

# Göz Bulguları ile Birliktelik Gösteren ve Siklofosfamid Tedavisine Yanıt Veren Bir Papüler Müsinoz Olgusu

## *A case of Papular Mucinosis Associated with Ocular Findings and Responded to Treatment with Cyclophosphamide*

Pınar Gülcan, Melek Koç, Fehmi Baran, Cemal Kocabaşoğlu\*, A. Baki Mudun\*\*

Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji,  
\*Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ve \*\*Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Papüler müsinozis veya liken miksödematosis, deride fibroblast proliferasyonu ve asit mukopolisakaritlerin aşırı birikimi ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Skleromiksödeme hastalığının daha jeneralize olduğu ve papüler lezyonlara diffüz skleroz ile eritemin de eşlik ettiği formdur. Hastalarda total serum protein değerleri genellikle normal olmakla birlikte, özellikle de skleromiksödeme klinik formunda serum protein elektroforezinde paraproteinemi hemen daima mevcuttur. Skleromiksödeme hastalarda saptanan göz bulguları korneal opasiteler, göz kapağı derisinde kalınlaşma, lagofthalmi, ektropion olarak bildirilmiştir. Hastalığın tedavisinde değişik tedavi şemaları denenmekle birlikte, tek başına faydalı bir ilaç mevcut değildir. Paraproteineminin eşlik etmediği, fakat göz muayenesinde bilateral yoğun papilla ve makula ödemi ile periferik retinada noktasal hiperflöresan gösteren lezyonlar şeklinde müsinoz birikimler saptanan, klinik ve histopatolojik özellikleri ile skleromiksödeme tanısı koyulan ve siklofosfamid ile tedavi edilen 54 yaşında bir bayan hasta sunulmaktadır. (*Türkderm 2006; 40 (Özel Ek B): B88-B92*)

**Anahtar Kelimeler:** Papüler müsinoz, skleromiksödeme, siklofosfamid

### Summary

Papular mucinosis or lichen myxedematosus is a rare disorder characterized by proliferation of fibroblasts and excessive deposition of acid mucopolysaccharides in the skin. A clinical variant of papular mucinosis is scleromyxedema, in which the disease is more generalized and is accompanied by erythema and sclerosis. Paraproteinaemia is almost always found on serum electrophoresis, particularly in those with the clinical form of scleromyxedema, although total serum protein values are usually normal. Ophthalmic findings in patients with scleromyxedema are corneal opacities, thickened eyelid skin, lagophthalmos, and ectropion. Despite experience with multiple forms of therapy, no single agent has been proved uniformly beneficial in this disorder.

A 54-year-old female patient who was diagnosed as scleromyxedema on the basis of clinic and histopathologic findings and whose skin and ocular disorder were both treated with cyclophosphamid is presented. (*Türkderm 2006; 40 (Suppl B): B88-B92*)

**Key Words:** Papular mucinosis, scleromyxedema, cyclophosphamid

Liken miksödematosis (LM), ilk olarak 1906 yılında Dubreuilh tarafından tarif edilmiş, nadir görülen bir deri hastalığıdır<sup>1</sup>. Deride papüler-likenoid erupsiyon, müsinoz birikimi ve paraproteinemi ile karakterizedir<sup>2</sup>. Skleromiksödeme (SM) 1953'de Montgomery ve Underwood tarafından 4 farklı klinik tipi tarif edilen LM'nin en sık görülen tipidir ve bu terim ilk kez 1954'te Gottron tarafından kullanılmıştır<sup>1</sup>. Daha çok kadınlarda görülen bir hastalık olan SM'de deride diffuz mukoid madde birikimine ek olarak kontrol edilemeyen bir fibroblastik akti-

vite mevcuttur<sup>3</sup>. Vakaların çoğu 30-50 yaş arası erişkinlerdir. Klinik olarak deride 2-3 mm çapında izole, sık yerleşimli, asemptomatik likenoid papüller, diffuz skleroz ve eritem mevcuttur<sup>3</sup>. Bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar ülkemizde SM vakası yayınlanmamıştır.

