



Steroid tedavisine yanıt veren anjiyoödem benzeri atipik skleromiksödem olgusu

A case of angioedema-like atypic scleromyxedema responding to treatment with steroid

Ayşegül Polat, Yelda Kapıcıoğlu, Nurhan Şahin*, Mikail Yılmaz

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, *Patoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Liken miksödematöz, deride müsin birikimi ve fibroblast artışıyla seyreden, tiroid bozukluklarının eşlik etmediği kronik, sistemik, enflamatuvar bir dermatozdur. Genellikle paraproteinemiler ile birlikte görülür. Klinik olarak skleromiksödem (papüler müsinöz), lokalize liken miksödematöz, atipik liken miksödematöz olarak sınıflandırılır. Tedavisi oldukça güç olan hastalığın etiopatogenezi halen tam anlaşılmamıştır. Burada anjiyoödem benzeri başlangıç gösterip, hızlı gelişen ve steroid tedavisine cevap veren monoklonal gamopatisiz atipik bir skleromiksödem olgusu sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Skleromiksödem, anjiyoödem, tedavi

Summary

Lichen myxedematosus is a chronic, inflammatory, systemic dermatose characterized by dermal musin deposition and increased fibroblasts in the absence of thyroid dysfunction. It is usually seen together with paraproteinemia. It is clinically classified as scleromyxedema (papular mucinosis), localized lichen myxedematosus, and atypical lichen myxedematosus. Etiopathogenesis of the disease which is very difficult to treat is still unknown. Herein, we present a case of atypical scleromyxedema without monoclonal gammopathy mimicking angioedema, rapidly developing and responding to steroid treatment.

Keywords: Scleromyxedema, angioedema, treatment

Giriş

Liken miksödematöz, tiroid disfonksiyonu olmaksızın dermal müsin birikimi ve değişik derecelerde fibrozis nedeniyle oluşan likenoid papül, nodül ve plaklar ile karakterize bir hastalıktır. Nadir görülen bu hastalık cinsiyet farkı gözetmeksizin sıklıkla 30-80 yaş arasını etkilemektedir. Önemli morbidite ve mortaliteye neden olan kardiyovasküler, gastrointestinal, pulmoner ve romatolojik tutulum görülebilir. Rongioletti ve Rebor¹ liken miksödematözünü 3 klinikopatolojik gruba ayırmışlardır (Tablo 1)². Literatür incelendiğinde genellikle yavaş başlayıp ilerleyen seyir görülürken, burada anjiyoödem benzeri başlangıç gösterip, hızlı gelişen ve steroid tedavisine cevap veren monoklonal gamopatisiz atipik bir skleromiksödem olgusu sunulacaktır.

Olgu Sunumu

Elli bir yaşında kadın hasta, yüzde kızarıklık, şişlik, sertleşme, kaşıntı şikayeti ile başvurdu. Şikayetleri 10 gün önce başlamış, giderek boyun bölgesine, ellerine ve ayaklarına yayılmış, sesi kabalaşmıştı. Bu şikayetlerle daha önce başvurduğu kliniklerde anjiyoödem olarak değerlendirilip antihistaminik ve steroid tedavisi almış, şikayetleri gerilememiş ve daha da şiddetlenmişti. Dermatolojik muayenesinde ellerde, ayaklarda, her iki göz etrafında, burun ve dudaklarda belirgin, palpasyonla oldukça sert, gode bırakmayan ödemi mevcuttu. Ayrıca boyun bölgesinde, sternumda, ensede, deri renginde, 3-4 mm boyutlarında sert papüllerden oluşan infiltrate plaklar mevcuttu (Resim 1). Öz ve soygeçmişinde belirgin özellik yoktu. Sistem sorgulamasında halsizlik, yorgunluk, ses kısıklığı mevcuttu. Hastanın ensesinden ve elinden eritema multiforme, Sweet

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşegül Polat, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
Tel.: +90 530 926 13 30 E-posta: aysglplt@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 11.03.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.06.2015

