

## TÜRKDERM

**Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi**  
**S Yıl:2001 Cilt:35 Sayı:4**

### **Akciğer Adenokarsinomu ile Birlikte Olan Generalize Malin Akantozis Nigrikans Olgusu**

Kenan Aydoğan, Emel Bülbül Başkan, Şükran Tunalı  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, BURSA

#### **Özet**

Malin akantozis nigrikans (MAN) paraneoplastik hastalıklardan biridir. MAN olgularının büyük bir kısmına intraabdominal adenokarsinomlar (özellikle mide kaynaklı) eşlik etmektedir. Bu hastaların bir kısmında mukokutanöz alanlar da etkilenmekte ve erüpsiyon jeneralize olabilmektedir. Son zamanlarda ekstraabdominal orijinli Tümör birlikteliklerinin (akciğer, endokrinolojik, genitoüriner, lenforetiküler vb.) arttığı bildirilmektedir.

Burada metastatik akciğer adenokarsinomunun eşlik ettiği generalize malin akantozis nigrikanslı bir olgu ele alınmaktadır.

Anahtar kelimeler: Malin akantozis nigrikans, adenokarsinoma

Aydoğan K, Başkan EB, Tunalı Ş. Akciğer adenokarsinomu ile birlikte olan generalize malin akantozis nigrikans olgusu. TÜRKDERM 2001; 35: 329-333

#### **Summary**

Background: Malignant acanthosis nigricans (MAN) is one of the paraneoplastic diseases. Intraabdominal adenocarcinoma (especially gastric adenocarcinoma) accompany most of the MAN cases. Mucocutaneous sites are also affected in some of the patients and the eruption may become generalized. Recently the incidence of the accompaniment of tumors with extraabdominal origin (endocrinologic, genitourinary, lymphoreticular etc.) are reported to be increased.

Observation: A case of generalized malignant acanthosis nigricans with lung adenocarcinoma is reported.

Key words: Malignant acanthosis nigricans, adenocarcinoma

Aydoğan K, Başkan EB, Tunalı Ş. A case of generalized malignant acanthosis nigricans accompanying lung adenocarcinoma. TÜRKDERM 2001; 35: 329-333

Akantozis nigrikans (AN) deride karakteristik olarak aksilla, boyun, inguinal , antekubital, poplitea , umblikus gibi intertriginöz bölgelerde simetrik, bazen de mukozalarda (oral, dudak, gözkapağı, vulva, anogenital alan, farinks, larinks, özefagus vb.) kadifemsi görünüşlü, papillomatöz, gri-kahverengiden siyaha değişen renklerde bölgesel deri kalınlaşması ile karakterize bir hastalıktır. Selim, malin ve sistemik hastalıklar ile ilişkili klinik formları vardır1.

Selim akantozis nigrikans, insuline dirençli diabetes mellitus, Addison hastalığı, polikistik over sendromu, hipofiz Tümörü, pinealoma gibi pek çok endokrinopatiye, oral kontraseptif, nikotinik asit, kortikosteroid ve dietilstilbesterol gibi ilaca bağlı olarak ortaya çıkabilir1.

Malinitelerin eşlik ettiği malin akantozis nigrikans (MAN) olguları oldukça nadirdir. MAN olgularının büyük bir çoğunluğu intraabdominal kanserler (özellikle mide kanseri) ile beraberlik gösterir1. Mukokutanöz alanların çok daha sık tutulduğu MAN olgularında klinik tablo bazen generalize olabilmektedir. Buna generalize malin akantozis nigrikans (GMAN) denmektedir2-9. Son zamanlarda intratorasik kanserlerin eşlik ettiği MAN olguları bildirilmektedir2,10-18. Literatürdeki GMAN'a eşlik eden kanserler Tablo-1'de ve akciğer kanserlerine eşlik eden MAN Tablo- 2'de gösterilmiştir.

