

# Selim deri tümörleri ve sistemik malinite ilişkisi

## *Benign skin tumors in association with systemic malignancy*

K. Didem Yazganoğlu, Can Baykal

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

### Özet

Derinin karmaşık histolojik görüntüsü ile ilişkili olarak çok sayıda selim deri tümörü tipi vardır. Bunlardan az bir bölümü sistemik maliniteler ile ilişki gösterebilir. Bu makalede sistemik maliniteler ile ilişkisi iyi bilinen veya tartışmalı olan selim deri tümörlerinden bahsedilecektir. Bahsi geçen tümörler ve ilişkili olduğu durumlar şunlardır: seboreik keratoz/ Leser-Trélat belirtisi, lentigo simpleks/ Peutz Jeghers ve Carney sendromu, yağ bezi tümörleri/Muir-Torre sendromu, fibrofoliküloma- trikodiskoma/ Birt-Hogg-Dubé sendromu, trikoepitelyom-silindrom-spiradenom/ Brooke-Spiegler sendromu, leiomyom/ multipl kutane ve uterin leiomyomatozis sendromu, glomeruloid hemanjyom/ POEMS sendromu, venöz malformasyon/ Maffucci sendromu, mukozal nörom/ multipl endokrin neoplazi tip 2B, juvenil ksantogranülom/ juvenil kronik miyeloid lösemi. Deri tümörleri ve ilişkili olduğu belirtilerin veya sendromların sistemik malinite riskinin bilinmesi, malinitelerin erken tanısı açısından önem taşır. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 2:111-8)

**Anahtar Kelime:** Selim deri tümörü, malinite, paraneoplazi, Leser-Trélat belirtisi, Muir-Torre sendromu, Birt-Hogg-Dubé sendromu, Reed sendromu, multipl mukozal nörom

### Summary

There are various types of benign skin tumors in association with the complex nature of the skin. A minor part of them may be associated with visceral malignancies. This review focuses on the benign skin tumors that are described to have well-known associations with systemic malignancies or those with controversial associations. These tumors and the associated conditions are as follows: seborrheic keratosis/ Leser-Trélat sign, lentigo simplex/Peutz Jeghers and Carney syndrome, sebaceous tumors/ Muir-Torre syndrome, fibrofolliculoma- trichodiskoma/ Birt-Hogg-Dubé syndrome, trichoepithelioma-cylindroma-spiradenoma/ Brooke-Spiegler syndrome, leiomyoma/multiple cutaneous and uterin leiomyomatosis syndrome, glomeruloid hemangioma/ POEMS syndrome, venous malformation/ Maffucci syndrome, mucosal neuroma/ multiple endocrine neoplasia type 2B, juvenile xanthogranuloma/ juvenile chronic myeloid leukemia. It is important to know the skin tumors related with visceral malignancies in part of a syndrome or in association with a sign as this may yield an earlier recognition of these malignancies. (Turkderm 2013; 47: Suppl 2: 111-8)

**Key Words:** Benign skin tumor, malignancy, paraneoplasia, sign of Leser-Trélat, Muir-Torre syndrome, Birt-Hogg-Dubé syndrome, Reed syndrome, multiple mucosal neuroma

### Giriş

İnsanlarda yaşamın değişik dönemlerinde değişen tiplerde olmak üzere çok sayıda selim deri tümörü görülür. Bunlar genel olarak kozmetik bir sorun oluşturabilirler ve morbiditeleri yüksek değildir. Tümörler çoğu zaman sporadik olarak ortaya çıkarlar, nadiren bir sendromun parçası olabilirler. Çok nadir de olsa bazı selim deri tümörleri paraneoplastik özelliği olan bir hastalığın veya sendromun habercisi olabilir. Burada sistemik maliniteler ile

ilişkisi iyi bilinen veya tartışmalı olan, farklı dokulardan köken alan selim deri tümörlerinden bahsedilecek ve olabildiğince hangi durumda sistemik malinite aranması gerektiği ve bu amaçla neler yapılması gerektiği vurgulanmaya çalışılacaktır. Bir in situ karsinom olan Bowen hastalığı ve histiositoz formu olan juvenil ksantogranülom da yazıya dahil edilmiştir.

#### Seboreik keratoz

Derinin en sık görülen selim tümöral lezyonları arasında yer alan seboreik keratoz, epidermal keratinositlerden köken

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. K. Didem Yazganoğlu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-posta: karadidem@yahoo.com

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

alır ve edinsel olarak ortaya çıkar. Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, kronik ultraviyole hasarının oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. En sık gövdenin üst kısmı, yüz ve el sırtında yerleşen, değişik renklerde ve boyutlarda, pürüklü yüzeyli, asemptomatik, tek veya çok sayıda papül, nodül veya plaklar şeklinde görülür.

İleri yaştaki insanların büyük bölümünde az veya çok sayıda irili ufaklı seboreik keratozlar bulunabilir (Resim 1). Bazen bir hastada yüzlerce hatta binlerce lezyon tüm vücuda dağılmış olarak bulunabilir. Genellikle bu tablo uzun yıllar içinde yavaş yavaş oluşur ve sistemik hastalık yönünden özel bir önem taşımaz. Ancak vücudun değişik bölgelerinde ani olarak ortaya çıkan, sayıları bir anda artan veya hızlı büyüme gösteren çok sayıda seboreik keratozların varlığı Leser-Trélat belirtisi olarak tanımlanmış ve bu belirtinin internal malinitelere, özellikle de gastrointestinal adenokanserler (mide, kolon), bazen de meme kanseri, akciğer kanseri, genitouriner ve lenfoproliferatif malinitelere eşlik ettiği bildirilmiştir<sup>1</sup>. Bu tablo bazen pruritus ve akantozis nigrikans ile birlikte de olabilir<sup>1,2</sup>. Bu belirtinin maliniteden önce, sonra ve bazen de malinite ile eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceği belirtilmiştir<sup>2</sup>.

