

Keratinizasyon bozukluklarının paraneoplastik önemi

Paraneoplastic significance of keratinization defects

Algün Polat Ekinci, Tuğba Atcı, Can Baykal

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

Özet

Keratinizasyon bozukluklarının önemli bölümü konjenital hastalıklar olmakla birlikte edinsel olarak ortaya çıkan keratinizasyon bozuklukları da vardır. Bunların bir çok nedeni arasında sistemik maliniteler de yer alır. Edinsel iktiyoz, Bazex sendromu ve "tripe palms" (işkembe avuç içi) paraneoplastik ilişki oranının yüksek olduğu hastalıklar arasında yer alır. Akantozis nigrikans ise malinite ile birlikte olduğunda çok şiddetli seyrederek ve özel klinik görünümlere yol açar. Başka bir nedenle açıklanamayan edinsel palmoplantar keratoderma nadir de olsa paraneoplastik olabilir. Bu hastalıklara erken ve doğru tanı konması malinitelerin erken saptanmasını sağlaması açısından önem taşır. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 2: 99-102)

Anahtar Kelime: Keratinizasyon bozukluğu, malinite, paraneoplazi, edinsel iktiyoz, akantozis nigrikans, akrokeratozis paraneoplastika, palmoplantar keratoderma

Summary

Although most of the keratinization disorders are congenital diseases, there are also acquired forms of keratinization disorders. Among their multiple causes systemic malignancies deserve special attention. Acquired ichthyosis, Bazex syndrome and tripe palms are among diseases with highest ratio of paraneoplastic association. On the other hand, acanthosis nigricans has very severe and atypical presentations when associated with malignancy. Acquired palmoplantar keratoderma without any detectable cause could rarely have paraneoplastic origin. The early and correct diagnosis of these diseases is important to disclose the malignancies early. (Türkderm 2013; 47: Suppl 2: 99-102)

Key Words: Keratinization disorder, malignancy, paraneoplasia, acquired ichthyosis, acanthosis nigricans, acrokeratosis paraneoplastica, palmoplantar keratoderma

Giriş

Derinin normal keratinizasyonunda bozulmaya yol açan hastalıklar keratinizasyon bozuklukları olarak adlandırılır. Çoğu genetik geçişli olmak üzere farklı patogenezi olan hastalıklar bu grupta yer alır. Bu hastalıkların bir bölümü sistemik maliniteler ile ilişki gösterebilirler. Yazımızda paraneoplastik özelliği olan keratinizasyon bozuklukları anlatılacaktır.

Edinsel (Akiz) İktiyoz

İktiyozların büyük çoğunluğu doğumdan itibaren bulunan, genetik geçiş özelliği gösteren keratinizasyon bozukluklarıdır.

Edinsel iktiyoz ise altta yatan çeşitli sistemik nedenlere bağlı olarak ileri yaşlarda ortaya çıkan, nadir görülen bir iktiyoz tipidir. Her iki cinsiyette de aynı sıklıkta görülür. Etyolojisinde maliniteler, sistemik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, endokrin hastalıklar, metabolik bozukluklar ve sistemik ilaçlar gibi farklı nedenler rol oynar. İlaçlar (lipid düşürücüler¹, simetidin, klofazimin, allopurinol, lityum) edinsel iktiyoz etyolojisinde ön sıralarda yer alırlar. Enfeksiyonlar (lepra, tüberküloz, HIV) ve sistemik hastalıklar (sarkoidoz, hipotiroidi, pellagra, kronik böbrek yetmezliği, A vitamini eksikliği, malnütrisyon) hastalığın daha nadir nedenlerini oluşturur. Kemik iliği transplantasyonu olan hastalarda akut ve kronik graft versus host hastalığının ilk bulgusu edinsel iktiyoz tablosu şeklinde olabilir².

Klinik ve histopatolojik özellikleri genellikle iktiyozis vulgarise,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tuğba Atcı, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-posta: dr.tugbaertan@hotmail.com

bazen de X'e bağlı resesif iktiyoza veya lameller iktiyoza benzerlik gösterir. Büyük, yapışık, kalın skuamalar özellikle sırtta ve bacak ekstansör yüzlerinde yerleşir (Resim 1); el içi ve ayak tabanı ise genellikle etkilenmez. Histopatolojik özellikleri özgün değildir; iktiyozis vulgarise benzer şekilde ortokeratotik hiperkeratoz ve hafif akantoz görülürken granüler tabaka yoktur veya çok incedir.

