



Dissemine granüloma anulare ve asemptomatik multipl myelom birlikteliği

Coexistence of disseminated granuloma annulare and asymptomatic multiple myeloma

Şebnem Aktan, Sevgi Akarsu, Ceylan Canbaz Avcı, Banu Lebe*, Abdullah Katgı**, Güner Hayri Özsan**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, *Patoloji Anabilim Dalı ve **İç Hastalıkları Hematoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Granüloma anulare (GA) nekrobiyotik dermal papüller ile karakterize, nedeni bilinmeyen, benign, inflamatuvar bir dermatozdur. Literatürde lokalize, dissemine, lineer, nodüler, perforan, subkutanöz, püstüler ve arkuat dermal eritem gibi değişik morfolojik formları bildirilmiştir. Nadir görülen dissemine GA formunun bazı hematopoetik veya solid malignitelerle birlikteliği bildirilse de, malignite ile GA arasındaki kesin nedensel ilişkinin belirsiz olduğu ileri sürülmüştür. Burada asemptomatik multipl myelomun eşlik ettiği dissemine GA'lı 66 yaşında bir kadın olgu sunulmaktadır. (Türkderm 2013; 47: 176-9)

Anahtar Kelimeler: Granüloma anulare, malignite, multipl myelom

Summary

Granuloma annulare (GA), which is characterized by necrobiotic dermal papules, is a benign inflammatory dermatosis of unknown cause. Several morphologic forms of GA, including localized, disseminated, linear, nodular, perforating, subcutaneous, pustular, and arcuate dermal erythema have been reported in the literature. Disseminated GA, a rarely seen form, has been reported to be in association with some hematopoietic and solid malignancies, however, it has been suggested that the exact causative relationship between malignancy and GA is unclear. We present here a 66-year-old female patient with disseminated GA associated with asymptomatic multiple myeloma. (Turkderm 2013; 47: 121-418-21)

Key Words: Granuloma annulare, malignancy, multiple myeloma

Giriş

Nekrobiyotik dermal ve subkutanöz papüller ile karakterize olan granüloma anulare (GA), nedeni bilinmeyen ve genellikle kendini sınırlayan benign granüloamatöz bir dermatozdur. Tipik lezyonlar zamanla genişleyerek etrafı daha kabarık anuler plaklara dönüşme eğilimi gösteren tek veya çok sayıdaki hafif eritemli papüllerden oluşur. Klinik olarak en sık lokalize formda görülmekle birlikte dissemine, nodüler, perforan, subkutanöz, lineer, püstüler ve arkuat dermal eritem gibi değişik görünümde de olabilir^{1,2}. Nadir görülen dissemine

formun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte diyabetes mellitus, tiroid hastalıkları, maligniteler, hepatit B ve C virüsü enfeksiyonları, medikasyonlar ve edinsel immün yetmezlik sendromu ile birlikte görülen olgular bildirilmiştir³⁻⁷. Burada asemptomatik multipl myelomun eşlik ettiği dissemine GA'lı 66 yaşında bir kadın olgu sunulmaktadır.

Olgu

Vücudundaki kaşıntılı kızamık kabarıklıklar yakınması ile polikliniğimize başvuran 66 yaşındaki kadın, lezyonlarının yak-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevgi Akarsu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 412 38 60 E-posta: sevgi.akarsu@deu.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 04.05.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.06.2011

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



laşık yedi ay önce karın bölgesinden başlayarak zamanla gövde ve ekstremitelere yayıldığını tanımlamıştır. Bu yakınmalarına yönelik anuler elastolitik dev hücreli granülom tanısı aldığı ve önerilen sistemik dapson (1 ay 100 mg/gün, 3 ay 50 mg/gün) tedavisinden belirgin fayda görmediği öğrenilmiştir. Ayrıca hipertansiyon ve aritmi öyküsü olan olgumuz, yaklaşık altı ay önce anemi nedeni ile başvurduğu Hematoloji polikliniğinde sebebi bilinmeyen monoklonal gammopati olarak değerlendirildiğini ve tedavisiz olarak üç aylık aralarla poliklinik kontrollerine geldiğini belirtmiştir. Soygeçmişinde ise annede konjestif kalp yetmezliği ve babada akciğer kanseri olduğu öğrenilen olgumuzun sistem sorgulamasında herhangi bir özellik belirlenmemiştir. Dermatolojik muayenesinde kollar, bacaklar ve gövde üst kısımlarında dağınık yerleşimli, abdominal, inguinal, lomber ve sakral alanlarda ise yer yer birleşme eğilimi gösteren, bazıları anuler tarzda eritemli papüller lezyonlar ve yer yer postinflamatuar hiperpigmentasyon alanları belirlenmiştir (Resim 1).