Malinite ile seboreik keratoz ilişkisinde bazı büyüme faktörlerinin rol oynadığı öne sürülmekle birlikte, bu konuda kesin kanıtlar yoktur<sup>1</sup>. Öte yandan bu belirtinin paraneoplastik bir sendroma işaret ettiği halen tartışmalıdır. Birçok hastanın yaşlı, dolayısıyla hem seboreik keratoz hem de malinite gelişimi açısından uygun yaşta olduğunun göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir<sup>1,3</sup>. Bu belirtinin sadece hasta öyküsüne dayalı olup, varlığını ispat edecek objektif bulguların çoğu zaman eksik olduğuna dikkat çekilmiştir. Özellikle yaşlı hastalarda bu yönde anamnezin çok güvenilir olmayacağı da öne sürülmüştür<sup>1,3</sup>. İnternal malinitesi olan hastalarda seboreik keratoz sayısı ve Leser-Trélat belirtisinin varlığını araştıran kontrollü bir çalışmada, kontrol grubu ve kanser hastaları arasında seboreik keratozların sayıca ve yerleşim olarak farklılık göstermediği bulunmuştur. Dolayısıyla, bu belirtinin altta yatan malinite için kutane bir belirteç olabileceği kanıtlanamamıştır<sup>3</sup>. Öte yandan, erüptif seboreik keratozların malinitesi olmayan hastalarda da



**Resim 1.** Diğer açılardan sağlıklı bir erişkinde çok sayıda seboreik keratoz

görülebileceğine dikkat çekilmiştir (psödo-Leser-Trélat belirtisi)<sup>2</sup>. Benzer olarak eritrodermiye yol açan inflamatuvar dermatozlar (psoriasis, pitriasis rubra pilaris), ilaç reaksiyonları, gebelik ve adalimumab kullanımının da erüptif seboreik keratozlara neden olabileceği bildirilmiştir<sup>1,4-6</sup>. Günlük dermatoloji pratiğinde çok sayıda seboreik keratozla karşılaşıldığında ani ortaya çıkma yönünden sorgulama yapılsa da, böyle bir ilişkinin çok net tanımlanmadığı durumlarda iç organ maliniteleri yönünden rutin bir inceleme yapılmamaktadır.

#### **Bowen hastalığı**

İnterapidermal hücre displazisi ile karakterize olan Bowen hastalığı, skuamöz hücreli karsinomun in situ formu olarak kabul edilmektedir. Deri ekleri epitelinden köken alarak epidermise yayıldığı düşünülmektedir. Her zaman olmasa da invazif karakter kazanabilir. Genellikle ileri yaşlarda görülür. Sistemik açıdan önem taşıyıp taşımadığı sorgulanmıştır. Bowen hastalığı ile iç organ maliniteleri arasında ilişki olduğu bildirilmiş olsa da,<sup>7-9</sup> daha sonra yapılan çalışmalarda bu durum kanıtlanamamıştır<sup>10,11</sup>. Dolayısıyla hastalara ileri bir inceleme yapılması gerektiği belirtilmiştir<sup>11</sup>.

#### **Lentigo simpleks**

Lentigo simpleks selim epidermal melanosit proliferasyonu olup idiyopatik veya bazı sendromların bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Etyolojisinde ultraviyole ışınlarının rolü yoktur. Genellikle çocukluk döneminde fark edilir, bazen konjenital de olabilir. Soliter veya multipl, 5 mm'den küçük, deri seviyesinde, keskin sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli, kahverengi veya siyah maküller ile karakterizedir. Bazı hastalarda çok sayıda lezyon olur (lentigo profuza) (Resim 2). Soliter lezyonlar sistemik açıdan bir önem taşımazken lentigo profuzalı hastalar Peutz-Jeghers sendromu, Carney sendromu ve LEOPARD sendromu ile birliktelik gösterebilir. İlk iki hastalık malinite birlikteliği gösterebilmeleri açısından ayrı bir öneme sahiptir.

Peutz-Jeghers sendromu deri, mukoza pigmentasyonu (mukozal lentigolar) ve gastrointestinal polipozis ile karakterize olan, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır<sup>12</sup>. 19p13.3 kromozomundaki bir tümör süpresör genini kodlayan serin-treonin kinaz olan STK11/LKB1 geni mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir<sup>13,14</sup>. Mukokutane pigmentasyon, çapları 1 cm'den küçük, koyu kahverengi veya siyah, düzenli veya düzensiz şekilli maküller şeklinde olup, genellikle ilk bulgudur ve çoğunlukla erken çocukluk döneminde başlar<sup>12</sup>. En sık dudak mukozasında ve



**Resim 2.** Lentigo profuza

çevresinde yerleşir. Bununla beraber burun delikleri, perianal bölge, eller, ayaklar, parmaklarda, nadiren de tırnaklarda (melanonishi striata şeklinde) lentigolar gözlenebilir<sup>13</sup>. Pigmentasyon ergenlik döneminden itibaren solabilir ancak yanak mukozasında kalma eğilimindedir<sup>12,13</sup>. İnce barsak ve kolon başta olmak üzere tüm gastrointestinal sistemde yerleşebilen polipler intussusepsiyon, obstrüksiyon veya infarkta bağlı karın ağrısı, kanama, sekonder anemi ve rektal prolapsus gibi belirtilere yol açabilirler<sup>12,13</sup>. Histolojik olarak hamartom yapısındaki poliplerin malign dönüşüm gösterip göstermediği tartışmalıdır<sup>12</sup>. Bu sendromda başta gastrointestinal kanserler (özofagus, mide, ince bağırsak, kolon, pankreas) olmak üzere, over, uterus, meme (özellikle kadınlarda) ve akciğer kanseri (özellikle erkeklerde) gelişme riski artmıştır<sup>14,15</sup>. Serviks ve testis kanseri de görülebilmekle birlikte bunların gelişimi açısından relatif risk istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır<sup>15</sup>. Seks kord stromal tümörü gibi başka tümörler de nadir de olsa gelişebilmektedir. Seks kord stromal tümörü erken çocuklukta görülebilmeye karşın özellikle diğer kanserlerin gelişme riski yaş ilerledikçe artar, 50 yaşından sonra hızlı artış göstermesi dikkat çekicidir<sup>14</sup>. Bu nedenle hastalar yaşam boyu yakından izlenmelidir.