Edinsel iktiyoiz, konjenital iktiyoizlerin çoğuna göre hafif bir tablo olmasına karşın, hastaların yaklaşık yarısında sistemik bir malinite eşlik etmesi açısından önem taşır. İktiyoiz malinitelerden önce, sonra veya eş zamanlı ortaya çıkabilir. En sık (yaklaşık %70) Hodgkin hastalığı³ ile birlikte görülür ve bu durumda deri lezyonları genellikle hastalıkla eş zamanlı ya da tanı sonrası ortaya çıkar. Diğer lenfoproliferatif maliniteler (Hodgkin dışı lenfomalar⁴, lenfomatoid papüloz⁵, mikozis fungoides⁶, lösemiler⁷, multipl myelom⁸, myelodisplastik sendrom⁹) de eşlik edebildiği gibi solid neoplaziler (akciğer, meme, serviks¹⁰, renal hücreli karsinom¹¹, leiomyosarkom¹²) ve Kaposi sarkomu¹³ ile de ilişkili olabilir. Neoplazi ile edinsel iktiyoiz ilişkisinin patogenezinde epidermal lipogenezin bozulmasının rol oynadığı öne sürülmüş ancak Cooper ve ark.'ın edinsel iktiyoizli Hodgkin hastalarında yaptıkları çalışmada bu hipotezi destekleyecek bulgular elde edilememiştir¹⁴. Edinsel iktiyoizli hastalarda öncelikle maliniteler olmak üzere altta yatabilecek nedenler ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Ayrıca paraneoplastik edinsel iktiyoiz tablosuna eritema giratum repens¹⁵, dermatomyozit¹⁶ ve Bazex sendromu¹⁷ gibi diğer paraneoplastik deri hastalıklarının eşlik ettiği olgular bildirilmiştir.

Edinsel iktiyoiz genel olarak altta yatan malinitenin tedavisi ile gerilerken hastalık nüksünün erken habercisi olarak tekrarlayabilir. Etiyolojide yer alan diğer sistemik hastalıkların tedavi edilmesi veya neden olan ilacın kesilmesinden birkaç ay sonra geriler. Dolayısıyla üre, salisilik asit ve topikal steroid gibi semptomatik tedaviler yeterlidir.

Palmoplantar Keratoderma

Palmoplantar keratoderma anormal keratinizasyon sonucu el içi ve ayak tabanında ortaya çıkan deri kalınlaşmasıdır. Çoğu zaman keskin sınırlı hiperkeratotik lezyonlarla seyredir; tutulum şekline göre diffüz, fokal ve punktata olarak sınıflanır. Edinsel veya herediter olarak ortaya çıkabilir¹⁸. Tek başına bir tablo olabileceği gibi bir sendromun parçası da olabilir.



Resim 1. Bacaklarda yerleşen edinsel iktiyoiz

Palmoplantar keratoderma sendromlarının birçoğunda sistemik bulgular bulunabilir fakat maliniteler ile ilişki sık görülen bir durum değildir. Howel-Evans sendromu geç ortaya çıkan lökoplazi ve palmoplantar keratodermanın birlikte görüldüğü nadir bir genodermatozdur. Bu hastalarda palmoplantar keratoderma, baya maruz kalan bölgelere sınırlı punktata lezyonlar şeklindedir. Birçok aile bireyinde birden bulunabilen bu sendromda lökoplazi çok şiddetli olabilir ve premalin özellik gösterir. Bunun dışında özofagus kanseri riski de normal popülasyona kıyasla önemli ölçüde artmıştır¹⁹.

Avuç içlerinin dermatogliflik korunarak kalınlaşması şeklindeki "tripe palms" (işkembe avuç içi) tablosunun da edinsel palmoplantar keratoderma formu olduğu düşünülmektedir (Resim 2). Bu bulgu %90 oranında malinite habercisi olup izole ise çoğu zaman akciğer kanseri ile, akantozis nigrikansla birlikteyse çoğu zaman mide kanseri ile ilişkilidir²⁰.

