

Paraneoplastik özellik gösteren reaktif dermatozlar

Paraneoplastic importance of reactive dermatoses

Algün Polat Ekinci, Meryem Sevinç Elinç Aslan*

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

*T.C. Sağlık Bakanlığı Beykoz Devlet Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Reaktif dermatozlar infeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, ilaç kullanımı ve maligniteler başta olmak üzere birçok nedenle ortaya çıkabilirler. Böyle bir dermatozla karşılaşan hekimler dermatozu tedavi etmenin yanı sıra altta yatan nedeni araştırmaya da yönelirler. Bu derlemede, reaktif dermatozların paraneoplastik potansiyelleri değerlendirilerek tanı sonrası etyoloji, takip ve tedavide yapılması gerekenler irdelenmiştir. Figüre eritemler (eritem anüler santrifüj, eritema giratum repens, nekrolitik migratuvar eritem), nötrofilik dermatozlar (sweet sendromu, piyoderma gangrenozum, subkorneal püstüler dermatoz) ve eritema nodozum ile ilgili güncel literatür gözden geçirilmiştir. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 2: 69-77)

Anahtar Kelimeler: Paraneoplazi, Sweet sendromu, eritem anüler santrifüj, eritema giratum repens, nekrolitik migratuvar eritem subkorneal püstüler dermatoz, eritema nodozum, piyoderma gangrenozum

Summary

Reactive dermatoses may occur related to many underlying causes including infections, inflammatory diseases, medications and malignancies. In the management of these dermatoses the investigation of underlying cause is crucial besides the therapy of dermatosis. In this review, mainly the paraneoplastic potentials of reactive dermatoses have been evaluated and additionally the etiology, follow-up and treatment have been discussed. Recent literature about figured erythemas (erythema annulare centrifugum, erythema gyratum repens, necrolytic migratory erythema), neutrophilic dermatoses (Sweet's syndrome, pyoderma gangrenosum, subcorneal pustular dermatosis) and erythema nodosum have been scrutinized. (Turkderm 2013; 47: Suppl 2: 69-77)

Key Words: Paraneoplasia, reactive dermatoses, Sweet syndrome, erythema gyratum repens, necrolytic migratory erythema, erythema annulare centrifugum, subcorneal pustular dermatosis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum

Giriş

Reaktif dermatozlar Dermatoloji polikliniklerinde sıkça karşılaşılan sorunlar arasında olup sistemik hastalıklarla ilişkiyi de yansıtabildiklerinden ayrı bir öneme sahiptir. Paraneoplastik potansiyeli olanlar, infeksiyon, inflamatuvar hastalık, ilaç kullanımı gibi diğer nedenlerin ekarte edilmesi sonrası malignite yönünden uygun şekilde araştırılmalıdır. Bu yazıda reaktif dermatozların paraneoplastik potansiyelleri ile eşlik edebilen malignitelerle ilgili literatür bilgileri değerlendirilerek dermatozlara yaklaşımdaki önemli noktaların tartışılması amaçlanmıştır.

Sweet sendromu

Sweet sendromu, ilk olarak 1964 yılında tanımlanmış ve akut febril nötrofilik dermatoz olarak da isimlendirilmiştir¹. Ateş, akut başlangıçlı ağrılı kırmızı papül, nodül ve plaklar (Resim 1), periferik nötrofilik lökositoz ve histolojik olarak vaskülit bulguları olmaksızın üst dermiste yoğun nötrofilik infiltrasyon ile karakterize hastalıktır^{2,3}. Ateş, halsizlik gibi sistemik belirtilere de neden olabilir. Sweet sendromunun malignite ile birlikteliği ilk olarak Shapiro ve arkadaşları tarafından testis kanserli bir olgu sunumu ile tanımlanmıştır⁴. Sonrasında Sweet sendromunun birçok farklı neoplazinin işareti olabileceği gösterilmiştir. Hastalığın etyolojisi ile

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Algün Polat Ekinci, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-posta: algunekinci@yahoo.com

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

ilişkilendirilen 3 ana formu bulunmaktadır. Bunlar; klasik ya da idyopatik Sweet sendromu, malignite ile birliktelik gösteren Sweet sendromu ve ilaca bağlı Sweet sendromudur. Bunların dışında elin nötrofilik dermatozu olarak bilinen lokalize Sweet sendromu da tanımlanmıştır⁵. Klasik ya da idyopatik Sweet sendromu, sıklıkla kadınlarda ve 30-60 yaşlar arasında görülür. En sık üst ekstremitelerde (Resim 2), baş-boyun bölgesi (Resim 3) ve daha az olarak da gövdede görülen lezyonlar olguların 1/3'ünde tekrarlamaya eğilimi gösterirler³.

Klasik ya da idyopatik Sweet sendromunun tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir³:

Bu kriterlerden 2'si (1 ve 2) major, 4'ü (3, 4, 5, 6) minör kabul edilir. Tanı için 2 major ve 2 minör kriterin varlığı gereklidir. Sweet sendromunun tanısında lezyondan yapılan deri biyopsisinin histopatolojik incelemesi önemli bir yer tutar. Yüzeysel dermiste matür nötrofillerin baskın olduğu infiltrasyonun yanısıra, dermal papillalarda ve papiller dermiste ödem görülür. Epidermis normal görünümündedir ve çoğu zaman vaskülit bulunmaz. Sedimentasyon hızı artışı çok yüksek de olabilir.

İlaça bağlı Sweet sendromu, en fazla granülosit-koloni stimulan faktör kullanımı sonrası bildirilmiştir^{3,6}. Bununla birlikte daha az olmak üzere birçok farklı ilaçla da ortaya çıktığı görülmüştür. Bu grubun özelliği hastalığın ilacın bırakılması ile düzelmesi ve sistemik provokasyonla tekrarlamasıdır^{2,7}.



Resim 1. Sweet sendromunun eritemli plak şeklindeki lezyonu



Resim 2. Sweet sendromlu hastada kolda yerleşen eritemli geniş plak

İdyopatik Sweet sendromundan farklı olarak malignite ilişkili Sweet sendromu kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir. Sweet sendromu henüz tanı konulmamış bir neoplazinin ilk işareti olabileceği gibi remisyondaki bir tümörün nöks habercisi de olabilir. Sweet sendromunun etyolojisinde malignite görülme sıklığı ile ilgili net bir veri olmamakla beraber %10-20 arasında bildirilmektedir⁸. Ancak ülkemizden Bilgili ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 31 Sweet sendromlu olgu değerlendirilmiş ve sadece birisinde malignite ilişkisi saptanmıştır⁸. Literatürde bildirilen malignite ilişkili Sweet sendromlularının %85'i hematopoietik neoplazi ve %15'i de solid malignitelerle birliktedir⁷. Bu hastalardaki Sweet sendromunun önemli bir karakteristiği olguların 2/3'ünden fazlasında nöks etmesidir. Hastalık klasik bulguları ile ortaya çıkabildiği gibi alışılmamış klinik ve laboratuvar tabloları görülebilir. Paterji fenomenine uyan reaksiyonlar, periferik kanda nötropeni ve akut myeloid lösemi hastalarında fasial selülit benzeri görünüm bildirilmiştir^{7,9}.