Olgumuzun hemogram, rutin biyokimya, tam idrar, tiroid fonksiyon testleri, gaitada gizli kan, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV ve VDRL testi gibi laboratuvar incelemelerinden hemoglobin: 11,2 g/dl (12-16 g/dl), eritrosit sedimentasyon hızı: 80 mm/sa (0-15 mm/sa), serum total proteini: 9,4 g/dl (5,8-7,6 g/dl), aspartat aminotransferaz: 54 U/L (5-34 U/L) ve gama glutamil transferaz: 91 U/L (9-36 U/L) olarak saptanmıştır. Açlık kan şekeri normal olan olgunun oral glukoz tolerans testine yanıtı 0. dk: 97 mg/dl (80-115 mg/dl) ve 2. saat 125 mg/dl (<140 mg/dl) olmak üzere normal sınırlarda belirlenmiştir. Olgumuzun akciğer grafisi ve abdominopelvik ultrasonografisinde de herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

Olgunun sağ bacağındaki eritemli papüller lezyondan alınan "punch" biyopsinin histopatolojik incelemesinde retiküler dermiste lokalize granümatöz reaksiyon, geniş nekrobiyoz alanı çevresinde genel olarak palizad dizilim gösteren CD68 pozitif ve S100 negatif histiyositik infiltrasyon ile eşlik eden serpilmiş histiyositik dev hücreler ve lenfositler, nekrobiyoz alanında çok belirgin olmamakla birlikte Alcian mavisi ile pozitif boyanan mürsün birikimi saptanmıştır (Resim 2).

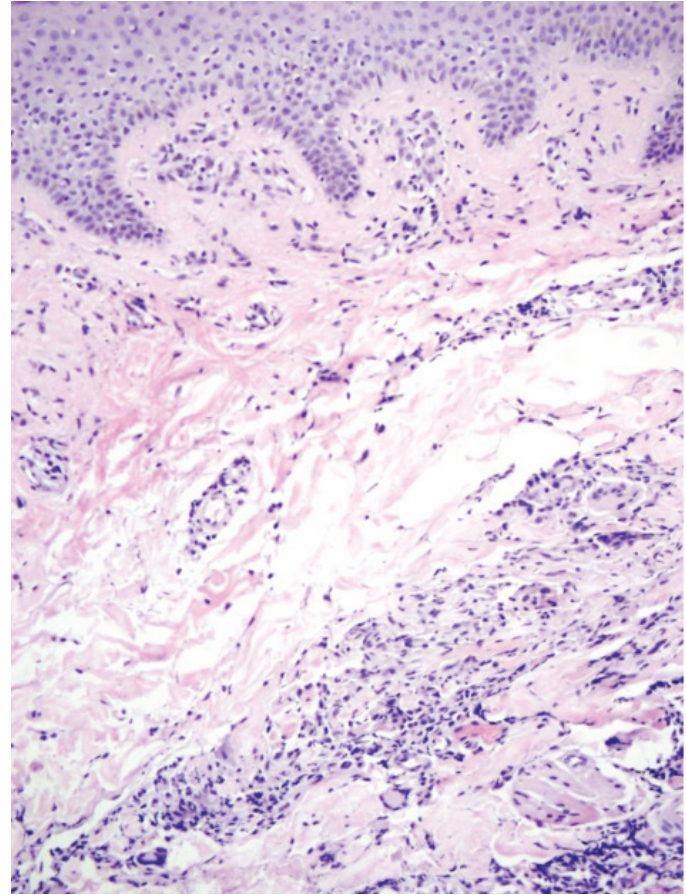
Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği nedeniyle yapılan ileri tetkiklerinden serum protein elektroforezinde gama bölgesinde keskin bant görünümü ve serum immünoelektroforezinde IgG-kappa monoklonal gammopati olması nedeni ile Hematoloji bölümüne tekrar değerlendirilen olgudan serum immünglobulin düzeyleri, tüm vücut kemik direkt grafileri ve kemik iliği aspirasyon biyopsisi istenmiştir. Kemik grafilerinde litik lezyon izlenmeyen olgunun yapılan kemik iliği aspirasyon örneğinde %12 plazma hücresi, kemik iliği biyopsisinde ise %40 sellülarite gösteren ilik dokusunda interstisyumda kimi alanlarda sayıları hafifçe artmış ve yer yer küçük kümeler yapmış CD38