### Olgu

Elliki yaşında kadın hasta, derisinde kabarıklıklar, sertleşme ve kaşıntı, eklem ağrıları, eklemelerinde hareket kı-

**Yazışma Adresi:** Dr. Pınar Gülcan, Yeşil Belgrad Evleri F Blok Daire: 10, Göktürk, Eyüp, Türkiye

Tel.: 0212 221 77 77/1243 Fax: 0212 231 15 36 E-mail : pgulcan@yahoo.com **Alındığı tarih:** 04.03.2004 **Kabul tarihi:** 17.06.2004



sıtlılığı şikayetleri ile başvurdu. Hastanın şikayetleri ilk kez başvuru tarihinden iki yıl önce, dirsek bölgesinde 3-4 adet, deri renginde, sert kabarıklık şeklinde başlamış, zaman içinde bu kabarıklıklar göz etrafına, enseye ve kollara yayılmış. Bu arada özellikle el parmak eklemlerinde yoğun olmak üzere tüm eklemlerinde ağrı, hareket kısıtlılığı ve kabarıklık olan deri bölgelerinde sertleşme başlamış. Çeşitli sağlık kuruluşlarına başvuran hastadan alınan mükerrer deri biyopsi sonuçları ile klinik bulgulara göre hastaya skleroderma, skleromiksödem gibi değişik tanımlar koyularak tedavi uygulanmış. Fakat şikayetler giderek artmaya devam etmiş.

Öz ve soygeçmişinde herhangi bir özellik saptanmayan hastanın yapılan sistemik muayenesinde lokomotor sistem dışındaki sistem muayeneleri normal bulundu. Lokomotor sistem muayenesinde ise el ve ayak bileği hareketleri ağırlı idi.

Tüm parmaklarda sklerodaktili yanında proksimal ve distal interfalangial eklemlerde fleksiyon kontraktürü mevcuttu.

Dermatolojik muayenesinde dudaklar incelmış, kontrakte idi ve çevresinde ışınal çizgilenmeler mevcuttu. Periorbital bölge, alın, ense, üst ve alt ekstremiteler, gluteus üzerleri ile el ve ayak sırtlarında deriden daha koyu renkte, düzgün yüzeyli, birbirlerinden ayrı fakat sık yerleşimli kubbemsi papüller mevcuttu. Deri, papüllerin yerleştiği tüm bölgelerde sklerodermik görünümü, palpasyon ile sert fakat serbest idi (Şekil1-2).

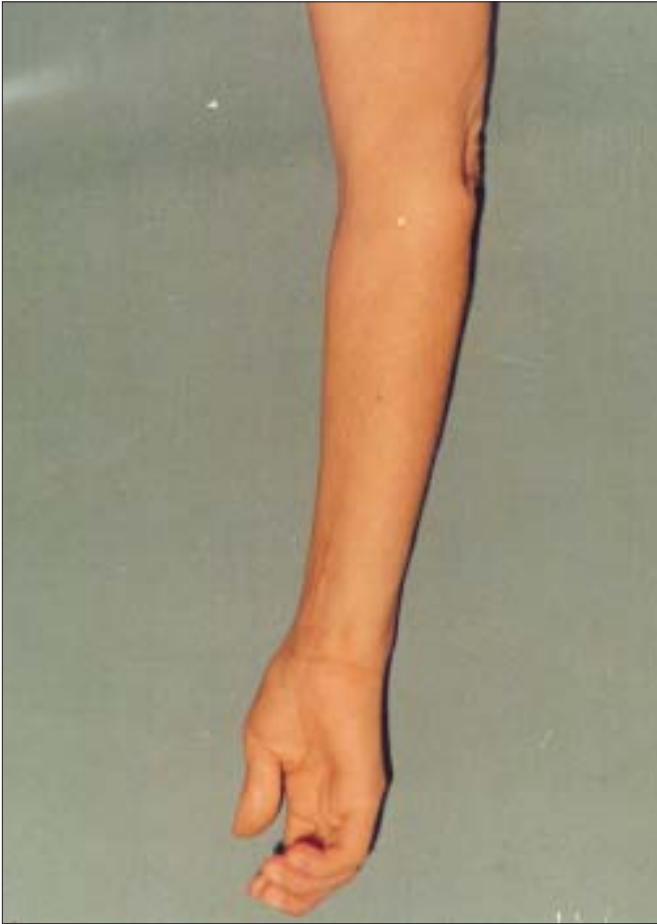
Lezyonlu deri bölgesinden alınan punch biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi sonucunda epidermiste ortohiperke-

ratoz, hafif akantoz, spongiöz, dermiste kollajen lifler arasında odaklar halinde yoğun mukopolisakkarid birikimi, bu alanlarda aktif fibroblastların varlığı, mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, telenjiektazi saptandı (Şekil 3). Yapılan Alcian Blue boyasında üst ve orta dermiste disorganize olan kollajen lifler arasında müsinöz madde birikimi gözlemlendi (Şekil 4).