Peutz-Jeghers sendromlu hastalarda, STK11/LKB1 mutasyonu olan ve olmayanlar arasında, kanser riskinin benzer olduğu, ve mutasyon tipi ve bölgesinin kanser riskini anlamlı olarak etkilemediği için tüm Peutz-Jeghers hastalarının kanser açısından düzenli taramalarla takip edilmesinin tümörlerin erken yakalanması için önemli olduğu belirtilmiştir<sup>14</sup>. Hastalar poliplerin olası komplikasyonları açısından çocukluktan itibaren, erişkin yaşta ise özellikle kanser gelişimi açısından izlenmelidir. İdeal tarama için gereken izlem sıklığı ve şekli net değildir<sup>12</sup>. Kanser gelişimini takip açısından çoğunlukla endoskopi (üst ve alt) ve meme muayenesi önerilmekle birlikte, pankreas kanseri için (transabdominal ve endoskopik ultrason, abdominal BT, CA 19-9 ile tarama) ve jinekolojik kanserler için (ultrason, servikal sitoloji, CA125 ile tarama) tarama da önerilebilmektedir<sup>14</sup>. 2010 yılında yayınlanan bir derlemede Peutz-Jeghersli hastaların takibi ve tarama açısından konsensusa dayalı olarak hazırlanan detaylı bir kılavuz açıklanmıştır ve endoskopik incelemelere 8 yaşından, radyolojik incelemelere de 25 yaşından itibaren başlanabileceği vurgulanmış, yapılması gereken gastrointestinal, meme, genital incelemeler ve bu incelemelerin sıklığı detaylı olarak belirtilmiştir<sup>12</sup>. Pankreas için rutin tarama programı belirlenmemiştir. Tüm bunların yanında hastaların aile bireyleri de Peutz-Jeghers sendromu açısından değerlendirilmelidir.

Carney sendromu, LAMB sendromu (L: lentigolar, A: atrial miksom, M: mukokutane miksom, B: "blue"-mavi nevus) ve NAME sendromu (N: nevus, A: atrial miksom, M: miksoid nörofibrom, E: efelidler) günümüzde aynı hastalık olarak kabul edilir<sup>16</sup>. Deri lezyonlarının efelid değil lentigo olduğu kabul edilmektedir. Nadir rastlanan otozomal dominant geçişli hastalığa 17q2-q24 ve 2p16 kromozomlarındaki defektlerin yol açtığı saptanmıştır. Sorumlu geni protein kinaz A'yı kodlayan PRKAR1A'dır<sup>16</sup>. Lentigolar genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaya başlamakla beraber 20 yaşına kadar ortaya çıkabileceği belirtilmiş, çok nadir de olsa doğumda gözlenebildiği bildirilmiştir<sup>17,18</sup>. Ortanca tanı yaşı 20 olarak belirtilmiştir<sup>18</sup>. Lentigolar kahverengi veya siyahımsı renkte ve düzensiz sınırlıdır. Yüzde, göz kapaklarında, dudaklarda ve genital bölgede yerleşebilirler<sup>16,17</sup>. Diğer pigment lezyonlardan mavi nevuslar atipik özellik gösterebilirler<sup>17</sup>. Bu sendroma eşlik eden çeşitli tümörler farklı yaşlarda ortaya çıkarlar. Mukokutan miksomalar, kardiyak miksomalar, memede miksomalar,

hipofiz tümörleri, primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık, testis tümörleri (Sertoli hücreli tümör), teratom ve tiroid tümörleri değişen sıklıkta bulunabilir<sup>16,18</sup>. Tiroide benign tümörler yanında karsinomlar da gelişebilir. Bu sendromun seyrinde görülebilen diğer tümörler arasında memede duktal adenom, osteokondromiksom ve malin dönüşüm gösterebilen over kistleri sayılabilir<sup>16,18</sup>. Bir periferik sinir kılıfı tümörü olan psammomatöz schwannom Carney kompleksinde daha sıklıkla gastrointestinal ve paraspinal sempatik zincirde gözlenir, pigmente olması tipiktir ve metastatik özellik gösterebilir<sup>16,18</sup>. Carney kompleksinde tümörler dışında çeşitli endokrin hastalıklar da eşlik edebilir. Pigmente nodüler adrenokortikal hastalığa bağlı Cushing hastalığı ve hipofiz adenomlarına bağlı akromegali bunlar arasındadır<sup>16,18</sup>.

Hastaların eşlik eden hastalıklar ve tümörler açısından taranması gereklidir. Carney kompleksi tanısı almış pediatrik hastalara yaşamın ilk 6 ayında ve sonrasında da yıllık ekokardiyogram yapılması önerilmiş; puberte sonrası ve erişkin dönem için yıllık ekokardiyografik inceleme, serbest kortizol seviyeleri, serum IGF-1 seviyelerinin bakılması önerilmiştir. Erkek hastalar için başlangıçta ve yıllık izlem amacıyla testis ultrasonunun gerekli olduğu belirtilmiştir. Tiroid ultrasonu yine başlangıçta yapılmalı ve sonrasında da tekrar edilmelidir. Kadınlarda transabdominal pelvik ultrason ilk değerlendirme olarak yapılmalıdır. Meme tümörleri için de görüntüleme gerekebileceği belirtilmiştir<sup>18</sup>.

#### Yağ bezi tümörleri

Sebase bezlerden köken alan gerçek neoplastik oluşumlar olan sebase adenom, sebaseom (sebase epitylom) ve sebase karsinom bir spektrum oluşturmakta olup, histolojik açıdan farklılaşma özellikleri karsinom ucuna doğru azalmaktadır. Bu nadir tümörler sporadik olarak ortaya çıkabildikleri gibi Muir-Torre sendromunun bulgusu da olabilmeleri açısından önem taşır<sup>19</sup>. Sebase adenom ve sebaseom selim özelliktedir ve klinik açıdan ortak özellik gösterirler. Çoğunlukla baş ve boyun bölgesinde yerleşen sarı, kırmızımsı veya kahverengi papüller veya nodüller (Resim 3) şeklinde görülürler. Az veya çok sayıda lezyon şeklinde olabilirler<sup>19</sup>. Göbekli veya kistik lezyonlara rastlanabilir<sup>20</sup>. Bazı lezyonlar senil sebase hiperplaziye benzese de histopatolojik özellikleri farklıdır. Otozomal dominant geçişli nadir rastlanılan Muir-Torre sendromu, "herediter nonpolipozis kolorektal kanser" sendromunun (Lynch sendromu) bir alt tipi olarak kabul edilmektedir<sup>13</sup>. "DNA mismatch repair (MMR)" genlerindeki (MSH2, MLH1, MSH6, MLH3 ve PMS2) mutasyon ile ilişkilendirilmiştir<sup>21</sup>. Deride sebase tümörler ve/veya keratoakantomlar yanında bir veya daha fazla viseral malinitenin