pozitif plazma hücreleri saptanmış olup bu hücrelerde ağırlıklı olarak kappa pozitifliği gösterilmiştir. Yapılan laboratuvar incelemelerinde IgG: 3633 mg/dl ve Hb: 11,8 g/dl olmakla beraber aynı zamanda talasemi taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir. Olgumuz kemikte litik lezyon olmaması, ayrıca serum kalsiyum, kreatinin ve tam kan sayımı değerlerinin normal sınırlarda olması nedeniyle asemptomatik multipl myelom olarak değerlendirilmiş ve bu bulgular eşliğinde tedavisiz olarak üç aylık aralarla izlem kararı alınmıştır.

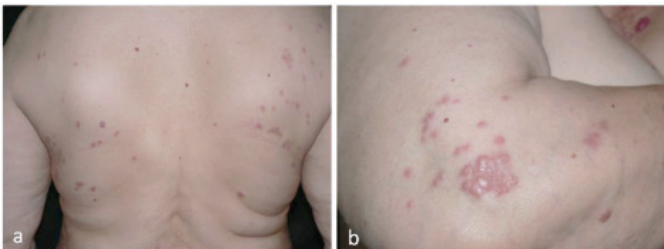
Klinik ve histopatolojik bulgular eşliğinde disemine GA ve asemptomatik multipl myelom birlikteliği olarak değerlendirilen olgumuza sırasıyla uygulanan sistemik PUVA (40 seans) ve dar band UVB (28 seans) tedavileri süresince mevcut lezyonlarda kısmi gerileme olmasına karşın, yeni lezyon çıkışlarının devam ettiği ve/veya tedavi kesildikten sonra yeniden tekrarladığı gözlenmiştir. Daha sonraki izlemlerinde hidroklorokin (400 mg/gün) tedavisi başlanan olgu lezyonlarında değişiklik olmaması nedeniyle herhangi bir fayda görmediğini düşünerek ikinci haftadan itibaren tedaviye devam etmek istememiştir.

Tartışma

Tüm GA'li olguların %8,5-15'ini oluşturan ve genellikle 30-70 yaş arası kadınları etkileyen disemine GA'nin lokalize forma göre geç başlangıç yaşı, lezyonların morfolojik görünümü ve yaygın dağılımı,



Resim 2. Epidermiste akantoz, dermiste mikroid dejenerasyon gösteren kollajen çevresinde ve interstisyel paternde histiyositik hücre infiltrasyonu (HEX20)



Resim 1. Gövde arka yüzdeki (a) ve sağ kol ekstansör yüzündeki (b) dissemine granüloma anulare kliniği ile uyumlu eritemli papüller

diyabetes mellitus ile ilişkisi, uzun süren seyri, spontan gerilemenin çok nadir görülmesi ve tedavilere yanıtının zayıf olması gibi farklı özellikleri bulunmaktadır^{1,8}. Klinik olarak gövde ve ekstremitelerde yerleşimli olan lezyonlar deri renginde, eritemli ya da viyolase renkli, sınırları hafif kabarıklık dermal papül ya da küçük anuler plaklar ile karakterizedir. Histopatolojik olarak dermiste nekrobiyotik kollajeni çevreleyen histiyositler, lenfositler ve multinükleer dev hücreler saptanmaktadır^{1,7}. Bizim olgumuza da benzer klinik ve histopatolojik bulgular eşliğinde dissemine GA tanısı konulmuştur.

Nadir görülen bu dermatozun oluşumuna neden olan tetikleyici faktör tam olarak bilinmemekle birlikte diyabetes mellitus, tiroid hastalıkları, hipertansiyon, atopi, artrit, iritabl kolon, ülseratif kolit, endometriyozis, hepatit B ve C virusu enfeksiyonu, yaygın sarkoptes skabiei infestasyonu, edinsel immün yetmezlik sendromu, sifiliz, çeşitli medikasyonlar ve malignitelerle ilişkili olarak görülebileceği bildirilmiştir^{3,7,9}.