Biz de polikliniğimize müracaat eden metastatik akciğer adenokarsinomuna eşlik eden generalize akantozis nigrikanslı bir olgumuzu literatür verileri ile karşılaştırarak sunmaya çalıştık.

## **Olgu**

60 yaşında erkek hasta, özellikle kıvrım yerlerinde daha belirgin olmak üzere Tüm vücutta esmer lekeler ve kabarıklık şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Demir doğrama ve çatı kaplama ustası olan hasta, belirtilerini ilk olarak dört ay önce farketmiş . Uzun süreli demir tozu, kaynak dumanı ve asbest ile temas tarifliyor. Özgeçmişinde anal fissur operasyonu mevcut. 45 yıldır sigara ve alkol kullanıyor. Göğüs sağ tarafta travma öyküsü var. Soy geçmişinde baba prostat kanserinden ölmüş. Sistem sorgulamasında son beş aydır kilo kaybı, öksürük, yorgunluk, nefes darlığı ve balgam çıkartma mevcut.

Fizik muayenede her iki akciğerde yaygın sibilan ronküsler saptandı, sağ akciğer orta ve alt zonda solunum sesleri azalmıştı. El ve ayak parmaklarında 'clubbing' mevcuttu. Lenfadenopati saptanmadı. Dermatolojik muayenede aksilla, inguinal bölgede , boyun, ense bölgesinde sırtta, uyluklarda ve meme çevresinde hafif kaşıntılı simetrik , keratozik kadifemsi görünüşlü, sınırları çok net olmayan, kahverengi plaklar vardı. Lezyonların merkezi daha kabarık, periferde doğru deriden yüksekliği ve rengi açılmakta idi. Ağız içi ve palmoplantar bölge tutulumu hafif derecede idi. Oral mukoza ve dil kalınlaşmış, pigmente kadifemsi idi. (şekil-1) Göğüs duvarının sağ tarafında travma sonrası lineer tarzda uzanan operasyon skarı vardı.

Hastanın bu tablosu akantozis nigrikans'a uyması nedeniyle malinite taraması yapıldı. Bu amaçla Tümör belirteçleri incelendi ve abdominopelvik ultrason, abdominal-torakal bilgisayarlı tomografi (BT) yapıldı.

Kan biyokimyası, tam idrar tetkiki, kan sayımı normaldi. ESR 91mm/ 1h, 128/ 2h idi. Tümör belirteçleri CEA 160 ng/ml (N:0-5ng/ml), CA 15-3 85u/ml (N:7.5-53 u/ml), CA19-9 ve PSA normal sınırlarda idi. Abdominopelvik ultrason ve abdominal BT'de özellik yoktu. Deri biyopsisinde hiperkeratoz ve papillomatozis, orta derecede akantoz görüldü. Epidermiste dermis içine doğru parmaklı projeksiyonlar ile bazal tabakada hiperpigmentasyon, dermiste az sayıda lenfosit vardı. Bu görünüm akantozis nigrikans ile uyumlu idi. (şekil-2) PA akciğer grafisinde sağ alt lobda

opasite imajı vardı (şekil-3). Toraks BT'sinde sağ hiler bölgede alt lob bronşları çevresinde kitle görünümü (Santral bronş karsinomu), sağ akciğer orta zonda asiner nodüler dansite , alt lob posteriorda yaklaşık 2.5 cm boyutlarında kitle vardı. Solunum fonksiyon testlerinde orta derecede restriktif solunum yetmezliği saptandı. Sağ bronkoalveoler lavaj sıvı sitolojisi normal gelirken, sağ bronş biyopsisi nonspesifik bronşit olarak yorumlandı. BT eşliğinde şüpheli alanlardan yapılan sağ akciğer biyopsisi fibroz doku stromasında oval, poligonal şekilli, eksantrik yerleşimli, hiperkromatik nükleuslu, eozinofilik dar sitoplazmalı atipik epitel hücrelerinden oluşan düzensiz adenoid yapıda oluşan Tümoral doku, 'adenokarsinoma" ile uyumluydu ve Tümör hücreleri PAS pozitif sitoplazmik materyal içermekte idi (şekil-4 ). Mediastinoskopi ile yapılan perihiler lenf nodu biyopsisi " adenokarsinom metastazı" olarak yorumlandı. Tüm kemik sintigrafisinde her iki femur ve tibianın korteksinde pulmoner hipertrofik osteoartroz ile uyumlu artmış aktivite zonları bulundu.