Resim 3 . Gödede yerleşen subkutan nodül: sebase adenom

görülmesi ile karakterizedir<sup>21</sup>. Bu sendromda görülebilecek sebace tümörler arasında sebaceom, sebace adenom ve karsinom, sebace farklılaşma gösteren bazal hücreli karsinom ve seboakantomlar bulunur<sup>19,22</sup>. Keratoakantomlar tipik histolojik özellik göstermelerinin yanı sıra sebace farklılaşma da gösterebilirler. Bu tümörlere seboakantom denir<sup>13,19</sup>. Bu sendromda en sık görülen yağ bezi tümörü sebace adenomdur<sup>13,19</sup>. Bu sendroma eşlik ettiğinde sebaceom ve sebace adenom sporadik olanlara göre daha erken yaşta ortaya çıkabilir ve fazla sayıda olabilir<sup>23</sup>. Benzer şekilde, sendromla ilişkili sebace adenomların sporadik olgularla kıyaslandığında baş-boyun bölgesine oranla gövdede daha sık yerleştiği belirtilmiştir<sup>19</sup>. Histopatolojik olarak ise kistik sebace tümörlerin Muir-Torre sendromuna daha spesifik olduğu belirtilmiştir<sup>23,24</sup>. Sebace karsinomlara perioküler lokalizasyonda daha sık rastlansa da,<sup>13,19</sup> özellikle ekstraoküler sebace karsinomların varlığında da bu sendrom akla gelmelidir<sup>23</sup>. Senil sebace hiperplazi dışında kalan yağ bezi tümörlerinden herhangi biri olan hastalarda Muir-Torre sendromu yönünden aile öyküsü alınmalıdır. Ayrıca bu sendrom açısından hastaları tarama amaçlı sebace tümörlerin immunhistokimyasal inceleme veya mikrosatellit instabilitesi testi ile değerlendirilmesi önerilmiştir<sup>21,22</sup>. Viseral maliniteler arasında başlıca kolorektal ve genitouriner malinitelere (endometrium, over, prostat, böbrek, ureter, mesane) eğilim artmıştır<sup>20-22</sup>. Kolorektal kanserler genel popülasyonda oluşan benzerlerine göre göreceli olarak daha iyi prognozlidir<sup>20</sup>. Muir-Torre sendromu olan hastalarda meme karsinomu ve hematolojik maliniteler de nadir değildir<sup>22</sup>. Bunlar dışında daha az sıklıkla diğer bazı malinitelere de (üst gastrointestinal, akciğer, larinks, parotis bezi kanserleri gibi) rastlanabilir<sup>20,22</sup>. Dolayısıyla yukarıda bahsedilen yağ bezi tümörlerinden herhangi biri saptanan tüm hastalar hem dermatolojik hem de gastrointestinal ve genitouriner açıdan düzenli aralıklarla izlenmelidir. Kolonoskopi ile takibin 25 yaşında başlaması önerilmiştir<sup>13</sup>.

#### Fibrofoliküloma / Trikodiskoma

Kıl folikülünün fibröz kılıfından köken alan, nadir görülen selim lezyonlardır. Perifoliküler fibrom, fibrofoliküloma ve trikodiskoma klinik olarak birbirinden ayırt edilemeyen ve histopatolojik olarak aynı spektrumda yer alan kıl folikülü tümörleridir.

Birt-Hogg-Dubé sendromu fibrofoliküloma, trikodiskoma ve akrokordon şeklinde selim deri tümörlerinin bir arada görüldüğü ve viseral malinitelerinin gelişme riskinin yüksek olduğu nadir bir genodermatozdur. Otozomal dominant geçişli olup genetik defekt 17p11.2 kromozomundadır. Böbrek, akciğer ve deri tarafından eksprese edilen folikülini kodlayan FLCN geninde mutasyon söz konusudur<sup>25</sup>. Hastalığın ilk belirtisi olan deri tümörleri genellikle 20-30 yaş arasında belirir<sup>25</sup>.

Genellikle çok sayıda lezyonlar en sık yüzün alın, burun ve çene (Resim 4) gibi bölgeleri ile boyun ve gövdenin üst kısmında yerleşirler<sup>20,25</sup>. Göbekli veya komedon benzeri lezyonlara da rastlanır<sup>20</sup>. Lezyonlar sübjektif yakınmaya yol açmaz. Akrokordonlar genellikle aksiller bölge başta olmak üzere fleksural bölgelerde yerleşirler<sup>26</sup> ve klasik akrokordonlara göre boyutları küçük olabilir (Resim 5). Hastalığın tüm deri lezyonları zaman içinde yavaşça büyür ve sayıca artar. Sendromun tanısı için çeşitli kriterler olsa da,<sup>25</sup> tanı en az birisi histopatolojik olarak trikodiskoma veya fibrofoliküloma olarak değerlendirilmiş, yüz veya gövdede yerleşen, 5-10 tane veya daha fazla papülün varlığına dayanır<sup>20,26</sup>. Diğer deri bulguları arasında epidermal kistler, şiddetli fasyal hipersebore, oral papüller, lipomlar, kollagenomlar



**Resim 4.** Birt-Hogg-Dubé sendromlu hastada yüzde yerleşen fibrofoliküloma olarak değerlendirilmiş papüller.



**Resim 5.** Birt-Hogg-Dubé sendromlu hastada boyunda yerleşen akrokordonlar.



**Resim 6.** Yüzde yerleşen çok sayıda deri renginde papüller: trikoepitelyom

ve perivasküler fibromlar da bildirilmiştir<sup>23,26</sup>.