Literatürde bildirilmiş olan GA ile ilişkili maligniteler arasında çeşitli solid organ maligniteleri, schwannoma, granülomatöz mikozis fungoides, lenfoma, akut myelositik lösemi, kronik myelomonositik lösemi ve miyelodisplastik sendrom bulunmaktadır. Bu malignitelerden ise başta Hodgkin lenfoma olmak üzere lenfomalarla birlikteliğinin daha sık olduğu bildirilmiştir^{4,5,10-13}. Dabski ve Winkelmann tarafından yapılan bir çalışmada disemine GA'li olguların %14'ünde lezyonların oluşumundan önce veya sonra bir iç organ malignitesi saptanmış, ancak her iki tablonun ortaya çıkış süreleri arasındaki geniş varyasyon nedeni ile aralarındaki olası nedensel ilişkinin tartışmalı olduğu ileri sürülmüştür². GA ile malignite arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte tanımlanmamış bir tümör antijeni tarafından tetiklenen immünolojik bir reaksiyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tümör hücrelerinin granülom oluşumuna yol açan fibroblastların aktivasyonunu sağlayan sitokinlerin salınımını doğrudan veya dolaylı olarak arttırabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca bu olguların malignitelere karşı hücrel immünitesinin azalmış olabileceğinden de bahsedilmiştir¹².

Literatürdeki olguların çoğunda malignite tanısı GA lezyonları çıkmadan önce konulmuş olup, nadiren önceden var olan tanı almamış malignite ya da metastaz ile eş zamanlı olarak GA lezyonlarının oluşabileceği ve malignitenin tedavisinden sonra lezyonlarda da gerileme izlenebildiği bildirilmiştir⁴. Genellikle her iki tablo arasındaki zaman aralığı malignitenin erken evrelerde asemptomatik olması ve gözden kaçması nedeni ile kesin olarak değerlendirilemeye de, malignite tanısının GA lezyonlarından 18 ay öncesi ile yedi yıl sonrasına kadar değişen bir süre içinde konulabileceğinden bahsedilmiştir^{5,10}. Lösemi veya lenfoması olan çocuk olgularda da GA geliştiği bildirilmiş olmasına rağmen, GA'li olgularda malignite birlikteliğindeki bu artışın yaşlı popülasyondaki artmış malignite sıklığına bağlı olabileceği de ileri sürülmüştür. Bununla birlikte özellikle ileri yaşta ve atipik klinik görünümü olan GA'li olgularda altta yatan malignite ihtimalinin göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır¹⁰.

Olgumuzun klinik ayırıcı tanısında ilk olarak düşünülmüş olan anuler elastolitik dev hücreli granülom genellikle yüz, boyun ve el sırtı gibi aktif hasarlı deride görülmekle birlikte nadiren güneş görmeyen yerlerde de lokalize olabilen GA benzeri eritemli anuler lezyonlarla karakterizedir. Bununla birlikte histopatolojik olarak GA'de izlenen palizad yapan granülomlar, nekrobiyoz ve müsün birikimi görülmemektedir¹⁴.

Hematolojik malignitelerle birlikte görülebilen granülomatöz infiltrasyonların ayırıcı tanısında ayrıca lösemi kutise eşlik eden

granülomatöz infiltrasyon, interstisyel granülomatöz dermatit, palizad yapan nötrofilik granülomatöz dermatit ve granülomatöz ilaç reaksiyonları yer almaktadır. Miyeloid displazi ve lösemilerle ilişkili olarak tanımlanan granülomatöz infiltrasyonlarda santral nekroz gösterebilen düzgün şekilli granülomlar bulunmaktadır¹³. İnterstisyel granülomatöz dermatitte gövde ve aksiller bölgelerdeki lineer dizimli lezyonların histopatolojisinde seyrek nötrofilik kırıntılar, eozinofiller, nekrobiyotik kollajen ve palizad yapmış histiyositik infiltrasyon görülür. Palizad yapan nötrofilik granülomatöz dermatitte ise genellikle dirseklerde izlenen ve göbekenme gösteren kurutlu papüllerin histopatolojisinde bazen vaskülit ile birlikte yoğun nötrofilik ve interstisyel histiyositik infiltrasyon saptanır⁷. Geniş bir klinikopatolojik spektruma sahip olan ilaç reaksiyonlarında da reaktif sürecin bir parçası olabilen granülomlar iyi şekillenmiş epiteloit topluluklar veya interstisyel dermatit şeklinde görülebilir¹³. Bizim olgumuzda ilaç kullanımı öyküsünün olmaması, ayrıca histopatolojik olarak nötrofilik ve eozinofilik komponentin yokluğu bu granülomatöz infiltrasyonların ayırıcı tanısında yardımcı olmuştur.