Edinsel palmoplantar keratoderma pankreatik adenokarsinom, feokromasitoma ve multipl myeloma bağlı da ortaya çıkabilmektedir²¹⁻²³. Palmoplantar keratoderma histopatolojisinde yoğun hiperkeratoz, akantoz, papillomatöz ve granüler tabakada kalınlaşma saptanır. Malinite ile ilişki gösterenlerde de farklı bir bulguya rastlanmaz. Konjenital palmoplantar keratodermalarda veya yukarıda değinilenler dışında bir sendromla ilişkilendirilen hastalarda malinite yönünden ayrıntılı bir inceleme gerekmezken ileri yaşlarda oluşan lezyonlarda bu olasılığı da göz önünde bulundurmak gerekir. Tedavi semptomatiktir; topikal keratolitikler, emolyentler, topikal steroidler ve retinoidler denenebilir.

Bazex Sendromu (Akrokeratozis Paraneoplastika)

Adından da anlaşılacağı üzere başlıca akral bölgeleri etkileyen ve tanımlanması paraneoplastik özelliğine dayanan bir hastalıktır. Patogenezi tam olarak açıklanamayan hastalık oldukça nadir görülür ve olguların çoğu 40 yaş üstü erkeklerdir³. Tipik olarak burun ucu, kulak heliksi ve parmak uçları gibi akral bölgelerde kısa süre içinde ortaya çıkan hiperkeratotik lezyonlar ile karakterizedir. Lezyonlar simetriktir ve akral bölgeler dışında diz, dirsek ve gövdede de görülebilir. Eritemli veya leylak rengindeki lezyonların yüzeyinde skuam bulunabilir ve psoriasis vulgaris ile karışabilir. Tırnak çevresinin tutulumuna bağlı olarak yatay ve dikey



Resim 2. Gastrointestinal adenokanseri olan bir hastada tripe palms (işkembe avuç içi).

bantlar, onikoliz, subungual hiperkeratoz ve distrofi gibi tırnak değişiklikleri de görülebilir²⁴. Deri lezyonlarının dağılımının psoriasisden farklı olması iki hastalığın ayırımında önemlidir. Bazex sendromuna nadiren el ve ayaklarda yerleşen büllöz lezyonlar da eşlik edebilir²⁵. Histopatolojik açıdan özgün bir görünümü yoktur; hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz ve perivasküler lenfositik infiltrasyon bulunur.

Hastaların yaklaşık %60'ında sistemik malinite deri lezyonlarından ortalama 1 yıl sonra ortaya çıkar, altta yatan kansere erken tanı konulması açısından tablonun tanınması önemlidir²⁴. En sık üst aerodijestif sistem (orofarinks, larinks, farinks, özofagus) yerleşimli skuamöz hücreli karsinom ve akciğer tümörlerine eşlik ederken, meme kanseri, kolanjikarsinom, kolon adenokarsinomu ve Hodgkin hastalığına bağlı da ortaya çıkabilmektedir^{3,26}. Deri bulguları için sadece semptomatik tedavi yapılır. Hiperkeratotik lezyonlar çoğunlukla altta yatan malin tümörün tedavisi ile geriler ve malin tümörün nüks etmesi halinde yeniden ortaya çıkabilir. Hastalardaki tırnak değişiklikleri ise daha yavaş geriler veya genellikle kalıcıdır²⁷.

Akantozis Nigrikans

Birbirinden çok farklı nedenler ile veya idyopatik olarak ortaya çıkan, deride kalınlaşma ve renk koyulaşmasına yol açan bir hastalıktır. Altta yatan nedenlere göre hastalığın tipleri tanımlanmıştır; obezite ile ilişkili, sendromlar ile ilişkili, endokrin hastalıklar ile ilişkili, otoimmün, paraneoplastik, ilaca bağlı ve ailesel²⁸. Obezite ile ilişkili olan tipi diğerlerine göre daha siktir. Lezyonlar çoğunlukla sadece intertrijinöz bölgelerde sınırlıdır, şiddetli olduğunda başka bölgeleri de etkileyebilir. Hemen her zaman simetrik tutulum olur. Aksilla, boyun ve kasıkta yerleşen grimsi kahverengi veya siyah renkli, deriden kabark, likenifiye, kadifemsi, keskin sınır göstermeyen, asemptomatik plaklar tipik görüntüsünü oluşturur²⁸ (Resim 3). Üzerinde az veya çok sayıda akrokordon bulunabilir. Obezite ile ilişkili olduğunda bu durum daha belirgindir.