Akut myeloid lösemi Sweet sendromuna en sık eşlik eden hematopoietik malignite olup bunun dışında; myeloproliferatif hastalıklar (kronik myelositik lösemi, trombositopeniler, polisitemia vera), paraproteinemiler (multipl myelom, önemi bilinmeyen monoklonal gamopatiler), kronik lenfositik lösemi, myelodisplastik sendromlar (aplastik anemi, Fanconi anemisi) ile de birlikteliği bildirilmiştir¹⁰⁻¹³. Ancak Sweet sendromu servikal, özefagial, gastrik, akciğer, oral, prostat, mesane ve testiküler kanser başta olmak üzere tüm solid kanser tiplerine de eşlik edebilir^{7,14-18}.

Hematolojik malignitesi olan, örneğin lösemili bir hastada Sweet sendromu görüldüğü zaman 3 olasılık düşünülmelidir; paraneoplastik bir durum olarak ortaya çıkmış olabilir, hastanın kullanmakta olduğu ilaca bağlı bir dermatoz olabilir ya da kutane lösemi ile eşzamanlı oluşan bir Sweet sendromu lezyonu olabilir. Bu olasılıklardan üçüncüsünde lezyonlarda histolojik olarak Sweet sendromunun matür polimorf çekirdekli lökositlerinin yanı sıra kutane lösemisinin atipik nötrofilleri bulunmaktadır^{2,3}.

Deri dışı tutulum Sweet sendromundaki önemli bir klinik tablodur. Bu durum özellikle maligniteye eşlik eden Sweet sendromu olgularında bildirilmiştir. Göz, nöromusküler sistem, eklemler, böbrekler, akciğerler, kalp ve karaciğer en sık tutulan deri dışı organ ve sistemlerdir⁷. Özellikle nörosweet olarak tanımlanan başağrısı, konvülsiyonlar, ensefalit, hemiparezi, polinöropati tablosu ile aseptik menenjit, ensefalit,



Resim 3. Sweet sendromlu hastada kulak ve yüz lezyonları

Guillain-Barre sendromu, idyopatik progresif sensorinöral işitme kaybı ve psikiyatrik semptomlar bildirilmiştir¹⁹. Deri dışı tutulumun altta yatan hastalık ile ilişkisi bilinmemektedir.

Cohen ve Kurzrock tarafından özellikle altta yatan malignite olasılığı olan Sweet sendromlu hastalarda uygulanmak üzere aşağıdaki tarama protokolü önerilmiştir¹². Bunlar;

1. ilaç öyküsünün ayrıntılı irdelenmesi,
2. Tiroid, lenf nodu, oral kavite, deri muayenesi, dijital rektal muayene, erkeklerde prostat ve testis muayenesi, kadınlarda pelvik ve meme muayenesi,
3. Karsinoembriyonik antijen düzeyi, tam kan sayımı, kan biyokimyası, idrar analizi ve kültürü, kadınlarda PAP smear, dışkıda guaiac testi yapılması,
4. Diğer testler: Akciğer grafisi, postmenopozal kadınlarda endometrial doku örnekleme, 50 yaş üzeri tüm hastalarda sigmoidoskopi.

Malignite ile birliktelik gösteren Sweet sendromunda histopatolojik açıdan bazı farklılıklar gözlenebilir. Altta yatan hematopoietik neoplazisi olanlarda vaskülit görülebilir². Yine bu hastalarda inflamatuvar infiltrasyonun karakteri de değişebilmektedir. Lezyonlu deride aynı zamanda lökemia kutis bulguları da olabilir².

Sweet sendromunda anormal laboratuvar bulgusu olarak nötrofilik lökositöz görölse de bu kural değildir ve özellikle akut myeloblastik lösemi hastalarında ciddi nötropeni ve sitopeni olabilir². Dolayısıyla kan tablosu değişikliklerinin olmaması Sweet sendromunun aleyhine değildir.

Tedavide ideal olan, saptanabilirse altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Malignitenin tedavisi başarısız olduğunda diğer tedavi seçenekleri gündeme alınır. Tedavide altın standart orta doz sistemik kortikosteroiddir³. Ateş ve deri lezyonları saatler içinde gerilese de dozu 2-6 haftada yavaşça düşürmek gerekebilir. Dirençli olgularda pulse steroid, lokalize lezyonlarda da topikal ya da intralezyonel steroid etkili olabilir⁷. Diğer etkili tedavi seçenekleri potasyum iyodür, kolşisin, indometazin, klofazimin, siklosporin ve dapsondur¹². Bunlar çoğunlukla sık nüks eden veya kortikosteroide dirençli olgularda denenirler.

Eritem anüler santrifüj

Eritem anüler santrifüj (EAS), etyolojisinde çok çeşitli hastalıklar bulunan, ancak daha az sıklıkla maligniteler ile birlikte olabilen reaktif dermatozdur^{20,21}. Figüre eritemlerin en sık görülenidir. Malignite ile ilişkili EAS, lenfoma ve lösemi başta olmak üzere en sık lenfoproliferatif malignitelere eşlik etmektedir. Kadınlarda daha sık görülür. Genellikle malign tümörün tedavisi ile birlikte EAS lezyonları da gerilemekte, altta yatan malignitenin nüks etmesi ile de tekrarlamaktadır²².

EAS, kenarı kabarık anüler (halkasal) eritemli lezyonlar ile karakterizedir (Resim 4). Lezyonlar ürtiker benzeri papüller şeklinde başlar, yuvarlak veya oval bir desen oluşturacak şekilde periferde doğru yavaşça genişlerken merkezden solmaya başlar²² (Resim 5). Genişleme hızı değişken olmakla beraber genellikle 2-3 mm/gün olup, 2 haftada 6-8 cm çapa ulaşabilir. Lezyon büyürken kenarında ince bir skuam bırakabilir. Lezyon sayısı nadiren tek ya da çok sayıda (Resim 5) olabilir, ama genellikle birkaç adettir. Altta yatan hastalıkla da ilişkili olarak birkaç gün, hafta ya da nadiren birkaç ay kaldıktan sonra spontan olarak kaybolur. En sık yerleşim yeri gluteal bölge, bacaklar ve kollar olmakla beraber vücudun her yerinde görülebilmektedir^{22,23}.

EAS her yaş grubunda ortaya çıkabilse de genç erişkinlerde daha sıktır. EAS'nin yüzeysel ve derin olmak üzere 2 tipi tanımlanmıştır. Yüzeysel formun genellikle skuamli bordürü bulunur ve kaşıntılıdır. Derin EAS ise indüre ve skuamsız kenarlı olup kaşıntı nadirdir^{22,23}.

Histopatolojik olarak lenfositik perivasküler infiltrasyon her iki EAS formunda da görülmektedir. Yüzeysel formda akantoz, spongiyoz, parakeratoz, epidermal hiperplazi, papiller dermiste ödem ve perivasküler infiltrasyon daha belirgin bulgulardır. Öte yandan derin EAS'da orta ve derin dermiste karakteristik olarak manşon tarzında perivasküler infiltrasyon saptanır²².

EAS etyolojisinde çok sayıda neden üzerinde durulmaktadır. Enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal, viral, parazitik, mikobakteriyel), ilaçlar (salisilatlar, antibiyotikler, antimalaryaller, simetidin gibi), endokrin hastalıklar, gebelik ve sistemik hastalıklar EAS'yi tetikleyebilir^{22,24,25}. Ayrıca lenfoproliferatif ve solid maligniteler EAS'ye eşlik edebilmektedir. Bu şekilde ortaya çıkan EAS lezyonlarının kayboluşu da sıklıkla malignitenin seyri ile uyumludur²².