Laboratuvar tetkik sonuçlarından eritrosit 4.140.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 11.7 gr/dl, hematokrit 37.8, albumin 2.3 gr/dl, globulin 2.9 gr/dl, CRP (++) dışındakiler normal bulundu. İdrarda Bence-Jones proteini (-) idi. Serum immunglobulin değerleri, serum ve idrar immunelektroforez bulguları normaldi. Yapılan kemik iliği yaymasında plazmosit oranı %10 ile artmış olarak bulunurken, atipik plazmosit saptanmadı.

Hastada ortaya çıkan görme keskinliğinde azalma şikayeti üzerine istenilen göz hastalıkları konsültasyonu sonucunda her iki gözde görme keskinliğinin 4/10 olduğu, gözlerin biyomikroskopik muayene bulguları normal bulunurken her iki papilla ve makulanın ödemli görünümde olduğu ve periferik retina yer yer intraretinal hemorajilerin izlendiği bildirildi. Bu bulgular üzerine hastaya uygulanan flöresan fundus anjiyografi (FFA) sonucunda bilateral yoğun papilla ve makula ödemi ile periferik retina noktasal hiperflöresan gösteren lezyonlar saptandığı rapor edilerek, bunların müsinöz depozitler olabileceği, bu açıdan hastanın takibe alındığı bildirildi (Şekil 5a).

Klinik ve histopatolojik bulgular eşliğinde skleromiksödem tanısı konulan hastaya 100 mg/g dozunda siklofosamid başlan-



Şekil 1. Kollarda deriden daha koyu renkte, düzgün yüzeyli, birbirlerinden ayrı fakat sık yerleşimli, kubbemsi papüler lezyonlar



Şekil 2. Bacaklarda kubbemsi papüler lezyonlar

di. 1 aylık tedavi sonunda deride yumuşama gözlenirken, papüllerin yaygınlığı ile eklem ağrıları azaldı. Eklem hareketleri arttı. Bu arada göz hastalıkları kliniği tarafından hastaya tedavinin üçüncü ayında tekrar uygulanan FFA sonucunda makula ve papilla ödeminin gerilediği, periferdeki hiperflöresan odakların sayı ve yoğunluğunun azaldığı, yapılan görme keskinliği muayenesinde keskinliğin 9/10 olarak bulunduğu ve periferik retina hemorajilerinin kaybolduğu bildirildi (Şekil 5b). Aylık kontroller ile siklofosamid tedavisine 50 mg/g dozunda 6 ay daha devam edildi. 7 aylık toplam tedavi sonunda tüm vücuttaki papüllerin kaybolduğu, lezyonlu bölgelerde hafif bir hiperpigmentasyon kaldığı gözlemlendi (Şekil 6). Tedavi kesildikten sonra tekrar yapılan göz kontrolünde görme keskinliğinin tam olduğu, FFA'sinde ise makula ve etrafındaki noktasal lezyonların çok azaldığı bildirildi.