Hastalığın etyopatogenezi hakkında çeşitli görüşler vardır. Keratinositlerde insülin benzeri büyüme faktörü reseptörleri olduğu ve kanda aşırı insülin bulunması durumunda insülinin dermoepidermal bileşkeyi aşarak bu reseptörleri etkilediği düşünülmektedir. Obezitede hiperinsülinemi ve intertrijinöz bölgelerde artan sürtünme tetikleyici olarak rol oynayabilir.



Resim 3. Boyun ve enseyi bir arada etkileyen şiddetli akantozis nigrikans

Ayrıca paraneoplastik olarak olduğu durumlarda malin tümörler tarafından salgılanan bazı büyüme faktörlerinin keratinositleri aktive ettiği öne sürülmektedir.

Obezite ile ilişkili olan tip kadınlarda daha siktir ve ergenlik döneminde ortaya çıkar. Obezitenin derecesi arttıkça akantozis nigrikans gelişme olasılığı da artar²⁹. Nadir bir otoimmün hastalık olan Tip B insülin direnci sendromunda göz çevresinde yerleşen akantozis nigrikansa daha sık rastlanır. Başta insülin direnci ile giden sendromlar (HAIR-AN sendromu, lepreşaunizm, Rabson-Mendenhall sendromu, generalize lipodistrofi, akral hipertrofi sendromu), akromegali, Cushing sendromu, diyabet, Addison hastalığı, Prader-Willi sendromu, polikistik over hastalığı ve hipotiroidi akantozis nigrikansın etyolojisinde rol oynayan endokrin hastalıklardır. Sendromlarla ilişkili akantozis nigrikans daha çok genç hastalarda görülür. HAIR-AN sendromunda hiperandrogenizm, insülin direnci ve akantozis nigrikans biraradadır. İnsülin direncine bağlı olarak ortaya çıkan hiperinsülineminin overlerden testosteron üretimini artırdığı ve gerek fibroblastları gerekse keratinositleri etkileyerek deride kalınlaşmaya neden olduğu düşünülmektedir^{28,29}.

Böbrek nakilli hastalarda da akantozis nigrikans görülme sıklığı artar. Ayrıca oral kontraseptifler, kortikosteroidler, somatotropin, testosteron, triazinat, fusidik asit, fenitoin ve nikotik asit gibi bazı ilaçlar akantozis nigrikansın ortaya çıkmasına yol açabilir^{28,30}.

Akantozis nigrikans paraneoplastik olarak da ortaya çıkabilmekle birlikte bu durum sık değildir. "Malin akantozis nigrikans" olarak adlandırılan bu tablo tüm ırklarda aynı sıklıktadır, kadın ve erkek cinsiyet ayrımı yoktur ve ailesel özellik göstermez³. Özellikle 40 yaş üstü, neoplazinin geç evresinde ve kilo kaybetmiş kişilerde ortaya çıkar. Patogenezinin tümörden salınan epidermal büyüme faktörü veya TGF-alfa ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir³¹. Paraneoplastik akantozis nigrikansa klasik yerleşim yerleri dışında yüz, göz kapağı, göbek çevresi, palmoplantar bölge, dış genital bölge ve meme areolası gibi bölgeler de tutulabilir. Deri lezyonlarının şiddetli seyretmesi dışında hastaların yaklaşık yarısında mukozal tutulum da vardır. Oral mukoza (Resim 4), oküler mukoza, anal ve genital mukoza, farinks, özofagus dahil olmak üzere tüm mukozalarda tutulum olabilir; ödem, papillomatoz bir yüzey ve hiperpigmentasyon gibi değişiklikler ile seyredebilir. Sıklıkla akrokordonlar da eşlik eder²⁶.



Resim 4. Gastrointestinal malinitesi olan bir hastada dudakta akantozis nigrikans

En sık gastrointestinal³² (%60 mide) yerleşimli adenokarsinom ve genitoüriner adenokarsinomlar³³ ile ilişki görülürken akciğer³⁴, meme, pankreas, karaciğer, mesane, over, böbrek kanseri olmak üzere solid neoplaziler de akantozis nigrikansa yol açabilir²⁶. Hastaların yaklaşık %60'ında deri lezyonları malineden önce ortaya çıkar¹⁸. Yaygın veya atipik bölgelerde yerleşmiş lezyonlar ile karşılaşıldığında, batin tomografisi ve gastrointestinal sistemin endoskopik incelemesi dahil olmak üzere, ayrıntılı bir kanser araştırması yapılmalıdır. Akantozis nigrikansin eşlik etmesi, kansinomlar açısından kötü prognoz işareti olarak kabul edilir.