Hasta akciğer adenokarsinomuna eşlik eden generalize malin akantozis nigrikans olarak kabul edildi. Hastaya medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi takibinde T2N2Mx (Evre 3A) olarak kabul edilerek radyoterapi ile Taxol ve Karboplatin neoadjuvan tedavisine alındı. Hasta kontrollere gelmediği için lezyonların seyri izlenemedi.

Tablo I: GMAN'a eşlik eden kanserler
Akciğer skuamöz hücreli ve adenokarsinomu 2
Serviks uteri kanseri 3-6
Mide adenokarsinomu 7
Meme kanseri 8
Primeri bilinmeyen adenokarsinomlar 9

Tablo II: Akciğer kanserine eşlik eden MAN
Adenokarsinom 2,10-13
Papillar2
Bronşiyolar alveola 11
Alveolar 12
Bronkoalveolar 10,13
Skuamöz hücreli karsinom 2,10,14-17
Küçük hücreli karsinom 18

## Tartışma

Malin akantozis nigrikansda deri bulgular eşlik ettiği Tümör ile çoğunlukla senkronize olarak ortaya çıkar ve Tümör regresyonu ile geriler<sup>1,5</sup>. MAN olgularında genellikle eşlik eden kanserler intraabdominal kökenli olup (% 70-92) bunun da büyük bir kısmını mide kanserleri (% 45-61) oluşturmaktadır<sup>1,5,18</sup>. Son zamanlarda ekstraabdominal ve özellikle de intratorasik malinitelere eşlik eden MAN olguları bildirilmektedir<sup>2,10-18</sup>. MAN olgularında klinik tablo daha yaygın ve şiddetli olup mukozalar da olaya iştirak etmektedir<sup>2-9</sup>. Tablo-1 ve 2'de görüldüğü gibi literatürde bugüne kadar akciğer adenokarsinomuna bronşiyolar alveolar<sup>11</sup>, alveolar<sup>12</sup>,

bronkoalveolar adeno kanser<sup>10,13</sup> histopatolojisinde eşlik eden MAN ve papiller adenokarsinom<sup>2</sup> histopatolojisine eşlik eden GMAN bildirilmiştir. Olgumuzun bu açıdan akciğer adenokarsinomuna eşlik eden ikinci GMAN olgusu olduğu düşünülmektedir.

Otörler MAN olgularında Tümör hücreleri tarafından salınan insulin benzeri büyüme faktörü-I ve II (Insulin-like Growth Factor IGF-I, IGF-II)<sup>19</sup>, epidermal büyüme faktörü (Epidermal Growth Factor- EGF)<sup>20</sup>, transforme edici büyüme faktörü alfa ve beta (Transforming Growth Factor- alpha ve beta-TGF-alpha,TGF-beta)<sup>13,20</sup>, gibi bazı büyüme-stimulan faktörlerinin keratinosit ve fibroblastlardaki reseptörlerine bağlanarak epitelyal hücrelerin hiperplazisine, melanosit büyüme faktörü(Melanosit Growth Factor- MGF)<sup>20</sup> ile de hiperpigmentasyona neden olarak Tümör ile birlikte olan Akantozis nigrikans<sup>2,7,13,19,20</sup>, Leser-Trelat bulgusuna<sup>2,13,17,20</sup> ve oral florid papillomatosis<sup>15</sup> gibi papillomatöz hiperplazilere yol açtığını öne sürmektedir.