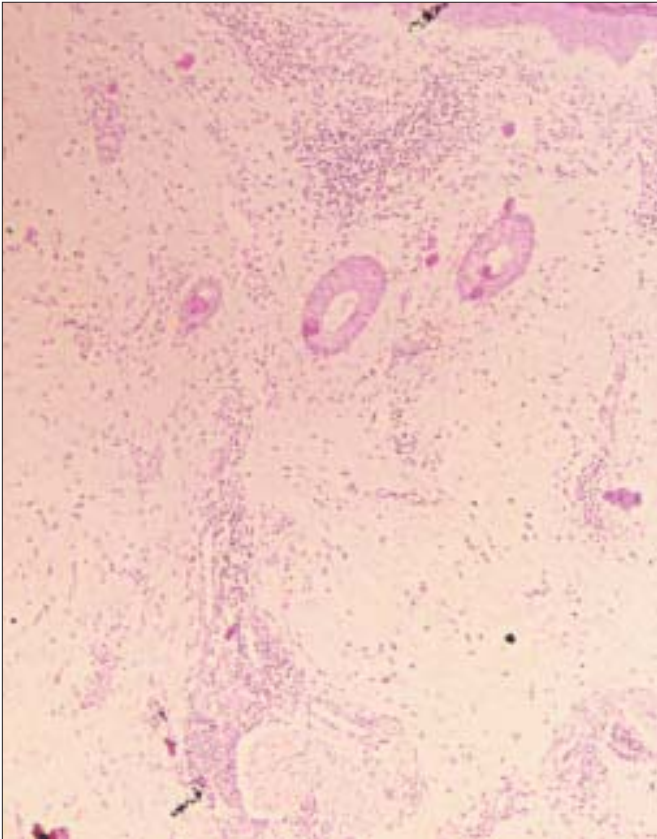
### Tartışma

Kutanöz müsinozlar, deride veya kıl follikülü içinde müsün birikimi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Müsün birikiminin ayırt edici histopatolojik bir bulgu olarak saptandığı ve klinik olarak spesifik deri lezyonları ile karakterize primer metabolik müsinozlar ve histopatolojik olarak müsün birikiminin ek bir bulgu olarak saptandığı sekonder katabolik müsinozlar olmak üzere iki farklı grupta incelenirler. LM primer kutanöz müsinozlar grubunda yer alan, patogenezi bilinmeyen, nadir görülen bir hastalıktır<sup>3</sup>. Genellikle 30-70 yaş arası

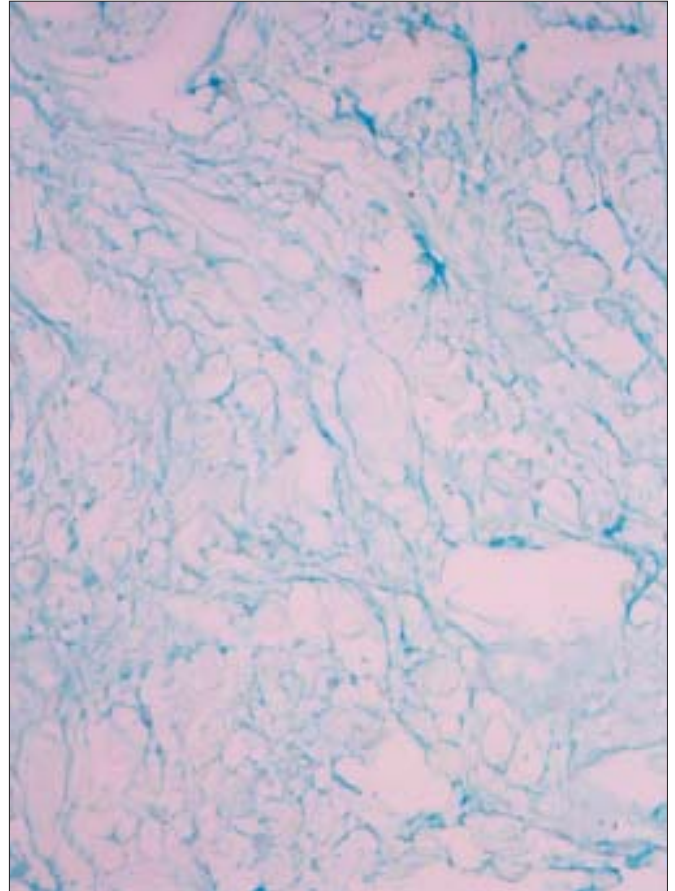
erişkinlerde, cins ayrımı yapmaksızın görülür<sup>2</sup>.

LM 'de primer lezyon kubbe şeklinde, deri renginde veya eritemli, 2-4 mm çapında papüldür. Lezyonlar likenoid tarzda gruplaşma veya lineer tarzda yerleşme eğilimi gösterebilirler. En sık yerleşim gösterdiği bölgeler el ve parmakların dorsal yüzleri, aksiller kıvrımlar ile kol ve bacakların ekstansör yüzleridir. LM'un dört farklı klinik tipinden en sık rastlanılanı olan SM'de likenoid papüllere ek olarak deride diffuz bir kalınlaşma mevcuttur. Ellerdeki görünümü sklerodermadan ayırt etmek güç olabilir fakat lineer yerleşimli eritemli papüllerin varlığı ayırt edicidir<sup>4</sup>. Olgumuzda önce dirsek gibi lokalize bir bölgeden başlayarak daha sonra zaman içinde yayılma eğilimi gösteren papüller ve özellikle ellerdeki sklerodaktili ile yüzdeki sklerodermik görünüm SM için tipikti.