Akantozis nigrikans tanısı çoğunlukla tipik klinik bulgular ile konur. Nadiren biyopsiye başvurulur. Histopatolojik incelemede hiperkeratoz ve belirgin papillomatoz gibi sadece epidermisi ilgilendiren değişiklikler ön plandadır. Akantoz hafiftir veya hiç bulunmayabilir. Derideki koyu renk melanin birikiminden ziyade hiperkeratoz ile ilişkilidir²⁶. Bu nedenle isimlendirmedeki "akantozis nigrikans" kullanımının yeterli olmadığı düşünülmektedir. Altta yatan sistemik neden histopatolojik bulguları etkilemez.

Akantozis nigrikans nadiren Leser-Trelat bulgusu ile birlikte ortaya çıkabilir³². "Tripe palms"; işkembe avuç içi; tek başına paraneoplastik bir tablo olarak veya akantozis nigrikans ile birlikte ortaya çıkabilir. Bu durumda mide kanseri veya adenokarsinom ile ilişki gösterebilir^{20,33}.

Etkin bir tedavisi olmayan akantozis nigrikansin seyri, altta yatan hastalık ile paralellik gösterebilir. Endokrin hastalığın tedavisi akantozis nigrikans için de yarar sağlayabilir. İnsülin duyarlılığını azaltan metformin faydalı olabilir. Sistemik retinoidler tedavide yarar sağlayabilir³⁵ ancak ilaç sadece kullanıldığı sürece etkilidir. Salisilik asit ve kalsipotriol gibi topikal tedavilerin etkisi ise sınırlıdır. Obezite ile birlikte olanlarda kilo vermayla, ilaca bağlı olanlarda ise ilacın kesilmesiyle lezyonlar bir miktar gerileyebilir. Adenokarsinomların rezeksiyonu da lezyonlarda düzelmeye neden olabilir. Öte yandan iç organ neoplazisi kontrol altındaki hastalarda akantozis nigrikansin tekrarlaması, tümörün nüks ettiğini gösterebilir²⁶.