İleri yaşlarda iç organ malinitelerinin ortaya çıkabilmesi hastalığın en önemli özelliğidir. Özellikle böbrek kanserleri (onkositik karsinom, kromofob karsinom, onkositik- kromofob hibrid karsinom, saydam hücreli karsinom) görülür<sup>20,25</sup>. Böbrek tümörleri genç erişkin dönemde ortaya çıkabilir ve çift taraflı olabilir<sup>25</sup>. Renal hücreli karsinom lokal olarak invaziftir ama metastaz riski düşüktür<sup>25</sup>. Bunun dışında böbrek kistleri de bildirilmiştir<sup>26</sup>. Birt-Hogg-Dubé sendromlu hastalarda tiroid ile ilgili tümörler de (medüller kanser, foliküler adenom) bulunabilir<sup>20</sup>.

Tiroid nodülleri ve kistleri de bildirilmiştir<sup>26</sup>. Daha nadir olarak paratiroid adenomu, kolorektal polipler ve böbrek dışı diğer solid tümörler (meme, kolorektal, akciğer) veya koryoretinopati gibi hastalıklar da eşlik edebilmesine karşın bunlar ile Birt-Hogg-Dubé sendromu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir<sup>25</sup>. Hastalığın diğer bir öncelikli bulgusu yaklaşık %80 oranında görülen akciğer kistleridir. Bunların da %20-30 kadarında pnömotoraks gelişir<sup>25</sup>.

Tarama ve izlem için geliştirilmiş bir protokol bulunmamakla beraber, Birt-Hogg-Dubé sendromu tanısı konmasının sonrasında hastaların akciğer grafisi, böbrek ultrasonu/ batın tomografisi gibi görüntüleme yöntemleri ile ayrıntılı olarak incelenmesi önerilmiştir<sup>20</sup>. Barsak sorunları açısından kolonoskopi önerisinin genel popülasyondan farklı olmadığı belirtilmiştir<sup>25</sup>.

### **Trikoepitelyom / Silindrom / Spiradenom**

Selim bir kıl follikülü tümörü olan trikoepitelyom ile ter bezi kaynaklı tümörler olan silindrom ve spiradenom genellikle sporadik olarak birbirlerinden ayrı olarak ortaya çıkarlar. Bu tümörlerden ikisi aynı hastada bir arada bulduklarında ve çok sayıda olduklarında Brooke-Spiegler sendromu akla gelmelidir<sup>27</sup>. Otozomal dominant geçişli bu sendrom kromozom 16q'da yer alan CYLD geninde mutasyon ile ilişkilidir<sup>27</sup>. Bu sendromda deri eki tümörleri geç çocukluk veya ergenlik döneminde başlayıp erişkin dönemde çıkmaya devam eder<sup>23</sup>. Trikoepitelyomlar yüz ortasında, özellikle burun üzeri ve nazolabiyal kıvrımlarda izlenen deri renginde veya hafif pembemsi, sert, boyutu 2-8 mm arasında, asemptomatik papül veya nodül olarak görülürken (Resim 6), silindromlar yavaş büyüyen, lastik kıvamında, pembemsi, düzgün yüzeyli genellikle değişik büyüklüklerde nodüller olarak gözlenir (Resim 7). Sıklıkla saçlı deri, bazen de yüz ve kulaklarda görülür. Bazen çok sayıda lezyon olup tüm saçlı deriyi kaplayabilir. Bu tümörlere türban tümörü denir<sup>23</sup>. Spiradenom da gövde veya ekstremitelerde deri renginde veya mavimsi, sert, bazen ağrılı olabilen nodüler lezyonlar olarak izlenir. Ailede benzer deri tümörleri olan bireyler bulunabilir. Spiradenosilindrom gibi çeşitli hibrid tümörler de nadir değildir<sup>28</sup>. Brooke-Spiegler sendromunda görülebilecek diğer deri lezyonları arasında milia, trikoblastom, folliküler kist, organoid nevus bulunur<sup>29</sup>. Bu sendromda nadir olarak varolan deri tümörlerinin malin dejenerasyonu sonucu oluşan malin deri tümörlerinin yanı sıra özellikle parotis ve submandibuler tükrük bezi tümörleri (bazal hücreli adenom, bazal hücreli adenokarsinom, malin lenfoepitelyal lezyonlar, adenoid kistik karsinom) de görülebilir<sup>23,30</sup>. Bu nedenle Broke-Spiegler sendromu olan hastalarda tükrük bezi tümörleri yönünden araştırma ve izlem önerilmektedir<sup>23</sup>.

### **Leiomyiom**

Leiomyiom folikülosebase ünitenin bir parçası olan erekteör pili kası (piloleiomyiom), damar düz kası (anjyoleiomyiom), meme başı, areola ve skrotumun dartos kasları, labia majorun düz kasları veya meme areolasının mamiller düz kasları (dartoik veya genital leiomyiom) gibi farklı yapılardan köken alabilen selim bir tümördür<sup>31</sup>. En sık tipi olan piloleiomyiom genellikle ikinci ve dördüncü on yıllar arasında ortaya çıkar ve ailesel olabilir<sup>31</sup>. Başlıca ekstremiteler, gövde, bazen yüz ve boyunda yerleşir<sup>21</sup>. Birkaç mm ile birkaç cm arasında değişen çaplarda, kırmızımsı kahverengi, infiltrate, hafif kabark, dağınık veya küme oluşturmaya eğiliminde papülonodüller şeklinde görülür (Resim 8)<sup>21</sup>. Papüllerin birleşmesiyle geniş plak şeklinde lezyonlar da olabilir. Dokunmakla hassastır ve özellikle soğuk havada spontan ağrı atakları görülebilir<sup>21,31</sup>.