Chodkiewicz ve Cohen tarafından dünya literatürü taranmış ve EAS'ye eşlik eden malignitesi olan 40 olgu bulunmuştur²². Bu neoplazilerin %62,5'inin lenfoproliferatif, %37,5'inin solid tümörler olduğu belirtilmiştir²². Lösemi ve lenfoma 11'er hastada saptanarak EAS ile en sık ilişkili maligniteler olarak tanımlanmışlardır^{22,26-32}. Solid tümörler



Resim 4. Eritem anüler santrifüjün tipik anüller şekilli, eritemli plakları



Resim 5. Eritem anüler santrifüj; yaygın anüler plaklar

ise akciğer kanseri (5 olgu), meme kanseri (2 olgu), gastrointestinal kanserler (3 olgu), prostat kanseri (2 olgu), peritoneal kanser (1 olgu), nazofarengeal kanser (1 olgu) ve karsinoid tümör (1 olgu) olarak belirtilmiştir^{22,33-38}. Bu 40 olgunun yaş ortalaması 55 olup %64'ü kadındır. EAS lezyonlarının en sık yerleştiği alan ekstremiteler olarak saptanmıştır. Olguların %46'sında EAS lezyonları malignite tanısından önce ortaya çıkarken, %33'ünde eş zamanlı, %21'inde ise neoplaziden sonra saptanmıştır²². Ülkemizden prolaktinomaya eşlik eden bir EAS olgusu bildirilmiştir³⁹.

Chodkiewicz ve Cohen tarafından yapılan bu çalışmada izlem bilgilerine ulaşılabilen 22 hasta değerlendirilmiş, 6 hastanın malignitesi nedeniyle kaybedildiği, 11 hastanın EAS lezyonlarının altta yatan malignitenin tedavisi ile gerilediği, 3 kronik lenfositik lösemi hastasının malignitesinin sebat etmesine rağmen EAS lezyonlarının topikal kortikosteroidle gerilediği, 2 hastanın lezyonlarının malignite cerrahisi sonrası ortaya çıktığı belirtilmiştir²². Sadece lenfoproliferatif malignitesi olanlarda EAS lezyonları hastalığın nüksü ile tekrarlaraken solid tümörlerde bu gözlenmemiştir²². Literatür bilgileri değerlendirildiğinde EAS ile malignite birlikteliğinin çok sık gözlenmediği ve çok farklı maligniteler ile birlikte olduğu söylenebilir. Bu hastalarda çok ayrıntılı bir malignite taraması yapıp yapılmaması konusunda belirlenmiş bir protokol da bulunmamaktadır.

İdyopatik olan derin EAS tedavisinde sistemik, yüzeysel olanda ise topikal kortikosteroidler ana tedavi seçeneği olup, lezyonlarda kaşıntı varsa sistemik antihistaminikler de kullanılmaktadır. Paraneoplastik EAS lezyonlarında ise iyileşmenin altta yatan malignitenin tedavisi ile de sağlanabildiği gösterilmiştir. Öte yandan malignitenin tedavisine rağmen EAS'nin bağımsız bir seyir gösterdiği olgular da bildirilmiştir²².

Nekrotik migratuvar eritem

Nekrotik migratuvar eritem (NME) sıklıkla, glukagon salgılayan pankreas adacık hücre tümörü olan glukagonoma ile birliktelik gösteren paraneoplastik bir hastalıktır⁴⁰. NME nadir görülen figüre eritemler arasında yer alır ancak ortaya çıktığında çoğunlukla bir tümör göstergesi olduğu düşünülür. Multifaktöryel malnutrisyon denilen çinko, aminoasitler ve esansiyel yağ asitleri kombinasyonunun azalması tablosunun, deride inflamasyona yol açan araziidonik asit üretimini artırması NME patogenezinde kabul gören en olası hipotezdir⁴¹.

NME, glukagonoma ya da glukagon salgılayan tümörler için patognomonik kabul edilmekle beraber karaciğer hastalığı, malabsorbsiyon bozuklukları, adacık dışı hücre tümörlerinde de bildirilmiştir⁴². NME'ye eşlik eden diğer maligniteler psödoglukagonoma sendromuna yol açan tümörler olup küçük hücreli akciğer kanseri, karaciğer kanseri, insülin sekresyonu yapan tümörler ve duodenal neoplazmlardır⁴³⁻⁴⁴. Döküntü sıklıkla perioral ya da inguinal alandan başlar. Başlangıçta düzensiz sınırlı, kavisli ya da polisiklik paternde, pembe-kırmızı makülopapüler döküntü şeklindedir. Ancak üzerinde gevşek büller gelişir ve bunlar kolayca açılıp krutlanırken lezyon kenarında yeni vezikül oluşumu devam eder^{42,45,46}.

NME'de histolojik bulgular özgün değildir ve hastalığın derecesine göre değişkenlik gösterir. Ödem, bazal hücre hiperplazisi, düzensiz akantoz, lenfositten zengin perivasküler infiltrasyon, yüzeysel nekroz gösteren vakuollü epidermal hücreler ve parakeratoz görülebilir^{39,45}.

NME tedavisinde temel yaklaşım altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Öte yandan glukagon salınımını inhibe eden oktreotid tedavisi yanısıra aminoasit ve yağ asiti infüzyonları⁴⁷ ile de deri lezyonlarında başarılı sonuçlar alınmaktadır⁴⁸.

Eritema giratum repens

Eritema giratum repens (EGR) nadir bir figüre eritem tipi olup ilk olarak meme kanserli bir hastada tümör tanısından önce ortaya çıkışı ile tanımlanmıştır³⁹. Kadınlara oranla erkeklerde daha çok rastlanan hastalık en sık 5-6. dekatlarda görülür. Lezyonlar yaygın, serpijinöz, polisiklik ve kaşıntılı eritem şeklindedir. Lezyon kenarında deskuamasyon bırakarak genişler ve ağaç gövdesi yüzeyi gibi konsantrik bir desen oluşturur^{45,49,50}. El ve ayaklar çoğunlukla korunmuştur ancak bazen palmoplantar hiperkeratoz, iktiyoz ve tırnak bozuklukları görülebilir^{45,49}.

EGR'li hastaların %82'sinde eşlik eden malign tümör saptanmıştır⁴⁵. Bu da altta yatan malignite yönünden çok ayrıntılı bir araştırma yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Akciğer kanseri (%32) en sık eşlik eden malignite olup bunu özefagus (%8) ve meme (%6) tümörleri takip etmektedir^{45,51}. Bunlar dışında kolon, mide, mesane, prostat, uterus, rektum, pankreas kanserleri ve multipl myelomla da birlikteliği bildirilmiştir³⁹.

EGR'nin histopatolojisi özgün değildir. Hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz ve spongiyozla birlikte dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon bulunur^{39,52}. Fiziopatolojisi tam olarak bilinmeyen hastalıkta immun mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Direkt immun floresan incelemede bazal membranda C3 ve/veya IgG depolanması görülebilir^{39,52}.

EGR lezyonları altta yatan malignitenin tedavisi ile haftalar içinde geriler. Dolayısıyla paraneoplastik ilişki çok belirgindir. Ayrıca immunsupresif ve antihistaminik kullanımına da yanıt veren olgular bildirilmiştir³⁹.

