 2011;118:3777-84.
- Broeshart JH, Prens EP, Habets WJ, de Bruijckere LM: Normolipemic plane xanthoma associated with adenocarcinoma and severe itch. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:119-22.
- Rosmaninho A, Fernandes I, Guimas A, Amorim I, Selores M: Diffuse plane xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *An Bras Dermatol* 2011;86:550-2.
- Malbrán A, Parra LS, Casas JG, et al: Case report: diffuse plane xanthoma with low C4 and systemic inflammatory symptoms. *Dermatol Online J* 2009;15:5.
- Carlesimo M, Rossi A, La Pietra M, et al: Diffuse plane xanthoma and monoclonal gammopathies. *Eur J Dermatol* 2009;19:640-1.
- Shirdel A, Yazdanpanah MJ, Pезeshkpoor F, Kalantary MR, Soleimani M: Diffuse normolipemic plane xanthomatosis associated with adult T-cell lymphoma/leukaemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1252-3.
- Marcovall J, Moreno A, Bordas X, et al: Diffuse plane xanthoma: clinicopathologic study of 8 cases. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:439-42.
- Miyagawa F, Fukumoto T, Kobayashi N, Asada H: Successful treatment of diffuse normolipemic plane xanthoma with probucol. *Case Rep Dermatol* 2013;5:148-51.
- Wood AJ, Wagner MV, Abbott JJ, Gibson LE: Necrobiotic xanthogranuloma: a review of 17 cases with emphasis on clinical and pathologic correlation. *Arch Dermatol* 2009;145:279-84.
- James WD, Berger TG, Elston DM: *Andrew's diseases of the skin Clinical dermatology*. 10 th Edition. Canada. Elsevier, 2006;707-8.
- Hawryluk EB, Izikson L, English JC 3rd: Non-infectious granulomatous diseases of the skin and their associated systemic diseases: an evidence-based update to important clinical questions. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:171-81.
- Zelger B, Eisendle K, Mensing C, Zelger B: Detection of spirochetal microorganisms by focus-floating microscopy in necrobiotic xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1026-30.
- Ugurlu S, Bartley GB, Gibson LE: Necrobiotic xanthogranuloma: long-term outcome of ocular and systemic involvement. *Am J Ophthalmol* 2000;129:651-7.
- Balagula Y, Straus DJ, Pulitzer MP, Lacouture ME: Necrobiotic xanthogranuloma associated with immunoglobulin m paraproteinemia in a patient with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2011;29:305-7.
- Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V: Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:745-62.
- Oumeish OY, Oumeish I, Tarawneh M, Salman T, Sharaiha A: Necrobiotic xanthogranuloma associated with paraproteinemia and non-Hodgkin's lymphoma developing into chronic lymphocytic leukemia: the first case reported in the literature and review of the literature. *Int J Dermatol* 2006;45:306-310.
- Harvell J, White WL: Nodular and diffuse cutaneous infiltrates. *Textbook of dermatopathology*. Ed. Barnhill RL, Crowson AN, Busam KJ, Granter SR. New York, McGraw Hill, 1998;94.
- Efebera Y, Blanchard E, Allam C, et al: Complete response to thalidomide and dexamethasone in a patient with necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathy: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:298-302.
- Caputo R: Cutaneous nonhistiocytoses X. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6th Edition. New York, McGraw Hill, 2003;1596-97.
- Hallermann C, Tittelbach J, Norgauer J, Ziemer M: Successful treatment of necrobiotic xanthogranuloma with intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol* 2010;146:957-60.
- Goede JS, Misselwitz B, Taverna C, et al: Necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2007;86:303-6.
- Vieira V, Del Pozo J, Martinez W, Veiga-Barreiro JA, Fonseca E: Necrobiotic xanthogranuloma associated with lymphoplasmacytic lymphoma. Palliative treatment with carbon dioxide laser. *Eur J Dermatol* 2005;15:182-5.