LM primer olarak deriyi tutan bir hastalık olmakla birlikte bazı vakalarda sistemik bulgulara da rastlanabilir<sup>1-4</sup>. Dinneen ve arkadaşlarının 26 SM vakasını klinikopatolojik olarak taradıkları çalışmalarında en sık görülen ekstrakutanöz bulguların gastrointestinal sistem ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir<sup>5</sup>. Proksimal miyopati<sup>6-7</sup>, tiroid fonksiyon bozuklukları<sup>6</sup>, seronegatif poliartiritis<sup>7</sup>, nörolojik sendromlar<sup>8</sup>, larinksin kronik psödomiksomatozisine bağlı disfoni<sup>9</sup>, fimozis ile birlikte uretra darlığı<sup>10</sup> literatürde birlikte olabileceği bildirilen diğer patolojilerdir. SM'li hastalarda saptanan oftalmik bulgular korneal opaziteler, göz kapaklarında kalınlaşma, lagoftalmi, ektropion olarak bildirilmiştir<sup>11</sup>. Bizim olgumuzda diğer sistem muayeneleri ve tetkikleri normal bulunurken, göz muayenesinde



Şekil 3. Dermiste kollajen lifler arasında odaklar halinde yoğun mukopolisakkarid birikimi, bu alanlarda aktif fibroblastların varlığı, mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, telenjiyektazi (HE x 100)



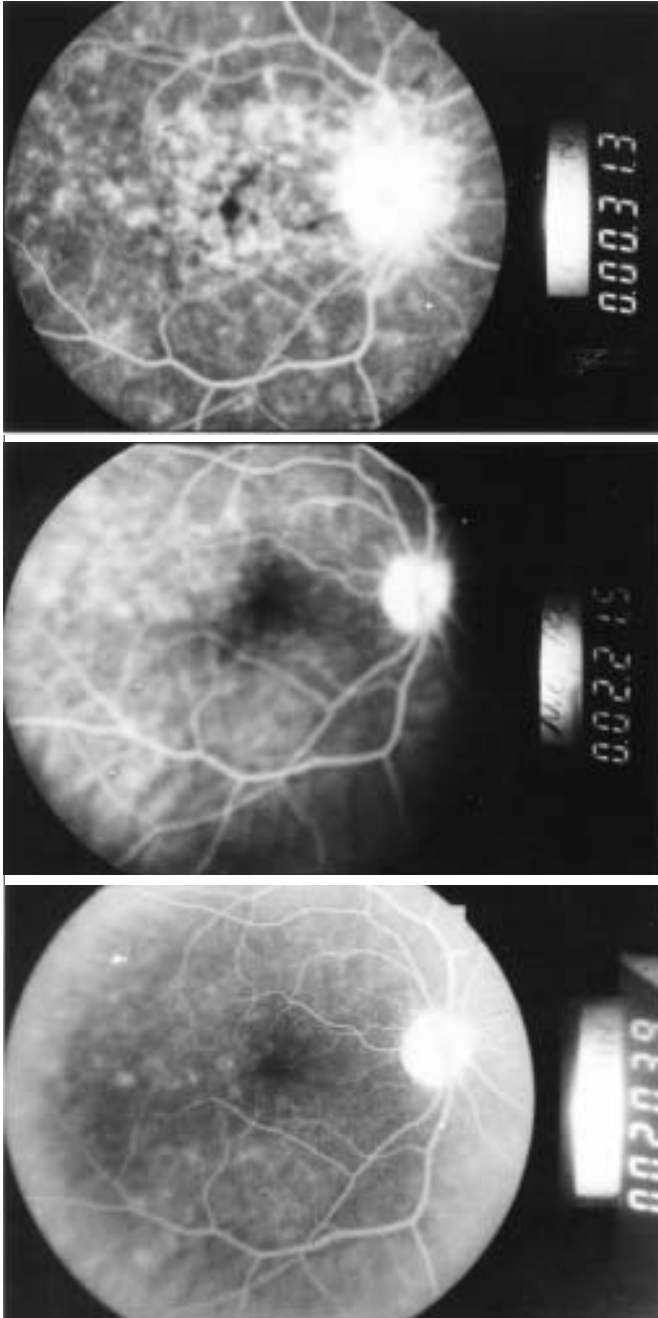
Şekil 4. Üst ve orta dermiste disorganize olan kollajen lifler arasında müsinoz madde birikimi (Alcian Blue x 100)