Subkorneal püstüler dermatoz

Subkorneal püstüler dermatoz (SPD) kronik, tekrarlayıcı özelliği olan püstüllerin baskın olduğu bir hastalıktır. İlk olarak 1956 yılında Sneddon ve Wilkinson tarafından tanımlanmıştır⁵³. Kadınlarda daha sık olmak üzere orta yaş grubunda görülür. Döküntü başlıca gövde (Resim 6 ve 7) ve ekstremitelerinde yerleşirken palmoplantar alanda nadiren görülür, yüz ve mukozal lezyona ise neredeyse hiç rastlanmaz. Püstüller kendiliğinden iyileşmeye eğilimli olsa da yenileri çıkmaya devam eder. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Akantoliz ve spongiyoz olmadan subkorneal nötrofil birikimi ile steril subkorneal püstül oluşumu en belirgin histolojik özelliğidir. Ancak geç lezyonlarda akantoliz de görülebilir. Klasik SPD'de direkt ve indirekt immunfloresan incelemeler negatiftir⁵⁴.



Resim 6. Subkorneal püstüler dermatozlu hastada aksilla ve gövdede püstüler lezyonlar ve gerileyen lezyonların yerinde hiperpigmentasyon

Hastalığın etyolojisi bilinmemekle beraber benign monoklonal IgA gamopatisi⁵⁵ ve piyoderma gangrenozum⁵⁶ ile birlikteliği iyi bilinmektedir. Her ikisi de SPD tanısından önce ya da sonra gelişebilir. SPD, malignitelere ve özellikle IgA tip multipl myeloma da eşlik edebilmektedir⁵³. Tüm SPD hastalarının altta yatabilecek multipl myelom açısından taranması, serum ve idrarda paraproteinemi yönünden araştırılması önerilmektedir. SPD'ye eşlik ettiği bildirilen diğer maligniteler kronik lenfositik lösemi, metastatik timoma, apudoma ve akciğerin epidermoid karsinomudur^{54,58-60}.

SPD tedavisinde dapson ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Ancak tedavi uzun sürmekte ve lezyonları kontrol eden dozda ilacı aylarca veya yıllarca kullanmak gerekebilmektedir. Asitretin, etretinat, PUVA, geniş ve dar bant UVB daha nadir kullanılan tedavi seçenekleridir. Myeloma eşlik eden SPD tedavisinde paraproteinemiyi azaltan kemoterapi deri lezyonlarını da düzeltebilmektedir⁵⁴.

Piyoderma gangrenozum

Piyoderma gangrenozum (PG) nadir görülen, kronik seyirli, isminden farklı olarak infeksiyöz olmayan, inflamatuvar nötrofilik dermatozdur⁶¹⁻⁶⁴. PG tipik olarak ağrılı bir nodül veya püstül ile başlayıp, hızlı ilerleyen, sınırları belirlenemeyen, kenarları deriden kabarık, menekşe moru renginde, dokunmakla hassas, mukopürülan veya hemorajik eksudalı, geniş deri ülserleri ile karakterize olur (Resim 8)^{63,65,66}. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, anormal nötrofil kemotaksisinin patogeneze primere sorumlu olduğu düşünülmektedir⁶⁷.

PG özellikle 20-50 yaşlar arasında olmak üzere genç ve orta yaşlı erişkinlerde ve erkeklere göre kadınlarda daha sık görülür^{64,68-73}. Genel insidansı yılda 3-10 milyonda birdir^{70,73}. En sık gövde ve ekstremitelerde yerleşmektedir. Atipik bölgeler olarak baş ve boyun, genital bölge nadiren tanımlanmıştır⁷³.

Powell ve arkadaşları⁷⁴ PG'yi klinik olarak ülseratif, büllöz, püstüler ve vejetatif tip olmak üzere 4 ana grupta sınıflandırmışlardır. Her bir grupta klinik ve histolojik görünüm, progresyon hızı, ilişkili olduğu hastalıklar ve tedavi seçenekleri farklılıklar göstermektedir.

En sık rastlanan ülseratif form genellikle alt ekstremitelerde ve gövdede, kenarları kabarık ve decole, mukopürülan ülserler şeklinde görülür. İyileşen lezyonların yerlerinde sikatris kalır (Resim 9).



Resim 7. Subkorneal püstüler dermatozda gövdede yerleşen, eritemli zeminde püstüller ve püstüllerin açılmasıyla oluşan krutlar şeklinde tipik görünüm

Sıklıkla romatolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları ve monoklonal gamopatilerle ilişkili olabilir⁷⁴⁻⁷⁸. Püstüler form ise sıklıkla inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili olup, etrafı eritemli halo ile çevrili multipl steril, simetrik püstüllerle karakterizedir^{62,64,73}. Büllöz PG'de ağrılı büller zemininde ortaya çıkan ülser daha yüzeysel ve daha az destrüktiftir. Daha çok hematolojik malignitelerin seyri sırasında ortaya çıkması açısından önem taşır^{61,62,64,73}. Vejetatif PG (yüzeysel granülomatöz piyoderma) lokalize, yavaş genişleyen, agresif olmayan, genellikle ağrısız, verrüköz ve ülseratif lezyonlarla karakterizedir^{64,73}. Daha çok baş-boyun bölgesine yerleşir ve çoğunlukla sistemik bir hastalıkla birlikteliği yoktur⁷³.

PG'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir^{62,73}. Ancak hastaların yaklaşık yarısında altta yatan sistemik bir hastalık vardır^{63,73,74}. Bunların başlıcaları inflamatuvar barsak hastalıkları, artrit, lösemi, hepatit, primer biliyer siroz, internal malignite ve monoklonal gamopati, lösemi, lenfoma ve myelodisplastik sendrom gibi lenfoproliferatif hastalıklardır^{72-75,79} (Tablo 2). PG'li olguların %7'si malignitelerle ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte hastalık atipik varyantıyla ortaya çıkarsa malignite ile ilişkisi %27'lere kadar yükselebilir⁷¹. En sık ilişkili olduğu malignite akut miyeloid lösemidir. Bunu multipl myelom ve kolorektal kanserler izler⁷¹.

PG tanısı, karakteristik deri lezyonlarının varlığına ve olası diğer hastalıkların dışlanmasına dayanır^{62,63,74,75}. Lezyondan biyopsi



Resim 8. Ülseratif piyoderma gangrenozum



Resim 9. Piyoderma gangrenozumun gerilemiş lezyonlarına ait sikatris ve aktif ülser bir arada görülmektedir

ve kültür incelemesi yapılmalıdır. Histopatolojik görünüm özgün olmasa da nötrofillerin baskın olduğu inflamatuvar infiltrasyon tanıyı destekleyebilir. PG tanısında iki hedef vardır: birincisi, ülserasyonun diğer nedenlerinin dışlanması, ikincisi ise ilişkili olabilecek bir sistemik hastalık varlığının saptanmasıdır. Bazı çalışmalarda majör ve minör tanı kriterleri tanımlanmıştır. Buna göre 2 majör ve en az 2 minör kriterle sahip hastalara PG tanısı konabilmektedir^{72,79} (Tablo 3). Hastaların %30'unda paterji fenomeni pozitifdir.