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

sendromu, allerjik kontakt dermatit, skleromiksödem, pleva ön tanılarıyla biyopsi alındı. Histopatolojisinde; kolajen demetleri kolloidal demir boyası ile pozitiflik göstermekte ve dermiste lokalize müsin varlığı izlenmekteydi (Resim 2). Rutin biyokimya tetkikleri, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, tiroid fonksiyon testleri, anti-nükleer antikor (ANA), dsDNA, kas enzim düzeyleri normaldi. Romatoid faktör ve sedimentasyon değerlerinde anlamlı bir yükselik tespit edilmedi. Tiroid otoantikolarından antitimosit globulin 60,6 IU/mL (0-40) olan hasta endokrinoloji bölümüne danışıldı. Hasta ötiroid olduğu için önemsenmedi. Tümör belirteçlerinden alfa-feto protein düzeyi 3,01 IU/mL (0,56-2,64), kalsiyum-125 düzeyi 68,1 U/mL (1,9-16,3) olan hasta etiyolojide yer alabilecek olası hematolojik kanserler nedeniyle periferik yayması yapılarak hematoloji bölümüne konsülte edildi. Nötrofilik lökositöz lehine değerlendirildi. Monoklonal gamopatilerin tespit edilebilmesi için kanda ve 24 saatlik idrarda immümfiksasyon paneli istendi. Monoklonal protein saptanmadı. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı, sonucunda normosellüler yapı tespit edildi. Yaygın vücut ağrısı olan hasta fizik tedavi bölümüne konsülte edildi, artrit saptanmadı. Hasta ileri tetkiki reddettiği için elektronöromiyografi ve kas biyopsisi yapılmadı. Tüm bu bulgularla hastaya monoklonal gamopatisiz atipik skleromiksödem tanısı koyuldu. Hastaya 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon başlandı. Bir hafta sonunda hastanın ödeminde gerileme meydana geldi. Steoid dozu iki haftada bir 8 mg azaltılarak üç ay içinde kesildi. Altı aylık takibinde yeni lezyon çıkışı olmadı.

Tartışma

Skleromiksödem tanısı koyabilmek için;

1. Generalize papüler ve sklerodermoid döküntü,
2. Histopatolojik olarak müsin depolanması, fibroblast proliferasyonu ve fibrozis,
3. Monoklonal gammopati,
4. Tiroit hastalığının yokluğu kriterlerinin olması gerekmektedir³. Skleromiksödem %83,2 sıklıkla paraproteinemi ile birliktelik gösterir ve genellikle immünglobulin hafif zincir yüksekliğine bağlı monoklonal gamopati mevcuttur. Eğer skleromiksödem kriterlerinden monoklonal gamopati mevcut değilse bu olgular atipik skleromiksödem olarak tanımlanmaktadır. Nadiren multipl miyeloma ilerleyebilir. Diğer hematolojik malignitelerden Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi ve özellikle kemoterapi sonrası lösemi ile birliktelik de bildirilmiştir¹. Biz de hastamıza klinik ve histopatolojik bulguların varlığı, tiroit hastalığının olmayışı ve monoklonal gamopatinin eşlik etmiyor oluşuyla atipik bir form olan monoklonal gamopatisiz skleromiksödem tanısı koyduk.

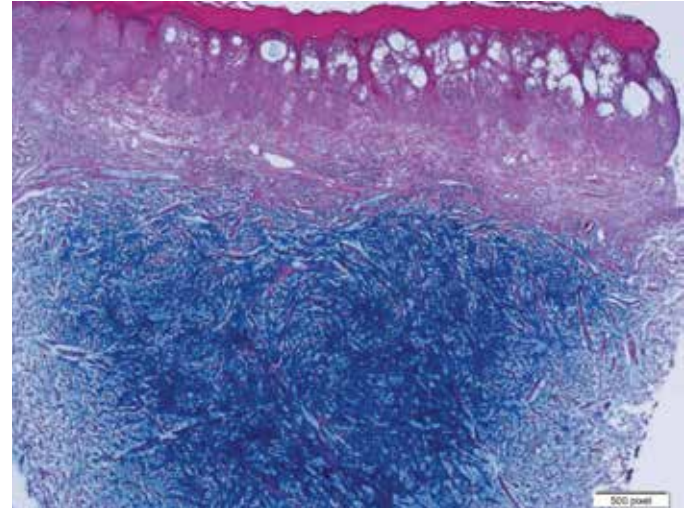
Hastalığın etiopatogenezi halen açık değildir. Dolaşımda DNA sentezini ve dermal fibroblast proliferasyonunu indükleyen kemik

iliği kaynaklı faktörler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca interlökin-1, tümör nekrozu faktörü- α ve transforme edici büyüme faktörü- β gibi sitokinlerin, glukozaminoglikan sentezi ve fibroblast proliferasyonunda rol oynayabileceği bildirilmiştir⁴⁻⁷.