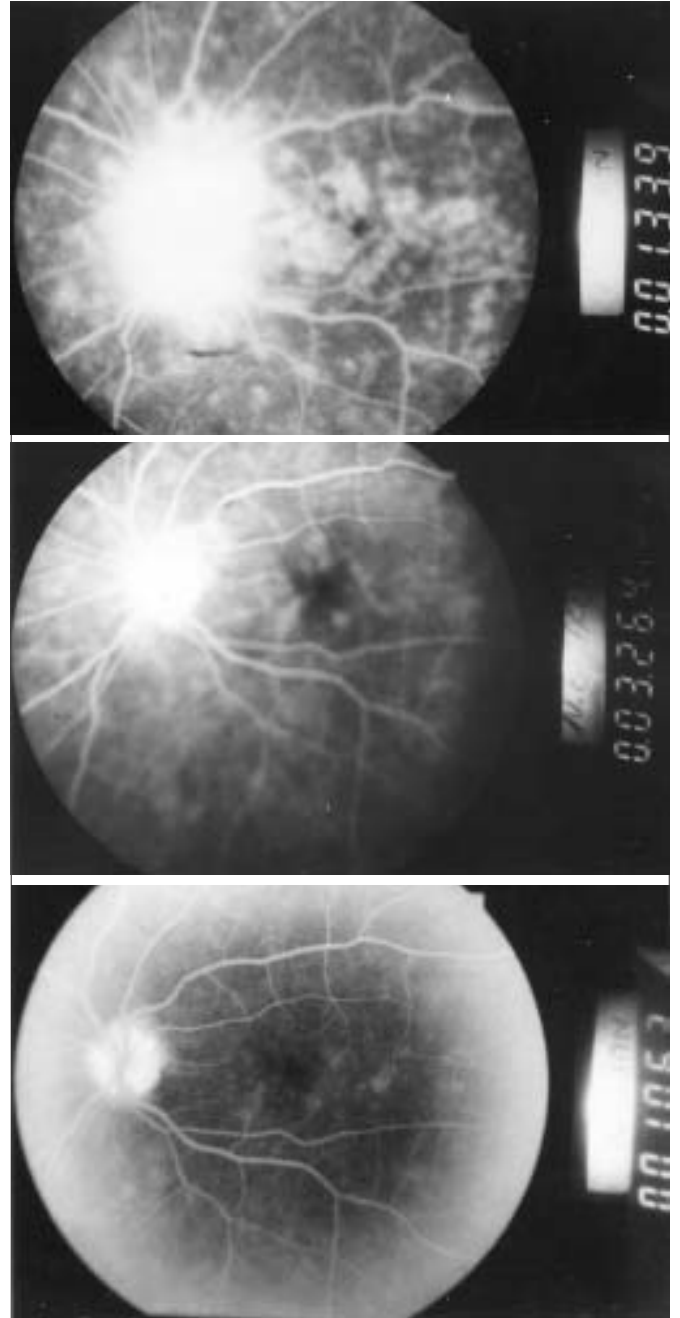
bilateral makula ve papilla ödemi saptanması üzerine yapılan FFA sonucunda periferik retinada müsinöz depozitlere bağlı olabileceği bildirilen noktasal hiperflöresan gösteren lezyonlar saptandı.

Hastalığın etyopatogenezi bilinmemektedir. Özellikle SM tipinde, serumda hemen daima lambda tipinde hafif zincir içeren anormal Ig G'nin oluşturduğu bir paraproteinemi saptanır<sup>1-4,12-13</sup>. Nadir olarak kappa hafif zinciri veya Ig M ve A tipinde paraproteinler de saptanabilir. Kemik iliğinde hafif bir plazmosit infiltrasyon görülebilir<sup>1-4</sup>. Başlangıçta hastalığın bir plazma hücre diskrazisi olduğu öne sürülmüş fakat henüz