**Resim 7.** Yüzde yerleşen pembemsi nodüller: silindrom.



**Resim 8.** Gövdede yerleşen bir bölgede yoğunlaşan papüller: leiomyiom

Deriden kaynaklanan leiomyiomlar ve kadınlarda bunlara ilave olarak uterus leiomyomları, Reed sendromunda (multipl kutane ve uterin leiomyomatozis sendromu) görülür. Renal kanser ile birlikte olduğunda "herediter leiomyomatozis ve renal kanser" sendromu denilmektedir. Otozomal dominant geçişli olan bu sendrom 1q42.3-43 kromozomundaki tümör supresör özellikli fumarat hidrataz (FH) geni mutasyonu ile ilişkilidir<sup>32</sup>. Leiomyiomlar edinseldir ve daha çok yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl lezyonlar şeklinde görülür<sup>32</sup>. Bu sendromda nadiren deriden ve uterustan köken alan leiomyiosarkoma da rastlanabilir<sup>21,31,32</sup>. Uterustaki tümörler pelvik ağrı ve düzensiz kanama gibi jinekolojik semptomlara neden olabilir<sup>31</sup>. Ayrıca, hastalarda renal hücreli karsinom (Tip II papiller renal hücreli kanser veya renal toplayıcı kanal karsinomu tipinde) gelişme riski de bulunur<sup>21,33</sup>. Bu tümörlerin metastaz riski yüksektir<sup>31</sup>.

Reed sendromlu hastalarda kutane leiomyiomların miktarı yıllar içinde bir miktar artabilir<sup>31</sup>. Kadınlarda uterus leiomyiomları için genelde erken yaşta histerektomi gerekir<sup>31</sup>. Bu sendromların dışında Gardner sendromunda da kutane leiomyiomlar görülebilir<sup>20</sup>.

Kutane leiomyiomlu hastalara yaklaşımda ailede leiomyiom varlığının yanı sıra böbrek tümörü ve kadınlarda uterusun fibröz tümörleri yönünden öykü alınması önemlidir. Şüpheli tüm hastalarda başta ultrasonografi olmak üzere böbrek tümörlerini saptamaya yönelik incelemeler gerçekleştirilmelidir<sup>33</sup>. FH geni mutasyonu incelemesi de yararlıdır. Bu mutasyon saptanan hastalarda erken yaşlarda renal hücreli kanser riskinin olduğu göz önünde bulundurulmalı ve taramalara erken başlanmalıdır<sup>33</sup>.

### Glomeruloid hemanjiyom

Edinsel olarak ortaya çıkan ve POEMS sendromunda görülen, nadir bir hemanjiyom tipidir. POEMS sendromu (Crow-Fukase sendromu) polinöropati (P), organomegali (O), endokrinopati (E), protein M varlığı (M) ve deri değişiklikleri (S: skin changes) ile karakterize olan bir multisistem hastalığıdır<sup>34</sup>. Sistemik tutulumlar ciddi komplikasyonlara neden olurken dermatolojik bulgular tanıyı desteklemek açısından önem taşır. Ancak bu akronimde tanımlanmayan diğer bazı önemli bulguları da vardır<sup>35</sup>. POEMS tanısı koymak için 5 majör ve 6 minör kriter tanımlanmıştır. Majör kriterlerden polinöropati ve monoklonal plazma proliferatif hastalığı (özellikle lambda hafif zincir) zorunlu kriterler olup, diğer majör kriterler arasında Castleman hastalığı, sklerotik kemik lezyonları, vasküler endotelial büyüme faktörü artışı yer alır. Minör kriterler arasında ekstrasvasküler volüm artışı (ödem, plevral efüzyon, asit), endokrinopati (adrenal, tiroid, pituiter, gonadal, paratiroid, pankreatik), deri değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipertrikoz, glomeruloid hemanjiyom, pletore, akrosiyanoz, flushing, lökonisi), papilla ödemi, trombositoz/polisitemi tarif edilmiştir. Tanı iki zorunlu kriter yanında diğer majör kriterlerden bir tanesi ve minör kriterlerden bir tanesinin varlığında konur<sup>35</sup>. Diğer bulgular arasında çomak parmak, Raynaud fenomeni, sklerodermatöz deri kalınlaşması, hiperhidroz, kilo kaybı, pulmoner hipertansiyon/restriktif akciğer hastalığı, trombotik diyatez, daire ve B12 vitamin düşüklüğü belirtilmiştir<sup>34,35</sup>.

Hemanjiyomlar hastaların yaklaşık 1/3-1/2'sine varan oranlarda görülür<sup>34-36</sup>. Gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında daha sık olmak üzere vücudun değişik bölgelerinde yerleşen, değişik sayıda, kırmızı küçük vasküler tümörler şeklindedir. Histopatolojik olarak değişik tiplerde hemanjiyomlar görülebilmesine rağmen glomeruloid hemanjiyomlar bu sendroma özgündür<sup>34</sup>.

POEMS sendromunun seyrinde çeşitli plazma hücreli diskraziler ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunda lambda gammopati ve yaklaşık yarısında serumda monoklonal IgG veya IgA artışı saptanır<sup>36</sup>. Bu nedenle POEMS sendromlu hastalara plazma hücreli diskrazilere yönelik başlangıçta ve daha sonra aralıklarla serum protein elektroforezi ve immunfiksasyon, etkilenmiş immunglobulin düzeyine yönelik inceleme, 24 saatlik idrarda total protein, elektroforez ve immunfiksasyon, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (immunhistokimyasal inceleme ile kappa/lambda için test) yapılması önerilmektedir<sup>35</sup>. Bazı hastalarda ise kemik iliğinde klonal plazma hücreleri bulunmaz, bunlarda soliter veya "multipl soliter plazmasitomlar" bulunabilir. Plazmasitomlara uyan osteosklerotik kemik lezyonları olabilir. Prognoz plazma hücre bozukluğunun yaygınlığı ile ilişkilidir<sup>35</sup>.