Laboratuvar bulguları, eşlik eden hastalığın belirtilerini yansıtabilir. PG'li hastalarda hemogram, rutin biyokimya, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, serum protein elektroforezi, tiroid hormonları, kriyoglobulinler, VDRL, otoantikörlerin varlığı araştırılmalıdır. Taramaya yönelik olarak ayrıca kemik iliği incelemesi, akciğer grafisi, gastrointestinal kanal kontrastlı incelemesi, anjiyografi ve doppler USG



Resim 10. Eritema nodozum; pretibial bölgede yerleşen yüzeysel eritemli subkutan nodül ve plaklar

yapılabilir^{62,69,74,76}. Sıklıkla lökositoz, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyi saptanır, anemi ve düşük serum demiri, hiper veya hipoglobulinemi bulunabilir⁷³.

Günümüzde PG tedavisi için altın bir standart veya kabul edilmiş bir tedavi şeması yoktur. Tedavi lezyonun boyutu, büyüme hızı, yeni lezyonların oluşumu, eşlik eden hastalığın varlığı ve hastanın genel durumu gibi birçok faktör göz önüne alınarak yapılmalıdır^{73,80}. Amaç ülserdeki inflamatuvar olayı baskılamak, ağrıyı azaltmak ve en az yan etkiyle altta yatan hastalığı kontrol altına almaktır. Sistemik bir hastalıkla ilişkili olmayan hafif formlarda topikal tedaviler tercih edilir. Ancak altta yatan bir hastalık saptanan olguların tedavisinde, sistemik hastalığın tedavisi ile PG'de de düzelme sağlanabileceğinden sadece PG değil, eşlik eden sistemik hastalık da hedef alınmalıdır⁷³.

Topikal tedavide güçlü etkili veya intralezyonel (ülser kenarına) kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, nitrojen mustard, sodyum kromoglikat ve 5-aminosalisilik asitin etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur^{65,74,81-85}.

Sistemik tedavide 1-2 mg/kg/gün prednizolon, 2-3 mg/kg/gün siklosporin, 200 mg/gün dapson, klofazimin 300-400 mg/gün, 100-150 mg/gün azatiopirin, 2 gr/gün mikofenolat mofetil, 0,1 mg/kg/gün takrolimus verilebilir^{62,64,65,72-75,80,86-88}. Diğer tedavi seçenekleri arasında plazmaferez, IVIG, talidomid, kolşisin, siklofosamid, metotreksat, sülfasalazin yer almaktadır^{58,61,69,85,86}. Son zamanlarda özellikle inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili dirençli PG olgularında TNF- α blokerlerinin (infliksimab, etanersept, adalimumab) oldukça başarılı olduğu bildirilmiştir^{62,65,91-95}. Tedavideki son gelişmelere rağmen, PG'li hastaların uzun dönemde sonuçları öngörülemede, bazı serilerde mortalite oranı %30 olarak bildirilmektedir. Erkek cinsiyet, ileri yaş ve özellikle hematolojik malignitelerle ilişkili olan büllöz PG tipi kötü prognostik faktörlerdir⁸¹.

Tablo 1. Sweet sendromu tanı kriterleri³

Tablo 2. Piyoderma gangrenozum ile ilişkili hastalıklar^{72-75,79}

Gastrointestinal sistem hastalıkları	İnflamatuvar barsak hastalıkları %15 (ülseratif kolit, Crohn hastalığı), Divertiküloz, Gastrit, Gastrik ve duodenal ülserler, İntestinal polipler, Primer biliyer siroz, Kronik aktif hepatit
Romatolojik hastalıklar	Romatoid artrit, Ankilozan spondilit, Osteoartrit, Polikondrit
Hematolojik hastalıklar	Akut ve kronik myeloid lösemi, Monoklonal gamopatiler (%10), Waldenström makroglobulinemi, Polistemia vera, Lenfoma
Kollajen vasküler hastalıklar	Takayasu arteriti, Wegener granülomatozu, Sistemik lupus eritematozus, Nekrotizan vaskülit, Dermatomyozit
Solid tümörler	Kolon kanseri, Mesane kanseri, Prostat kanseri, Meme kanseri, Over kanseri, Akciğer kanseri, Renal hücreli kanser, Karsinoid tümör
Diğer	Tiroid hastalıkları, Diyabet, HIV, Sarkoidoz,

Tablo 3. Piyoderma gangrenozum tanı kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Tipik olarak menekşe renginde, hızlı ilerleyen, sınırları belirsiz, ağrılı nekrotik ülser Ayırıcı tanıdaki hastalıkların dışlanması (venöz ve arteriyel ülseler, vaskülitler)	Histopatolojik incelemede dermiste nötrofilden zengin infiltrasyon İmmünglobülin veya kompleman veya her ikisinin depolanması İlişkili hastalık varlığı Konvansiyonel tedaviye kısmi yanıt veya yanıtızlık İmmünsupresyon tedavisine yanıt

Tablo 4. Eritema nodozumun eşlik ettiği maligniteler

Kolon adenokarsinomu ¹¹²
Karsinoid tümör ¹⁰⁶
Serviks kanseri ¹¹³
Hepatoselüler karsinom ¹¹⁴
Hodgkin hastalığı ¹¹⁵
Lösemi ¹¹⁶
Akciğer karsinomu ¹¹⁷
Non-Hodgkin lenfoma ¹¹⁸
Pankreas kanseri ¹⁰⁷
Renal karsinom ¹¹⁹
Sarkom ¹²⁰
Mide kanseri ¹⁰¹

Eritema nodozum

Eritema nodozum (EN), en sık rastlanan inflamatuvar pannikülit tipi olup, tüberküloz, sarkoidoz, inflamatuvar barsak hastalığı, Behçet hastalığı veya malignite gibi birçok önemli sistemik hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir⁹⁶.

Klinik olarak simetrik, deriden kabarık, kırmızı ve sıcak, palpasyonla ağrılı, sınırları net olarak seçilemeyen, 1-10 cm çapında, subkutan nodüller şeklinde izlenir (Resim 10)⁹⁶⁻¹⁰⁰. En sık pretibial bölgede yerleşmekle birlikte nadir olarak baş-boyun bölgesi, ön kol ekstansör yüzü, uyluk ve gövdede de ortaya çıkabilir^{96,99,100}. Genellikle 3-6 haftada ülserleşmeksizin, atrofi veya skar dokusu bırakmadan kendiliğinden iyileşir^{96,98,99}. Etiyolojiden bağımsız olarak lezyonların başlamasından 1-3 hafta öncesinde iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, ateş, öksürük ve artralji gibi prodromal semptomlar görülebilir¹⁰⁰.

EN'nin insidansı 1-5/100,000'dir⁹⁶. EN'de yaş ve cinsiyet dağılımı, idyopatik veya sekonder olmasına bağlıdır⁹⁷. İdyopatik olgular her yaşta görülmekle birlikte genellikle 20-45 yaş arasında ve kadınlarda daha siktir. Kadın erkek oranı 3-6/1 olarak bildirilmiştir^{96,97}. Etiyolojisi bilinen olgularda ise; yaş ve cinsiyet dağılımı EN'ye yol açan hastalığın yaş ve cinsiyet dağılımına uymaktadır^{97,99}.

EN'nin etiyolojisi bölgelere ve ülkelere göre değişiklik gösterebilmektedir¹⁰⁰. Olguların %37-60'ında yapılan tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen etyoloji saptanamamaktadır^{96,97,101-103}.