doğrulanamamıştır. Multiple myelom ile birlikteliği nadirdir. LM'lu hastaların serumlarının in vitro olarak da DNA sentezini ve normal insan fibroblastlarının proliferasyonunu uyara bildiği gösterilmiştir. Fakat kültür ortamından paraprotein uzaklaştırılması ile fibroblast mitozunun azalmaması bu proliferatif etkiyi yapan başka bir serum faktörünün varlığını desteklemektedir<sup>2</sup>. Bizim olgumuzda kanda globulin miktarı düşük, serum protein elektroforezi, serum ve idrar immunoelektroforezi sonuçları normal olarak bulundu. Kemik iliği yaymasında ise plazmosit miktarı %10 olarak saptanmasına rağmen atipik plazmosit görülmedi. Fakat hastalığın şu anda



Şekil 5a. Tedavi öncesi göz bulguları: FFA ile tespit edilen bilateral, yoğun papilla ve makula ödemi ile periferik retinada müsinöz birikimler olabileceği belirtilen, hiperflöresan gösteren lezyonlar



Şekil 5b. Siklofosamid tedavisi sonrası göz bulguları: Papilla ve makula ödemi ile periferik retina bulgularında gerileme

nonsekretuar fazda olup ilerde bir plazmositom gelişme olasılığı bulunduğundan tedavi sonrasında da hasta takibe alındı. Ayrıca literatürde serumda paraprotein veya kemik iliğinde plazmositom saptanmayan fakat in situ hibridizasyon yöntemi ile hastalıklı deride saptanan plazmositlerin lambda hafif zinciri içerdiğinin bulunduğu, bu nedenle de bu plazmosit hücrelerinin neoplastik kabul edildiği bir LM vakası bildirilmiştir<sup>14</sup>.

Histopatolojik olarak en çarpıcı bulgular üst dermis bölgesindedir. Kollajen lifler arasında yatay bir bant şeklinde müsinoz madde birikimi saptanır. Epidermis müsün birikiminin yaptığı basıya bağlı olarak incelmeye uğrayabilir. Fibroblast miktarında artış vardır. Küçük damarlar ve deri ekleri çevresinde çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu daha az oranda histiosit ve polimorf çekirdekli lökositlerin de gözlemlendiği bir hücre infiltrasyonu saptanabilir<sup>14</sup>. Olgumuzun histopatolojik inceleme sonuçları bu bulgularla uyumlu bulundu.

Hastalığın tanısı papüler lezyonların varlığı, dermiste histopatolojik olarak müsün birikiminin gösterilmesi ve eğer mevcut ise paraproteineminin saptanması ile konulur. Klinik olarak hastalık skleredema, skleroderma, amiloidoz, dissemine papüler granuloma annulerden ayırt edilmelidir. Özellikle sistemik sklerodermanın SM'e benzeyen bulguları olabilir. Her iki hastalıkta da deri sert ve kalınlaşmış iken SM'de sklerodermadan farklı olarak deri subkutis üzerinde kolaylıkla hareket ettirilebilir. Ayrıca sklerodermada mevcut olmayan papüller SM için ayırt ettiricidir<sup>14</sup>. Bununla birlikte literatürde papüler müsinozun süperpoze olduğu bir skleroderma vakası bildirilmiştir<sup>15</sup>. Bu deri rengindeki veya eritemli papüller skleredemada da saptanmaz. Primer sistemik amiloidozda saptanabilen papüller klinik olarak parlak, sert, balmumu veya gerginliklerinden dolayı yer yer translusent vezikül görünümündedirler. Dissemine papüler granulom annulerde özellikle boyun, göğüs V bölgesi, el sırtları ve ön kollar gibi güneş gören bölgelerde, birbirleriyle birleşme eğilimi de gösterebilen papüller görülür<sup>14</sup>. Hastalık kronik bir seyir gösterir ve genellikle spontan gerileme eğilimi göstermez. Ölüm genellikle bronkopnömoni, kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar nedeniyle olur<sup>14</sup>. Tedavisinde melfalan, metotreksat, siklofosfamid gibi sitostatik ilaçlar ve glukokortikoidler kullanılmaktadır. Lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan bir pürin analogu olan 2- klorodeoksiadenozin ve sentetik retinoid