### Venöz malformasyon

Venöz malformasyon başlı başına bir anomali olabileceği gibi Maffucci sendromunun da aralarında olduğu bazı sendromlara eşlik etmesi açısından önem taşır. Çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkan bu sendromda son zamanlarda da IDH1 ve IDH2'yi kodlayan gen mutasyonu ile ilişki düşünülmektedir<sup>37</sup>. Belirtiler genellikle çocukluk döneminde başlar ve puberteye kadar çoğu hastada bulgular ortaya çıkar<sup>38</sup>. Üçüncü dekada kadar progresif seyredir. Bu sendrom vasküler lezyonlar ve encondromlarla karakterizedir. En sık el ve ayakta olmak üzere çok sayıda damarsal lezyon görülür. Kol, bacak ve gövde diğer önemli yerleşim bölgeleridir. Mukozalar, göz ve leptomeninksler dahil olmak üzere her yerde lezyon olabilir. Kırmızimsı mavi, koyu mavi veya normal deri ile kaplı, yumuşak, eksofitik nodül veya tümör şeklindeki

damarsal lezyonlar üstüne basmayla veya lezyonun kalp düzeyinin üstüne kaldırılmasıyla boşaltılabilir. Bu lezyonların histopatolojik olarak içi hücreli hemanjiyom ile uyumlu olabileceği gösterilmiştir<sup>39</sup>. Kutis marmorata, flebektazi, lenfanjektazi, lenfanjiyomlar, büyük damarlarda anevrizmalar Maffucci sendromunun daha nadir görülen bulgularıdır. Diskondroplazi ise hastalığın ana bulguları arasındadır. Puberte öncesi dönemde el ve ayakta, daha sonra uzun kemiklerde encondromlar oluşur. Diğer kemikler nadiren tutulur. Ossifikasyon kusuruna bağlı olarak hastalarda makrodaktili ve ekstremitte hipertrofi olabilir. Encondromlar tekrarlayan kırıklar ve iskelet deformitelerine yol açabilir<sup>39</sup>. Maffucci sendromu tanısı genellikle klinik görünüm ve el ve ayakların radyolojik incelemesi ile konur. Bazen histopatolojik inceleme de gerekir. Hastalığın en önemli komplikasyonu hastaların yaklaşık yarısında görülen sarkomatöz dönüşümdür<sup>39</sup>. Encondromlardan yaklaşık ikinci dekadan itibaren kondrosarkom gelişebilir<sup>39</sup>. Ayrıca çeşitli diğer sarkomlar (fibrosarkom, anjiyosarkom gibi), bazı iç organ tümörleri (hepatik, pankreatik adenosarkom gibi), bazen de mezodermal doku kökenli olmayan (beyin, over) tümörler görülebilir.<sup>38</sup> Maffucci sendromlu hastaların yakından izlenmesi malinitelerin erken saptanabilmesi açısından önem taşır.

### Multipl mukozal nörom

Ağız içinde, özgün histopatolojisi olan çok sayıda nöral tümör (nörom) bulunması multipl endokrin neoplazi tip 2B (MEN-2B) sendromunun önemli bir bulgusudur. Otozomal dominant geçişli, RET-protoonkogeninde mutasyonla ilişkilendirilmiş bir hastalık olan MEN-2B sendromunda medüller tiroid karsinomu ve bilateral feokromasitoma gibi endokrin sistem tümörlerinin riski çok yüksektir<sup>40</sup>. Nöromlar ağız içinde dudaklar, yanak mukozası ve dilde (Resim 9) sıklıkla<sup>41</sup>. Ayrıca larinks, burun mukozası ve göz gibi başka bölgelerde de nöromlar olabilir. Hastaların marfanoid bir vücut yapısı ve kaba bir yüz görünümü olabilir<sup>40</sup>. Nöromların herhangi bir komplikasyonu yoktur ve erken tanıya götürülebilmeleri açısından önem taşırlar. Sendromdan şüphe edildiğinde endokrinolojik incelemeler gerçekleştirilmelidir. MEN-2B sendromu tanısı konduğunda total tiroidektomi dahil olmak üzere eşlik edebilen tümörlere yönelik tedavi edici ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

### Jüvenil ksantoganülom

Çoğu zaman sadece deride, bazen de diğer organlarda yerleşen, kendiliğinden iyileşmeye eğilimli, sarı veya turuncu papülonodüller ile seyreden Langerhans hücreli dışı histiositoz tipidir. Doğumda mevcut olabilir fakat sıklıkla yaşamın ilk yılı içinde ortaya çıkar<sup>42</sup>. Daha ileri



Resim 9. MEN-2B sendromlu hastada dilde yerleşen nöromlar

yaşlarda nadirdir. En sık baş, boyun veya gövdenin üst kısmında yerleşen, soliter (Resim 10) veya az sayıda papüler veya nodüler lezyon şeklindedir<sup>42</sup>. Bazen yaygın lezyonlara da rastlanır (Resim 11). Oral mukoza da nadiren tutulabilir<sup>42</sup>. Sistemik tutulum olarak en sık gözde lezyonlar olabilir ancak diğer iç organlar da (akciğer, karaciğer, kemikler, böbrek, miyokard, perikard, dalak, testis, over) tutulabilir<sup>42</sup>. Olguların çoğu diğer açılardan sağlıklıdır. Sık olmamakla birlikte nörofibromatozis Tip I ve bazen de sadece café au lait lekeleri ile birliktelik gösterebilir<sup>42,43</sup>. Eşlik edebilecek bir diğer hastalık ise juvenil kronik miyeloid lösemidir<sup>42,43</sup>. Bu hastalarda genellikle juvenil ksantogranülom lezyonları çok sayıdadır<sup>42</sup>. Bazen üç hastalık bir arada görülebilir. Özellikle juvenil ksantogranülom ve nörofibromatozisin bir arada olduğu hastalarda lösemi riskinin 20-32 kat arttığı saptanmıştır<sup>43</sup>. Bunun yanında nörofibromatozis veya nörofibromatozisle birlikte juvenil ksantogranulomu olan hastalarda ailede nörofibromatozis öyküsünün varlığının juvenil kronik miyeloid lösemi gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir<sup>43</sup>. Juvenil ksantogranülom çok nadir de olsa diğer hematolojik malinitelere de (akut lenfoblastik lösemi, monositik lösemi, hemofagositik lenfositosisoz) de eşlik edebilir<sup>42,44</sup>.

## Sonuç

Selim deri tümörlerinin çok sayıda tipi olduğu göz önüne alındığında malinite ile ilişki gösterebilenlerinin oranının oldukça düşük olduğu söylenebilir. Bununla birlikte bazı selim tümörler bu açıdan özel bir öneme sahiptir ve özel bir yaklaşım gerektirir. Yazımızda yer



**Resim 10.** Soliter lezyon şeklinde juvenil ksantogranülom



**Resim 11.** Multipl lezyonlarla seyreden juvenil ksantogranülomlar

yer belirtildiği gibi malinite açısından daha riskli olan tümörlerin diğerlerinden bazı farklı özellikleri olabilmektedir. Bu özelliklerin bilinmesi ve gerekli durumlarda malinite yönünden uygun incelemelerin yapılması yaşamsal önem taşır.