Literatürde özellikle IgG-kappa monoklonal gammopati ile ilişkili olarak görülen ve histopatolojik olarak GA'nin ayırıcı tanısına giren bir diğer histiyositik granülomatöz deri hastalığı nekrobiyotik ksantogranülomadır. Bu olgularda multipl myelomun ya eşlik ettiği ya da daha sonra ortaya çıktığı görülmüştür⁷. Bununla birlikte literatürde GA ve multipl myelom birlikteliği günümüze kadar bildirilmemiştir. Nekrobiyotik ksantogranüloma klinik olarak genellikle periorbital alanı etkilemekle birlikte daha az oranda gövde ve ekstremiteleri tutan, bazen yüzeyinde telenjiektazi ve ülserasyon izlenebilen ksantomatöz görünümlü eritemli papül, nodül veya plaklar ile karakterizedir. Histopatolojik olarak ise GA'den farklı olarak lipid depolanması gösteren köpüksü makrofajlar ve histiyositler ile elastik lif kaybı görülmektedir⁷. Bizim olgumuzda da IgG-kappa monoklonal gammopati belirlenmiş olmakla birlikte klinik ve histopatolojik bulguların eşliğinde nekrobiyotik ksantogranüloma tanısı dışlanmıştır.

Multipl myelom plazma hücrelerinin monoklonal malign proliferasyonu ile karakterize olup tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise yaklaşık %10'unu oluşturur. En sık kemik ağrısı olmak üzere tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve böbrek yetmezliği gibi değişik klinik bulgularla ortaya çıkabilir¹⁵. Asemptomatik multipl myelom ise uç organ tutulumu olmaksızın serum M proteininin 3 gr/dl üzerinde ve/veya kemik iliği plazma hücre oranının %10'un üzerinde olmasıyla karakterize premalign proliferatif bir plazma hücresi hastalığıdır. Bu gruptaki olguların klinik seyri önemli ölçüde değişken olup semptomatik hastalığa ilerlemesi ortalama 1-2 yıl olarak ifade edilmektedir^{16,17}.

Sonuç olarak olgumuz konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan, ileri yaşta atipik GA veya GA benzeri granülomatöz dermatiti olan olguların olası solid veya hematolojik maligniteler açısından dikkatli değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Yun JH, Lee JY, Kim MK, et al: Clinical and pathological features of generalized granuloma annulare with their correlation: a retrospective multicenter study in Korea. *Ann Dermatol* 2009;21:113-9.
2. Dabski K, Winkelmann RK: Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:39-47.

3. Studer EM, Calza AM, Saurat JH: Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology* 1996;193:364-8.
4. Cohen PR: Granuloma annulare associated with malignancy. *South Med J* 1997;90:1056-9.
5. Shimizu S, Yasui C, Tsuchiya K: Atypical generalized granuloma annulare associated with two visceral cancers. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(Suppl 5):236-8.
6. Çalikoğlu E, Anadolu R, Bovyat A, Peksarı Y: A case of generalized granuloma annulare. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1999;9:33-6.
7. Hawryluk EB, Izikson L, English JC 3rd: Non-infectious granulomatous diseases of the skin and their associated systemic diseases: an evidence-based update to important clinical questions. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:171-81.
8. Dabski K, Winkelmann RK: Generalized granuloma annulare: histopathology and immunopathology. Systematic review of 100 cases and comparison with localized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:28-39.
9. Piana S, Pizzigoni S, Tagliavini E, Serra S, Albertini G: Generalized granuloma annulare associated with scabies. *Am J Dermatopathol* 2010;32:518-20.
10. Li A, Hogan DJ, Sanusi ID, Smoller BR: Granuloma annulare and malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol* 2003;25:113-6.
11. Polat M, Gür G, Öztaş P, et al: Disseminated granuloma annulare associated with acute myelogenous leukemia: case report. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:980-3.
12. Aşkin U, Durdu M, Senel E: Generalized granuloma annulare in a patient with myelocytic leukemia and chronic hepatitis B virus infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:287-9.
13. Hinckley MR, Walsh SN, Molnár I, et al: Generalized granuloma annulare as an initial manifestation of chronic myelomonocytic leukemia: a report of 2 cases. *Am J Dermatopathol* 2008;30:274-7.
14. Limas C: The spectrum of primary cutaneous elastolytic granulomas and their distinction from granuloma annulare: a clinicopathological analysis. *Histopathology* 2004;44:277-82.
15. Bolaman AZ: Diagnosis of multiple myeloma and criteria for response. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2008;1:1-4.
16. Madan S, Kyle RA, Greipp PR: Plasma cell labeling index in the evaluation of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:300.
17. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al: Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:2582-90.