olan izotretinoin ile iyileşme gösteren vakalar bildirilmiştir<sup>16-18</sup>. Biz olgumuza ilk bir ay 100 mg/g dozunda daha sonraki altı ay 50 mg/g dozunda siklofosfamid tedavisi uyguladık. İlk bir aylık tedavi sonunda kaşıntı gibi subjektif şikayetlerde belirgin azalma gözlenirken papüllerin yaygınlığı azaldı ve eklem şikayetleri ortadan kalktı. Sonraki altı aylık tedavi sonunda ise tüm deri lezyonları silinerek hafif bir hiperpigmentasyon kaldı. Olgumuz tedavi sonrası 2 yıldır lezyonsuz olarak takibimiz altındadır. Nadir görülen bir hastalık olması, SM'in her zaman paraproteinemi ile birlikte olmadığını fakat olası bir plazmositom açısından hastaların takibe alınması gerektiğinin vurgulanması açısından olgu sunulmuştur. Ayrıca eşlik eden göz bulguları ile göz ve deri bulgularının siklofosfamide verdiği cevap açılarından da olgu dikkat çekicidir.

## Kaynaklar

1. Finkel LJ: Cutaneous mucinosis and amyloidosis. *Dermatology*. Ed. Moschella SL, Hurley HH. 3. Baskı. Philadelphia, W.B Saunders Company, 1992; 1589-604.
2. Fleischmajer R: Scleredema and papular mucinosis. *Dermatology In General Medicine*. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. 4. Baskı. New York, McGraw-Hill, 1993; 2186-90.
3. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK: *Dermatology*. 3. Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 1991; 893-4.
4. Black MM, Gawkrödger DJ, Seymour CA, Weismann K: Metabolic and nutritional disorders. *Textbook of Dermatology*. Ed. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. 5. Baskı. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992; 2295-381.
5. Dinneen AB, Dicken CH: Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 37-43.
6. Van Linthoudt D, Schumacher HR Jr, Algeo S, Freundlich B, Schotland DL, Wood MG: Scleromyxedema with myopathy and hyperthyroidism. *J Am Acad Dermatol* 1996; 23: 1299-301.
7. Espinosa A, De Miguel E, Morales C, Fonseca E, Gijon-Banos J: Scleromyxedema associated with arthritis and myopathy: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 545-7.
8. Webster GF, Matsuoka LY, Burchmore D: The association of potentially lethal neurologic syndromes with scleromyxedema (papular mucinosis). *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 105-8.
9. Cosgarea R, Cosgarea M, Turcu T: Scleromyxedema with laryngeal changes. Beneficial results of the treatment with mucopolysaccharidases. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121: 159-61.
10. Schirren CG, Betke M, Eckert F, Przybilla B: Arndt-Gottron scleromyxedema. Case report and review of therapeutic possibilities. *Hautarzt* 1992; 43: 152-7.
11. Davis ML, Bartley GB, Gibson LE, Maguire LJ: Ophthalmic findings in scleromyxedema. *Ophthalmology* 1994; 101: 252-5.
12. Osserman EF, Takatsuki K: Role of an abnormal myeloma-type, serum gammaglobulin in the pathogenesis of the skin lesions of papular mucinosis (lichen myxedematosus). *J Clin Invest* 1963; 42: 962.
13. McCarthy, JT et al: An abnormal serum globulin in lichen myxedematosus. *Arch Dermatol* 1964; 89: 446.
14. Clark BJ, Mowat A, Fallowfield ME, Lee FD: Papular mucinosis: is the inflammatory cell infiltrate neoplastic? The presence of a monotypic plasma cell population demonstrated by in situ hybridization. *Br J Dermatol* 1996; 135: 467-70.
15. Varga J, Matsuoka LY, Hashimoto K, Di Leonardo M, Jimenez SA: Papular mucinosis (scleromyxoedema) complicating diffuse systemic sclerosis: clinical features and electron microscope observations. *Br J Rheumatol* 1992; 779-82.
16. Davis LS, Sanal S, Sanguenza OP: Treatment of scleromyxedema with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 288-90.
17. Hisler BM, Savoy LB, Hashimoto K: Improvement of scleromyxedema associated with isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 854-7.
18. Milam CP, Cohen LE, Fenske NA, Ling NS: Scleromyxedema: therapeutic response to isotretinoin in three patients. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 469-77.



Şekil 6. Siklofosfamid tedavisi sonrasında papüler lezyonlarda gerileme