Etiyolojisi saptanan olgularda en sık neden infeksiyonlardır (streptokokal infeksiyonlar, derin fungal infeksiyonlar, tüberküloz vb)^{96,97}. Tüm dünyada bölgesel ayırım yapılmaksızın EN'nin etyolojik dağılımı bir bütün olarak ele alındığında, sarkoidozun infeksiyonlardan sonra 2. sırada yer aldığı görülmektedir^{100-102,104}. Bunların dışında

inflamatuvar barsak hastalığı, Behçet hastalığı, oral kontraseptifler ve bazı antibiyotikler başta olmak üzere çeşitli ilaçlar veya maligniteler de etyolojide rol almaktadır^{96,99}. Ayrıca literatürde çok sayıda hastalığın da ender olarak EN'ye yol açabileceğinden söz edilmektedir^{101,102,104}. Yukarıda verilen oranlardan anlaşılacağı gibi eritema nodozum paraneoplastik özelliği düşük bir reaktif dermatozdur. Bununla birlikte sıklıkla lösemi veya lenfoma gibi hematolojik maligniteler olmak üzere çeşitli malignitelerin deri belirtisi olabilmektedir (Tablo 4)¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Literatürde pankreas kanseri, kolorektal kanser ve karsinoid tümör gibi bazı malignitelere eşlik eden EN olguları bildirilmiştir^{106,107}. Bu durumlarda klinik ve histolojik bulgular idyopatik ya da diğer nedenlerden kaynaklanan EN'den farklı değildir. Ancak EN'nin tedaviye dirençli olması ve şiddetli seyretmesi altta yatan ciddi bir neden olabileceğini gösteren önemli ipuçlarıdır. EN'li bir hastada herhangi bir malignitenin bulunması etyolojinin açıklanması için yeterli değildir. EN'nin paraneoplastik bir bulgu olarak kabul edilebilmesi için her iki hastalığın eş zamanlı ortaya çıkması, EN'nin diğer sebeplerinin dışlanması ve kanser tedavisinden sonra EN'nin gerilemesi gereklidir¹⁰⁹⁻¹¹¹.

EN malignitelerin öncü lezyonu olabilir, tümörün progresyonu ya da rekürrensinde ortaya çıkabilir veya EN etiyolojisi araştırılırken tanı konulabilir¹⁰⁹⁻¹¹¹. Örneğin geçmişte Hodgkin hastalığı öyküsü olan bir olguda EN'nin ortaya çıkması, hastalığın nüksünü ortaya koyabilir¹⁰⁸. Bu nedenle malignite şüphesi duyulduğunda mutlaka ayrıntılı bir araştırma yapılmalıdır⁹⁶.

Hastalığın tanısında klinik bulgular genellikle yeterli olur, şüpheli olgularda kesin tanı için deri ve deri altı dokusunu içine alan derin insizyonel veya eksizyonel eliptik deri biyopsisi yapılması önerilmektedir^{96,97,101,109-111}. Tipik olarak vaskülitik septal pannikülit saptanır.

EN için belirlenmiş bir tedavi protokolü yoktur ve genellikle 3-6 hafta içinde kendiliğinden iyileşmektedir⁹⁷. Asıl tedavi, eğer saptandıysa altta yatan nedene yöneliktir. Olguların çoğunda yatak istirahati ve ıslak kompres yeterli olur. Ciddi veya tekrarlayan EN'de aspirin, indometazin, naproksen gibi non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ağrıyı kontrol altına almak için kullanılabilir⁹⁶. Lezyonlar uzun süre devam ederse potasyum iyodürün faydalı olduğu bildirilmiştir^{97,121}. Sistemik kortikosteroidler nadiren kullanılırlar, kullanılmadan önce mutlaka altta yatan olası bir infeksiyonun dışlanması gerekir. Nodülün merkezine yapılan intralezyonel triamsinolon asetonid injeksiyonu da etkili olmaktadır. Bunların dışında kolşisin, hidroksiklorokin¹²¹⁻¹²³ siklosporin ve talidomidin¹²⁴ de etkili olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak; reaktif dermatozların ilişkili olduğu hastalıklar içinde malignitelerin önemli bir yer tuttuğunu vurgulamak istiyoruz. Eritema giratum repens ve nekrolitik migratuvar eritem paraneoplastik ilişkisinin daha belirgin olduğu hastalıklar olarak öne çıkmaktadır. Diğerlerinde de malignite ile ilişki olsa da oranları daha düşüktür. Bu dermatozların bazılarında malignitelerin eşlik ettiği olgularda klinik özellikler biraz daha

farklı olabilmektedir bazılarında ise böyle bir ipucu yoktur. Malignite taraması çok basit bir işlem değildir ve klinik değerlendirmenin yanı sıra birçok ayrıntılı laboratuvar ve radyolojik inceleme gerektirir. Dolayısıyla sadece gerektiği durumlarda yapılmalıdır. Altta yatan olası malignite tiplerinin bilinmesi bu incelemeyi önemli ölçüde kolaylaştırır. Bu yazıda reaktif dermatozlara eşlik edebilecek maligniteler, geniş bir literatür taraması ile ayrıntılı olarak incelenerek hastalara yaklaşım konusundaki güncel bilgiler özetlenmeye çalışılmıştır.