Sonuç olarak keratinizasyon bozuklukları içinde özellikle bazılarının paraneoplastik özelliği çok yüksektir. Bu hastalarda deri lezyonlarına erken tanı konması ve malinite taramaya yönelik ayrıntılı sistemik incelemelerin gerçekleştirilmesinin yaşamsal önem taşıdığı unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Baykal C, Korkmaz Y, Kavak A: Lovastatin-induced acquired ichthyosis. *Eur J Dermatol* 1996;6:581-3.
2. Dilek I, Demirel T, Ustün C, et al: Acquired ichthyosis associated with chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:1159-61.
3. Ehst BD, Minzer-Conzetti K, Swerdlin A, Devere TS: Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Curr Probl Surg* 2010;47:384-445.
4. Rabhi M, Ennibi K, Harket A, et al: Acquired ichthyosis disclosing non-Hodgkin's malignant lymphoma. *Intern Med* 2007;46:397-9.
5. Yokote R, Iwatsuki K, Hashizume H, Takigawa M: Lymphomatoid papulosis associated with acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:889-92.
6. Kütting B, Metzke D, Luger TA, Bonsmann G: Mycosis fungoides presenting as an acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:887-9.
7. Berrady R, Baybay H, Khammar Z, et al: Acquired ichthyosis and haematological malignancies: five cases. *Ann Dermatol Venereol* 2012;139:9-14.
8. Dar NR, Raza N, Khan A, Amin MU: Paraneoplastic Addisonian pigmentation and acquired ichthyosis as presenting features of multiple myeloma. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:40-2.
9. Tsochatzis E, Vassilopoulos D, Deutsch M, et al: Myelodysplastic syndrome presenting as acquired ichthyosis. *Eur J Intern Med* 2006;17:368-9.
10. Flint GL, Flam M, Soter NA: Acquired ichthyosis. A sign of nonlymphoproliferative malignant disorders. *Arch Dermatol* 1975;111:1446-7.
11. Levy O, Tishler M: Acquired ichthyosis as the primary manifestation of renal cell carcinoma. *Isr Med Assoc J* 2009;11:121-2.
12. Farrell AM, Ross JS, Thomas JM, Fisher C, Bunker CB: Acquired ichthyosis, alopecia and loss of hair pigment associated with leiomyosarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:159-63.
13. Bechtel MA, Callen JP: Disseminated Kaposi's sarcoma in a patient with acquired ichthyosis. *J Surg Oncol* 1984;26:22-6.
14. Cooper MF, Wilson PD, Hartop PJ, Shuster S: Acquired ichthyosis and impaired dermal lipogenesis in Hodgkin's disease. *Br J Dermatol* 1980;102:689-93.
15. Ameen M, Chopra S, Darvay A, Acland K, Chu AC: Erythema gyratum repens and acquired ichthyosis associated with transitional cell carcinoma of the kidney. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:510-2.
16. Inuzuka M, Tomita K, Tokura Y, Takigawa M: Acquired ichthyosis associated with dermatomyositis in a patient with hepatocellular carcinoma. *Br J Dermatol* 2001;144:416-7.
17. Lucker GP, Steijlen PM: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. *Br J Dermatol* 1995;133:322-5.
18. Moore RL, Devere TS: Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin* 2008;26:17-29.
19. Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, et al: Linkage of an American pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmoplantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24. Literature survey and proposed updated classification of the keratodermas. *Arch Dermatol* 1996;132:640-51.
20. Costa MC, Martinez NS, Belicha MG, Leal F: Acanthosis nigricans and "tripe palm" as paraneoplastic manifestations of metastatic tumor. *An Bras Dermatol* 2012;87:498-500.
21. Ulla JL, Garcia-Doval I, Posada C, et al: Plantar keratoderma as a presenting sign of pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Ultrasound* 2008;36:108-9.
22. Claudy AL, Segault D, Rousset H, Verneyre H: Pheochromocytoma and palmoplantar keratoderma. *Ann Dermatol Venereol* 1991;118:297-9.
23. Smith CH, Barker JN, Hay RJ: Diffuse plane xanthomatosis and acquired palmoplantar keratoderma in association with myeloma. *Br J Dermatol* 2006;132:286-9.
24. Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL: Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. *Medicine* 1991;70:269-80.
25. Gill D, Fergin P, Kelly J: Bullous lesions in Bazex syndrome and successful treatment with oral psoralen phototherapy. *Aust J Dermatol* 2001;42:278-80.
26. da Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, et al: Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013;88:9-22.
27. Kurzrock R, Cohen PR: Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumors. *Am J Med* 1995;99:662-71.
28. Judge MR, Mclean WHI, Munro CS: Disorders of Keratinization. *Rook's Textbook Of Dermatology*. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7th Edition. Massachusetts, Blackwell Science Ltd, 2004;34:108-9.
29. Hermanns-Lê T, Hermanns JF, Piérard GE: Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Pediatr Dermatol* 2002;19:12-4.
30. Stals H, Vercammen C, Peeters C, Morren MA: Acanthosis nigricans caused by nicotinic acid: case report and review of the literature. *Dermatology* 1994;189:203-6.
31. Koyama S, Ikeda K, Sato M, et al: Transforming growth factor-alpha (TGF alpha)-producing gastric carcinoma with acanthosis nigricans: an endocrine effect of TGF alpha in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. *J Gastroenterol* 1997;32:71-7.
32. Yeh JS, Munn SE, Plunkett TA, et al: Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trelat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:357-62.
33. Gorisek B, Krajnc I, Rems D, Kuhelj J: Malignant acanthosis nigricans and tripe palms in a patient with endometrial adenocarcinoma—a case report and review of literature. *Gynecol Oncol* 1997;65:539-42.
34. Mukherjee S, Pandit S, Deb J, et al: A case of squamous cell carcinoma of lung presenting with paraneoplastic type of acanthosis nigricans. *Lung India* 2011;28:62-4.
35. Swineford SL, Drucker CR: Palliative treatment of paraneoplastic acanthosis nigricans and oral florid papillomatosis with retinoids. *J Drugs Dermatol* 2010;9:1151-3.