Kronik ve ilerleyici seyir gösteren hastalıkta el, ön kol, baş-boyun bölgesi, gövdenin üst kısmı ve kalçalarda yaygın, simetrik, 2-3 mm boyutlarında,



Resim 1. Ellerde, her iki göz etrafında, burun ve dudaklarda belirgin, palpasyonla oldukça sert, göde bırakmayan ödem



Resim 2. Nötrofilik krut, vezikülasyon gösteren hiperplastik epidermis altında gevşek kollajen demetleri kolloidal demir ile kuvvetli pozitif

Tablo 1. Liken miksödematozusun klinikopatolojik sınıflandırılması

1. Jeneralize papüler ve sklerodermoid form (Skleromiksödem)
2. Lokalize liken miksödematozusun
3. Atipik liken miksödematozusun
 - Monoklonal gamopatisiz skleromiksödem
 - Monoklonal gamopati ve/veya sistemik semptomlarla birlikte lokalize formlar
 - Diğer alt grupların karışımı lokalize liken miksödematozusun
 - Diğer sınıflanmamış olgular

Tablo 2. Skleromiksödem sistematik tutulumu

- Kas-iskelet sistemi (proksimal kas güçsüzlüğü, eklem kontraktürleri, eklem ağrısı, gezici artrit, sklerodaktili, seronegatif poliartrit, karpal tünel sendromu)
- Oftalmolojik (korneal birikim, ektropion, bilateral maküler ödem)
- Nörolojik (periferik nöropati, ensefalopati, koma)
- Solunum sistemi (tıkayıcı ve kısıtlayıcı akciğer hastalıkları, pulmoner hipertansiyon)
- Renal yetmezlik
- Gastrointestinal sistem (özefagus fonksiyon bozukluğu)
- Kardiyovasküler sistem (miyokard infarktüsü, hipertansiyon, ateroskleroz)

sert papüller görülür^{4,5}. Yüz bölgesinde deri kalınlaşması derin oluklar oluşturur ve tipik aslan yüz görünümüne neden olur. Deri kalınlaşmasına ikincil gelişen eklem kontraktürleri, miyopatik etkilenmeye bağlı gelişen özefagus hareket bozukluğu, yutkunma güçlüğü ve bazen eşlik eden ANA pozitifliği nedeniyle sistemik skleroz ile karışabilir⁸. Reynaud fenomeninin eşlik etmemesi, kalsinozis kutis yokluğu ve tırnak yatağı kapiller proliferasyonunun olmayışı skleromiksödem tanısını düşündürür⁹. Skleromiksödem çeşitli sistemik tutulumlara neden olabilir (Tablo 2)^{2,5-7,10,11}. Bizim hastamızda ise literatürdeki kronik seyirin aksine akut anjiyoödem benzeri tablo mevcuttu, hızlı ilerledi ve kas güçsüzlüğü, ses kısıklığı dışında sistemik tutulum düşündürülen patoloji mevcut değildi. Skleromiksödemde histopatolojik olarak üst ve orta retiküler dermisde mürin ve kollajen birikiminde artış ile belirgin fibroblast proliferasyonu görülür⁴. Bizim olgumuzda da her iki biyopside kollajen demetleri koloidal demir boyası ile pozitiflik göstermekteydi ve dermiste lokalize mürin varlığı izlenmekteydi.