- Müller AM, Geibel A, Neumann HP, et al: Primary (AL) amyloidosis in plasma cell disorders. *Oncologist* 2006;11:824-30.
- Schreml S, Szeimies RM, Vogt T, et al: Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement. *Eur J Dermatol* 2010;20:152-60.
- Kumar S, Sengupta RS, Kakkar N, Sharma A, Singh S, Varma S: Skin involvement in primary systemic amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013;5:e2013005.
- Piette WW: Dysproteinemias, plasma cell disorders, and amyloidosis. *Dermatological signs of internal disease*. Ed. Callen JP, Jorizzo JL, Bologna JL, Piette W: 3. Baski. China, Elsevier Inc, 2009;135-148.
- Bayer-Garner IB, Smoller BR: AL amyloidosis is not present as an incidental finding in cutaneous biopsies of patients with multiple myeloma. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:240-2.
- Lee HJ, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC: Systemic amyloidosis associated with multiple myeloma presenting as periorbital purpura. *J Dermatol* 2008;35:371-2.
- Barja J, Piñeyro F, Almagro M, et al: Systemic amyloidosis with an exceptional cutaneous presentation. *Dermatol Online J* 2013;19:11.
- Guerreiro de Moura CG, Pinto de Souza S: Images in clinical medicine. "Shoulder pad" sign. *N Engl J Med* 2004;351:23.
- Oliveira EV, Pozetti AC, Pozetti EM, Antonio JR, Michalany NS: Primary systemic amyloidosis associated with multiple myeloma. *An Bras Dermatol* 2012;87:119-22.

45. Oliveira EV, Pozetti AC, Pozetti EM, Antonio JR, Michalany NS: Localized primary cutaneous nodular amyloidosis in a patient with paraproteinemia. *An Bras Dermatol* 2012;103:161-2.
46. Grundmann JU, Bonnekoh B, Gollnick H: Extensive haemorrhagic-bullous skin manifestation of systemic AA-amyloidosis associated with IgG lambda-myeloma. *Eur J Dermatol* 2000;10:139-42.
47. Izumi K, Arita K, Horie K, Hoshina D, Shimizu H: Localized cutaneous amyloidosis associated with poikilodermatous mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2013; doi: 10.2340/00015555-1657. [Epub]
48. Puy H, Gouya L, Deybach JC: Porphyrrias. *Lancet* 2010;375:924-37.
49. Mosterd K, Henquet C, Frank J: Porphyrria cutanea tarda as rare cutaneous manifestation of hepatic metastases treated with interferon. *Int J Dermatol* 2007;46(Suppl 3):19-21.
50. Bleasel NR, Varigos GA: Porphyrria cutanea tarda. *Australas J Dermatol* 2000;41:197-206.
51. Kauppinen R: Porphyrrias. *Lancet* 2005;365:241-52.
52. Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, Merk HF, Frank J: The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Eur J Dermatol* 2006;16:230-40.
53. Lee SC, Yun SJ, Lee JB, Lee SS, Won YH: A case of porphyria cutanea tarda in association with idiopathic myelofibrosis and CREST syndrome. *Br J Dermatol* 2001;144:182-5.
54. Balwani M, Desnick RJ: The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood* 2012;120:4496-504.
55. Sökmen M, Demirsoy H, Ersoy O, et al: Paraneoplastic porphyria cutanea tarda associated with cholangiocarcinoma: case report. *Turk J Gastroenterol* 2007;18:200-5.
56. Au WY, Tam SC, Ho KM, et al: Hypertrichosis due to porphyria cutanea tarda associated with blastic transformation of myelofibrosis. *Br J Dermatol* 1999;141:932.
57. Keczes K, Barker DJ: Malignant hepatoma associated with acquired hepatic cutaneous porphyria. *Arch Dermatol* 1976;112:78-82.
58. Smoller BR, Kohler S: Subepidermal vesicular dermatitis. *Textbook of dermatopathology*. Ed. Barnhill RL, Crowson AN, Busam KJ, Granter SR. New York, McGraw Hill, 1998;153-4.