Kaynaklar

- Sweet RD: An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964;76:349-56.
- Cohen PR, Kurzrock R: Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003;42:761-78.
- Cohen PR: Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;26:2:34.
- Shapiro L, Baraf CS, Richheimer LL: Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). Report of a case. *Arch Dermatol* 1971;103:81-4.
- Strutton G, Weedon D, Robertson I: Pustular vasculitis of the hands. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:192-8.
- Kim MJ, Choe YH: EPONYM. Sweet syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:1439-44.
- Paydas S: Sweet's syndrome: a revisit for hematologists and oncologists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:85-95.
- Bilgili SG, Karadağ AS, Çalka Ö, Bayram İ: Sweet sendromu: 31 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Türkdern* 2013;47:33-8.
- Morgan KW, Callen JP: Sweet's syndrome in acute myelogenous leukemia presenting as periorbital cellulitis with an infiltrate of leukemic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:590-5.
- Urano Y, Miyaoka Y, Kosaka M, et al: Sweet's syndrome associated with chronic myelogenous leukemia: demonstration of leukemic cells within a skin lesion. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:275-9.
- Vignon-Pennamen MD, Juillard C, Rybojad M, et al: Chronic recurrent lymphocytic Sweet's syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases. *Arch Dermatol* 2006;142:1170-6.
- Buck T, González LM, Lambert WC, Schwartz RA: Sweet's syndrome with hematologic disorders: a review and reappraisal. *Int J Dermatol* 2008;47:775-82.
- Paydas S, Sahin B, Zorludemir S: Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res* 2000;24:83-6.
- Culpa L, Crowderb S, Hatcher S: A rare association of Sweet's syndrome with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:396-9.
- Inomata N, Sasaki T, Nakajima H: Sweet's syndrome with gastric cancer. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:1033-4.
- Arai H, Rino Y, Yamanaka S, et al: Lung cancer associated with Sweet's syndrome: report of a case. *Surg Today* 2008;38:639-43.
- Giménez-Arnau A, Carles J, Pla-Ferrer C, et al: Sweet's syndrome and malignancy: a case associated with multiple oral squamous-cell carcinoma. *Dermatology* 1996;193:154-5.
- Glendenning J, Khoo V: Sweet's syndrome in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:397-8.
- Sobol UA, Sherman KL, Smith J, et al: Sweet's syndrome with neurologic manifestations in a patient with esophageal adenocarcinoma: case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2009;48:1062-5.
- Roxburgh AC: Annular centrifugal erythema ("Erythème Annulaire Centrifuge," Darier, 1916). *Proc R Soc Med* 1931;24:1645-6.
- Yaniv R, Shpielberg O, Shpiro D, et al: Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 1993;32:59-61.
- Chodkiewicz HM, Cohen PR: Paraneoplastic erythema annulare centrifugum eruption: PEACE. *Am J Clin Dermatol* 2012;1;13:239-46.
- Tyritig SK: Reactive erythemas: erythema annulare centrifugum and erythema gyratum repens. *Clin Dermatol* 1993;11:135-9.
- Harrison PV: The annular erythemas. *Int J Dermatol* 1979;18:282-90.
- White JW Jr: Gyrate erythema. *Dermatol Clin* 1985;3:129-39.
- Gündeşioğlu AO, Ertaş NM, Celebioğlu S, Hücümenoglu S: Erythema annulare centrifugum: an unusual presentation for acute leukemia. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:798-9.
- Summerly R: The figurate erythemas and neoplasia. *Br J Dermatol* 1964;76:370-3.
- Zultak M, Blanc D, Merle C, et al: Erythema annulare centrifugum and acute myeloblastic leukemia. *Ann Dermatol Venereol* 1989;116:477-80.
- Helbling I, Walewska R, Dyer MJ, et al: Erythema annulare centrifugum associated with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 2007;157:1044-5.
- Miljkovic J, Bartenjev I: Hypereosinophilic dermatitis-like erythema annulare centrifugum in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:228-31.
- Villette B, TuUiez M: Erythema annulare centrifugum and Hodgkin's disease. *Ann Dermatol Venereol* 1990;117:889-90.
- Carlesimo M, Fianza L, Mari E, et al: Erythema annulare centrifugum associated with mantle b-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2009;89:319-20.
- Panasiti V, Devirgiliis V, Curzio M, et al: Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of breast carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:318-20.
- Ravic-Nikolic A, Milicic V, Jovic-Dagovic B, Ristic G: Gyrate erythema associated with metastatic tumor of gastrointestinal tract. *Dermatol Online J* 2006;12:11.
- Monsieur I, Meysman M, Noppen M, et al: Non-small-cell lung cancer with multiple paraneoplastic syndromes. *Eur Respir J* 1995;8:1231-4.
- Dourmishev LA, Gergovska MJ, Nikolova KK, Balabanova MB: Erythema annulare centrifugum in a patient operated on for breast carcinoma. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18:264-6.
- Dupré A, Carrère A, Bonafé JL, et al: Erythema annulare centrifugum of the legs symptomatic of prostate adenocarcinoma; a specific paraneoplastic syndrome?. *Ann Dermatol Venereol* 1979;106:789-92.
- Murray D, Eady RA: Migratory erythema and eosinophilic cellulitis associated with nasopharyngeal carcinoma. *J R Soc Med* 1981;74:845-7.
- Baykal C, Özkaya Gürsoy E: Prolaktinomaya eşlik eden eritem anüler santrifüj. *Türkdern* 1994;28:46-8.
- da Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, et al: Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates*. *An Bras Dermatol* 2013;88:9-22.
- Tierney EP, Badger J: Etiology and pathogenesis of necrolytic migratory erythema: review of the literature. *Med Gen Med* 2004;10;6:4.
- Mullans EA, Cohen PR: Iatrogenic necrolytic migratory erythema: a case report and review of nonglucagonoma-associated necrolytic migratory erythema. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:866-73.
- Lolis MS, Krishtul A, Vidal C, et al: Necrolytic migratory erythema associated with a metastatic neuroendocrine tumor. *Cutis* 2011;87:78-80.
- Dal Coletto CC, de Mello AP, Piquero-Casals J, et al: Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma syndrome: a case report. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2001;56:183-8.
- Pipkin CA, Lio PA: Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. *Dermatol Clin* 2008;26:1-15.
- Teixeira RC, Nico MM, Ghideti AC: Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma: a report of 2 cases. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63:267-70.
- Alexander EK, Robinson M, Staniec M, Dluhy RG: Peripheral amino acid and fatty acid infusion for the treatment of necrolytic migratory erythema in the glucagonoma syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:827-31.
- Bewley AP, Ross JS, Bunker CB, Staughton RC: Successful treatment of a patient with octreotide-resistant necrolytic migratory erythema. *Br J Dermatol* 1996;134:1101-4.
- Ramos-E-Silva M, Carvalho JC, Carneiro SC: Cutaneous paraneoplasia. *Clin Dermatol* 2011;29:541-7.
- De La Torre-Lugo EM, Sanchez JL: Erythema gyratum repens. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:89-90.
- Ehst BD, Minzer-Conzetti K, Swerdlin A, Devere TS: Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Curr Probl Surg* 2010;47:384-445.
- Ersay Evans S, Karaduman A: Eritemli Dermatozlar. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2009;3:55-62.
- Sneddon IB, Wilkinson DS: Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1956;68:385-94.
- Cheng S, Edmonds E, Ben-Gashir M, Yu RC: Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:229-33.
- Kasha EE Jr, Epinette WW: Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) in association with a monoclonal IgA gammopathy: a report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:854-8.
- Scerri L, Zaki I, Allen BR: Pyoderma gangrenosum and subcorneal pustular dermatosis, without monoclonal gammopathy. *Br J Dermatol* 1994;130:398-9.
- Atukorala DN, Joshi RK, Abanmi A, Jeha MT: Subcorneal pustular dermatosis and IgA myeloma. *Dermatology* 1993;187:124-6.
- Brown SJ, Barrett PD, Hendrick A, Langtry JA: Subcorneal pustular dermatosis in association with chronic lymphocytic leukaemia. *Acta Derm Venereol* 2003;83:306-7.