Konu ile ilgili olarak literatür araştırmasında akciğer adenokarsinomlarında Lee ve ark.<sup>21</sup> ile Takanami ve ark.<sup>22</sup> tarafından yapılan çalışmalarda serum IGF-I, IGF-II ve bağlayıcı proteinlerinin, TGF-beta<sup>1</sup>, IGF-II, temel fibroblast büyüme faktörünün (Basic Fibroblast Growth Factor (b-FGF), Rachwall ve ark.'<sup>23</sup> incelemelerinde TGF-alfa ve EGF reseptörlerinin serum düzeylerinde artışlar saptaması akciğer adenokarsinomlarında da çeşitli humoral büyüme faktörlerinin akantozis nigrikans gelişimindeki rolünü destekler görünmektedir. Biz olgumuzda elimizde büyüme faktörlerine ilişkin kit olmadığı için çalışamadık.


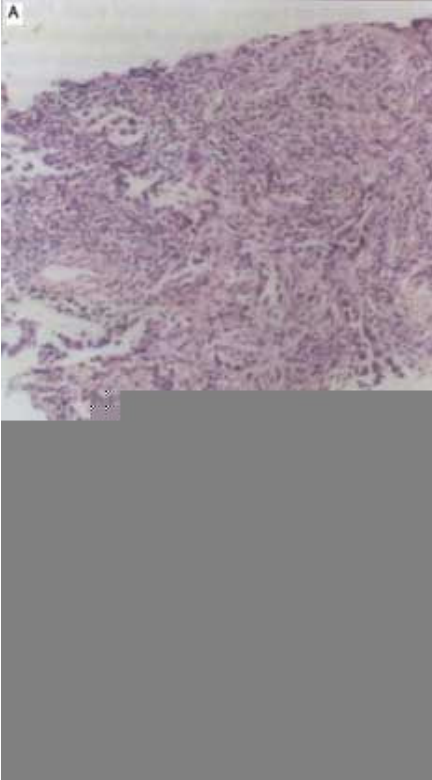

MAN, malin ve fatal sonlanabilen pek çok internal kanserlerin mukokutanöz erupsiyonu şeklinde karşımıza çıkan iyi bilinen paraneoplastik hastalıklardandır. Paraneoplastik semptomların iyi anlaşılması, henüz semptomları silik olan karsinomadan şüphelenilmesinde uyarıcı olabilmektedir. Bu da Tümör-konak arasındaki karanlıkta kalmış ilişkilere ışık tutabilecektir. Bu nedenle dermatoloğun bu konudaki görevi, erişkin yaşlardaki akantozis nigrikans şüphesi olan olgularda paraneoplastik kutanöz semptomları gözden geçirip, malinite ile olan ilişkisine dikkat çekmektir.



Şekil 1: Hastanın klinik görünümü A) Göğüs ön yüz,aksilla, boyun ve areola mamme çevresi, B) ense, C) inguinal bölge ve uylukta, D)Sırtta ve kollarda kadifemsi görünüş hiperpigmente papillamatöz plaklar.



Şekil 2: Akantozis nigricans histopatolojikgörünümü.Epidermiste hiperkeratoz,papillamatozisş orta derecede akantoz ve bazal tabakada hiperpigmentasyon

	
<p>Şekil 3 B) Olgunun sağ yan akciğer grafisi</p>	
	
<p>Şekil 3 A) Olgunun PA Akciğer grafisi</p>	
	<p>Şekil 4A: Akciğer adenokarsinomunun histopatolojik görünümü. Poligonallı hipkromatik nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı atipik epitel hücrelerinden oluşan adenoid yapıların oluşturduğu tümör dokusu (H&amp;E 100) B)Tümör hücrelerinde PAS (+) boyanma (PAS 400)</p>

## Kaynaklar

1. Schwartz RA. Acanthosis Nigricans. J Am Acad Dermatol 1994;31:1-19.
2. Horiuchi Y, Katsuoka K, Yoshimura H, Kanzaki T, Nishiyama S. Acanthosis Nigricans and Leser -Trelat Sign Associated with Squamous Cell carcinoma and Adenocarcinoma of the Lung. Int J Dermatol 1996;25:459-460.
3. Azizi E, Trau H, Schewach -Millet M, Rosenberg V, Schneebaum S, Michalevicz R. Generalized malignant acanthosis nigricans. Arch Dermatol 1980;116:30.