## Kaynaklar

1. Schwartz RA: Sign of Leser-Trélat. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:88-95.
2. Husain Z, Ho JK, Hantash BM: Sign and pseudo-sign of Leser-Trélat: case reports and a review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2013;12:79-87.
3. Fink AM, Filz D, Krajnik G, et al: Seborrheic keratoses in patients with internal malignancies: a case-control study with prospective accrual of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;3:1316-9.
4. Eastman KL, Knezevich SR, Raugi GJ: Eruptive seborrheic keratoses associated with adalimumab use. *J Dermatol Case Rep* 2013;7:60-3.
5. Gleeson CM, Chan I, Griffiths WA, Bunker CB: Eruptive seborrheic keratoses associated with erythrodermic pityriasis rubra pilaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:217-8.
6. Flugman SL, McClain SA, Clark RA: Transient eruptive seborrheic keratoses associated with erythrodermic psoriasis and erythrodermic drug eruption: report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(Suppl 6):212-4.
7. Graham JH, Helwig EB: Bowen's disease and its relationship to systemic cancer. *AMA Arch Derm* 1959;80:133-59.
8. Peterka ES, Lynch FW, Goltz RW: An association between Bowen's disease and internal cancer. *Arch Dermatol* 1961;84:623-9.
9. Eedy DJ, Gavin AT: Thirteen-year retrospective study of Bowen's disease in Northern Ireland. *Br J Dermatol* 1987;117:715-20.
10. Chuang TY, Reizner GT: Bowen's disease and internal malignancy. A matched case-control study. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:47-51.
11. Lycka BA: Bowen's disease and internal malignancy. A meta-analysis. *Int J Dermatol* 1989;28:531-3.
12. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al: Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975-86.
13. Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A: Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:189:1-21.
14. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al: Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12:3209-15.
15. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al: Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
16. Boikos SA, Stratakis CA: Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol* 2007;19:24-9.
17. Mateus C, Palangié A, Franck N, et al: Heterogeneity of skin manifestations in patients with Carney complex. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:801-10.
18. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA: Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4041-6.
19. Eisen DB, Michael DJ: Sebaceous lesions and their associated syndromes: part I. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:549-60.
20. Kiritakis J: Adnexal tumours of the skin as markers of cancer-prone syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:379-87.
21. Ponti G, Pellacani G, Seidenari S, et al: Cancer-associated genodermatoses: skin neoplasms as clues to hereditary tumor syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85:239-56.
22. Eisen DB, Michael DJ: Sebaceous lesions and their associated syndromes: part II. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:563-78.
23. Ali SM, Sanguenza OP: What is new in adnexal tumors of the skin? *Adv Anat Pathol* 2013;20:334-46.
24. Rütten A, Burgdorf W, Hügel H, et al: Cystic sebaceous tumors as marker lesions for the Muir-Torre syndrome: a histopathologic and molecular genetic study. *Am J Dermatopathol* 1999;21:405-14.
25. López V, Jordá E, Monteagudo C: Birt-Hogg-Dubé syndrome: an update. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:198-206.
26. Kluger N, Giraud S, Coupier I, et al: Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 10 French families. *Br J Dermatol* 2010;162:527-37.
27. Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D: Skin adnexal neoplasms-part 2: an approach to tumours of cutaneous sweat glands. *J Clin Pathol* 2007;60:145-59.
28. Kazakov DV, Soukup R, Mukensnabl P, et al: Brooke-Spiegler syndrome: report of a case with combined lesions containing cylindromatous, spiradenomatous, trichoblastomatous, and sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol* 2005;27:27-33.

29. Layegh P, Sharifi-Sistani N, Abadian M, Moghiman T: Brooke-Spiegler syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:632-4.
30. Scott AR, Faquin WC, Deschler DG: Parotid mass in a woman with multiple cutaneous cylindromas. *Head Neck* 2010;32:684-7.
31. Badeloe S, Frank J: Clinical and molecular genetic aspects of hereditary multiple cutaneous leiomyomatosis. *Eur J Dermatol* 2009;19:545-51.
32. Ferzli PG, Millett CR, Newman MD, Heymann WR: The dermatologist's guide to hereditary syndromes with renal tumors. *Cutis* 2008;81:41-8.
33. van Spaendonck-Zwarts KY, Badeloe S, Oosting SF, et al: Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer presenting as metastatic kidney cancer at 18 years of age: implications for surveillance. *Fam Cancer* 2011;11:123-9.
34. Requena L, Sanguenza OP: Cutaneous vascular proliferation. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:887-919.
35. Dispenzieri A: POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:804-14.
36. Miest RY, Comfere NI, Dispenzieri A, Lohse CM, El-Azhary RA: Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol* 2013;52:1349-56.
37. Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P, et al: Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet* 2011;43:1256-61.
38. Pansuriya TC, Kroon HM, Bovée JV: Enchondromatosis: insights on the different subtypes. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3:557-69.
39. Verdegaal SH, Bovée JV, Pansuriya TC, et al: Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *Oncologist* 2011;16:1771-9.
40. Raue F, Frank-Raue K: Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer* 2010;9:449-57.
41. Feingold KR, Elias PM: Endocrine-skin interactions. Cutaneous manifestations of adrenal disease, pheochromocytomas, carcinoid syndrome, sex hormone excess and deficiency, polyglandular autoimmune syndromes, multiple endocrine neoplasia syndromes, and other miscellaneous disorders. *J Am Acad Dermatol* 1988;19(1 Pt 1):1-20.
42. Hernandez-Martin A, Baselga E, Drolet BA, Esterly NB: Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:355-67.
43. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A: Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. *World statistical analysis. Arch Dermatol* 1995;131:904-8.
44. Shin HT, Harris MB, Orlow SJ: Juvenile myelomonocytic leukemia presenting with features of hemophagocytic lymphohistiocytosis in association with neurofibromatosis and juvenile xanthogranulomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:591-5.