59. Villey MC, Ehrsam E, Marrakchi S, et al: Apudoma and subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease). *Dermatology* 1992;185:269-71.
60. Buchet S, Humbert P, Blanc D, et al: Subcorneal pustular dermatosis associated with epidermoid carcinoma of the lung. *Ann Dermatol Venereol* 1991;118:125-8.
61. Yavuz E, Yeşilova Y, Sula B: Paraneoplastik dermatozlar. *Haseki Tıp Bülteni* 2010;48:61-7.
62. Tüzün Y, Maraşoğlu Ö: Pyoderma gangrenosum. *J Turk Acad Dermatol* 2007;1:71301r.
63. Wollina U: Pyoderma gangrenosum—a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:19.
64. Şeremet S, Yüksel Eİ, Gürel MS, ve ark: Piyoderma gangrenozum. *İstanbul Tıp Dergisi* 2007;4:49-52.
65. Eichhorn PJ: Pyoderma gangrenosum. *Dermatol Ther* 2001;14:100-10.
66. Mlika RB, Riahi I, Fenniche S, et al: Pyoderma gangrenosum: a report of 21 cases. *Int J Dermatol* 2002;41:65-8.
67. Serdar ZA, Yaşar Ş, Güneş P: Piyoderma gangrenozum: 20 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Türkderm* 2011;45:83-7.
68. Pereira N, Brites MM, Gonçalves M, et al: Pyoderma gangrenosum—a review of 24 cases observed over 10 years. *Int J Dermatol* 2013;52:938-45.
69. Callen JP: Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998;351:581-5.
70. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO: Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985;55:173-86.
71. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V: Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:745-62.
72. Van den Driesch P: Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997;137:1000-5.
73. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, et al: Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1008-17.
74. Powell FC, Su WP, Perry HO: Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:395-409.
75. Wollina U: Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:149-58.
76. Schwaegerle SM, Bergfeld WF, Senitzer D, Tidrick RT: Pyoderma gangrenosum: a review. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:559-68.
77. Ahmadi S, Powell FC: Pyoderma gangrenosum: uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005;23:612-20.
78. Török L, Kirschner A, Gurzó M, Krenács L: Bullous pyoderma gangrenosum as a manifestation of leukemia cutis. *Eur J Dermatol* 2000;10:463-5.
79. Su WP, Davis MD, Weenig RH, et al: Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43:790-800.
80. Miller J, Yentzer BA, Clark A, et al: Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:646-54.
81. Wenzel J, Gerdson R, Philipp-Dormston W, et al: Topical treatment of pyoderma gangrenosum. *Dermatology* 2002;205:221-3.
82. Tamir A, Landau M, Brenner S: Topical treatment with 1% sodium cromoglycate in pyoderma gangrenosum. *Dermatology* 1996;192:252-4.
83. Sanders CJ, Hulsmans RF: Successful treatment of pyoderma gangrenosum with topical 5-aminosalicylic acid. *Cutis* 1993;51:262-4.
84. Tsele E, Yu RC, Chu AC: Pyoderma gangrenosum response to topical nitrogen mustard. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:437-40.
85. Conrad C, Trüeb RM: Pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:334-42.
86. Arbisser JL, Moschella SL: Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:241-7.
87. Wollina U, Karamfilov T: Treatment of recalcitrant ulcers in pyoderma gangrenosum with mycophenolate mofetil and autologous keratinocyte transplantation on a hyaluronic acid matrix. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:187-90.
88. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU: Successful therapy of refractory pyoderma gangrenosum and periorbital phlegmona with tacrolimus [FK506] in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:421-4.
89. Peuckmann V, Fisch M, Bruera E: Potential novel uses of thalidomide: focus on palliative care. *Drugs* 2000;60:273-92.
90. Kontochristopoulos GJ, Stavropoulos PG, Gregoriou S, Zakopoulou N: Treatment of pyoderma gangrenosum with low-dose colchicine. *Dermatology* 2004;209:233-6.
91. Sapienza MS, Cohen S, Dimarino AJ: Treatment of pyoderma gangrenosum with infliximab in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2004;49:1454-7.
92. Roy DB, Conte ET, Cohen DJ: The treatment of pyoderma gangrenosum using etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:128-34.
93. Hubbard VG, Friedmann AC, Goldsmith P: Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *Br J Dermatol* 2005;152:1059-61.
94. Pastor N, Betloch I, Pascual JC, et al: Pyoderma gangrenosum treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Clin Exp Dermatol* 2006;31:152-3.
95. Pomerantz RG, Husni ME, Mody E, Qureshi AA: Adalimumab for treatment of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2007;157:1274-5.
96. Schwartz RA, Nervi SJ: Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician* 2007;75:695-700.
97. Mert A: Eritema nodozum: 9 yıllık deneyim. *Cerrahpaşa J Med* 2002;33:47-59.
98. Adışen E, Şeker Ü, Güler MA: Eritema nodozumda etyolojik faktörler. *Türkderm* 2008;42:113-7.
99. Requena L, Yus ES: Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 2008;26:425-38.
100. Passarini B, Infusino SD: Erythema nodosum. *G Ital Dermatol Venereol* 2013;148:413-7.
101. Garcı́a-Porrú́a C, Gonzá́lez-Gay MA, Vázquez-Caruncho M, et al: Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in defined population. *Arthritis Rheum* 2000;43:584-92.
102. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E: Erythema nodosum and associated diseases: a study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998;37:667-72.
103. Psychos DN, Voulgari PV, Skopouli FN, et al: Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol* 2000;19:212-6.
104. Puavilai S, Sröprachaya-Anunt S, Charuwichötratana S, et al: Etiology of erythema nodosum. *J Med Assoc Thai* 1995;78:72-5.
105. Sullivan R, Clowers-Webb H, Davis MD: Erythema nodosum: a presenting sign of acute myelogenous leukemia. *Cutis* 2005;76:114-6.
106. Lin JT, Chen PM, Huang DF, et al: Erythema nodosum associated with carcinoid tumour. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:426-7.
107. Durden FM, Variyam E, Chren MM: Fat necrosis with features of erythema nodosum in a patient with metastatic pancreatic carcinoma. *Int J Dermatol* 1996;35:39-41.
108. Bonci A, Di Lernia V, Merli F, Lo Scocco G: Erythema nodosum and Hodgkin's disease. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:408-11.
109. Camilleri MJ, Daniel Su WP: Cutaneous T cell lymphomas. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. 6th ed, New York, The McGraw-Hill Companies, 2003;1047-63.
110. White WL, Hitchcock MG: Diagnosis: erythema nodosum or not? *Semin Cutan Med Surg* 1999;18:47-55.
111. Tay YK: Erythema nodosum in Singapore. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:377-80.
112. Lillo A, Gil MJ, Jimenez R, Monferrer R: Eritema nudoso y adenocarcinoma de colon. *Med Clin (Barc)* 1997;108:318.
113. Altomare GF, Capella GL: Paraneoplastic erythema nodosum in a patient with carcinoma of the uterine cervix. *Br J Dermatol* 1995;132:667-8.
114. Glinkov S, Krasnaliev I, Atanassova M: Hepatocellular carcinoma associated with paraneoplastic erythema nodosum and polyarthritis. *J Hepatol* 2003;39:656-7.
115. Reynolds NJ, Kennedy C: Erythema nodosum and cutaneous vasculitis associated with recurrence of Hodgkin's disease. *Br J Dermatol* 1990;123:101-2.
116. SuLLivan R, Clowers-Webb H, Davis MD: Erythema nodosum: a presenting sign of acute myelogenous leukemia. *Cutis* 2005;76:114-6.
117. Perez NB, Bernad B, Narvaez J, Valverde J: Erythema nodosum and lung cancer. *Joint Bone Spine* 2006;73:336-7.
118. Parodi A, Costari R, Rebora A: Erythema nodosum as the presenting symptom of gastric centrofollicular lymphoma. *Int J Dermatol* 1989;28:336-7.
119. Weinstein A, Bujak D, Mittelman A, Davidian M: Erythema nodosum in a patient with renal cell carcinoma treated with interleukin 2 and lymphokine-activated killer cells. *JAMA* 1987;258:3120-1.
120. Hannuksela M: Erythema nodosum. *Clin Dermatol* 1986;4:88-95.
121. Horio T, Imamura S, Danno K, Ofuji S: Potassium iodide in the treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis. *Arch Dermatol* 1981;117:29-31.
122. Wallace SL: Erythema nodosum treatment with colchicine. *JAMA* 1967;202:1056.
123. Jarret P, Goodfield MJ: Hydroxychloroquine and chronic erythema nodosum. *Br J Dermatol* 1996;134:373.
124. Tremaine WJ: Treatment of erythema nodosum, aphthous stomatitis, and pyoderma gangrenosum in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:68-9.