4. Mikhail GR, Fachnie DM, Drukker BH, Farah R, Allen HM. Generalized malignant acanthosis nigricans. *Arch Dermatol* 1979;115:201-202.
5. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans :a study of 90 cases. *Medicine* 1968;47:33-51.
6. Liddell J, Jensen NE. Malignant acanthosis nigricans and its unusual association with carcinoma of the colon and carcinoma of the cervix. *Br J Surg* 1976;63:248-250.
7. Andreev VC, Bayanov L, Tsankov N: Generalized acanthosis nigricans . *Dermatologica* 1981;163:19-24.
8. Baker H, Barth JH. Acanthosis nigricans . *Br J Dermatol* 1983;104:101-103.
9. Koslowski LM, Nigra TP: Esophageal acanthosis nigricans in association with adenocarcinoma from an unknown primary site . *J Am Acad Dermatol* 1992;26:348-351.
10. Rigel DS, Jacobs MI: Malignant acanthosis nigricans: a review. *J Dermatol Surg Oncol* 1980;6:923-927.
11. Cottoni F, Massarelli G, Tedde G, Lissia A. Follicular mucinosis plus mycosis fungoides and acanthosis nigricans plus alveolar bronchiolar carcinoma. *Int J Dermatol* 1995;34:867-869.
12. Menzies DG, Choo-Kang J, Buxton PK, Campbell IW. Acanthosis nigricans associated with alveolar cell carcinoma. *Thorax* 1988;43:414-415.
13. Zutic H. Bronchial carcinoma-an overview. *Med Arch* 1999;53 (3 Suppl 1):27-31.
14. Lam S, Hane MS, Goeken JA et al. Paraneoplastic pemphigus , cicatricial conjunctivitis and acanthosis nigricans with pachydermogyphy in a patient with bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 1992;99:108-113.
15. Gheerhaert P, Goens J, Schwartz RA, Lambert WC, Schroeder F, Debusscher L. Florid cutaneous papillomatosis, malignant acanthosis nigricans , and Pulmonary Squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1991;30:193-197.
16. Gautom HP. Malignant acanthosis nigricans associated with squamous cell carcinoma of bronchus . *Ann Thorac Surg* 1969;7:481-485.
17. Doll DC, McCagh MF, Welton WA. Sign of Leser -Trelat. *JAMA* 1977;238:236-237.
18. Gross G, Pfister H, Hellenthal B, Hagedorn M. Acanthosis nigricans maligna. Clinical and virological investigations. *Dermatologica* 1984;168:265-272.
19. Cruz PD Jr, Hud JA JR. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 1992;98:82S-85S.
20. Ellis DI, Kafka SP, Chow JC, Nanney LB, Inman WH, Mc Cadden ME, King LE Jr. Melanoma growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trelat and multipl acrochordons. A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1987;317:1582-1587.
21. Lee DY, Kim SJ, Lee YC. Serum insulin -like growth factor (IGF)-I and IGF-binding proteins in lung cancer patients. *J Korean Med Sci* 1999;14:401-404.
22. Takanami I, Imamura T, Hashizume T, Kikuchi K, Yamamoto Y, Yamamoto T, Kodaira S. Expression of PDGF, IGF-II, bFGF and TGF-beta 1 in pulmonary adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 1996;192:1113-1120.
23. Rachwal WJ, Bongiorno PF, Orringer MB, Whyte RI, Ethier SP, Beer DG. Expression and activations of erbB-2 and epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1995;72:56-64