Literatürde çeşitli sistemik tedaviler üzerinde durulmakla beraber tamamen yüz güldürücü bir tedavi yaklaşımı henüz belirlenmemiştir. Melfalan, intravenöz immünoglobulin (İVİG), sistemik steroid, retinoid, alidomid, psoralen ve ultraviyole A, plazmaferez, siklofosamid, siklosporin, metotreksat, otolog kök hücre transplantasyonu, ekstrakorporal fotoferez gibi birçok tedavi seçenekleri kullanılmıştır. Daha önceleri tedavide ilk seçenek olarak altta yatan plazma diskrazileri de düşünülerek melfalan kullanılmış ama hematolojik maligniteler ve septik komplikasyonlarla ölümlere neden olmuş, bu yüzden kullanımı terk edilmiştir. Diğer kemoterapötikler denendiğinde de etkinliği yeterli bulunmamış ve benzer yan etkiler görülmüştür^{4,9,11}. İVİG tedavisi pahalı olmasına rağmen etkin ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle literatürde sık kullanılmıştır. Fakat etkisinin kalıcı olmaması ve tekrarlayan tedavilere ihtiyaç duyulması maliyeti artırmaktadır^{6,7}. Temini kolay bir ilaç olan retinoid; fibroblast proliferasyonunu baskılayarak dolayısıyla mürin salınımını engelleyerek etki gösterir¹². İmmünsüpresif ve anti fibroblast etkinliği olan sistemik steroid tedavisi bizim olgumuzda olduğu gibi bir çok olguda tek başına ya da kombinasyonlar halinde, kullanım kolaylığı ve maliyet açısından uygun olması nedeniyle tercih sebebi olmuş ve etkili bulunmuştur^{3,9,13}. Biz de olgumuzda, etiyoloji araştırma aşamasında altta yatabilecek kanserler de olabileceğinden, ilk aşama da immünsüpresif tedaviye başlamayı düşünmedik. Metilprednizolona başladıktan sonra 1 hafta içerisinde lezyon boyutunda küçülme görülürken, 3 aylık periyod içerisinde steroide tamamen yanıt alındı ve 6 aydır da ilaçsız izlenip halen nüks görülmedi. Buna karşın daha önceki yayınlanan bazı olgu serilerinde de steroide yanıt alınmadığı bildirilmiştir^{7,14}. Bununla birlikte literatürde kendiliğinde gerilemenin de 15 yıl sonra görülebileceği bildirilmiştir¹.

Sonuç

Nadir görülen atipik monoklonal gamopatisiz skleromiksödem olgusunda kolay ulaşılabilir ve etkin bir tedavi olarak steroid kullanımını vurgulamak istedik.

Etik

Hasta Onayı: Olgumuzdaki hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ayşegül Polat, Yelda Kapıcıoğlu, Nurhan Şahin, Mikail Yılmaz, Konsept: Ayşegül Polat, Yelda Kapıcıoğlu, Dizayn: Ayşegül Polat, Yelda Kapıcıoğlu, Veri Toplama veya İşleme: Ayşegül Polat, Yelda Kapıcıoğlu, Analiz veya Yorumlama: Ayşegül Polat, Yelda Kapıcıoğlu, Literatür Arama: Ayşegül Polat, Yazan: Ayşegül Polat, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Rongioletti F, Rebora A: Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:273-81.
2. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR: Scleromyxedema. *Clin Dermatol* 2006;24:493-7.
3. Lin YC, Wang HC, Shen JL: Scleromyxedema: An experience using treatment with systemic corticosteroid and review of the published work. *J Dermatol* 2006;33:207-10.
4. Rebora A, Rongioletti F: Mucinoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP editors. *Dermatology*. 2nd ed. Mosby Elsevier 2008;611-21.
5. Dinneen AM, Dicken CH: Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:37-43.
6. Allam M, Ghazzi M: Scleromyxedema: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol* 2013;5:168-75.
7. Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, et al: Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:66-72.
8. Nashel J, Steen V: Scleroderma mimics. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:39-46.
9. Rayson D, Lust JA, Duncan A, Su WP: Scleromyxedema: a complete response to prednisone. *Mayo Clin Proc* 1999;74:481-4.
10. Koronowska SK, Osmola-Mańkowska A, Jakubowicz O, Zaba R: Scleromyxedema: a rare disorder and its treatment difficulties. *Postepy Dermatol Alergol* 2013;30:122-6.
11. Laimer M, Namberger K, Massone C, et al: Vincristine, idarubicin, dexamethasone and thalidomide in scleromyxoedema. *Acta Derm Venereol* 2009;89:631-5.
12. Serdar ZA, Altunay IK, Yasar SP, Erfan GT, Güneş P: Generalized papular and scleroderoid eruption: scleromyxedema. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:592.
13. Horn KB, Horn MA, Swan J, Singhal S, Guitart J: A complete and durable clinical response to high-dose dexametasone in a patient with scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:120-3.
14. Bidier M, Zschoche C, Gholam P, Enk AH, Hadaschik EN: Scleromyxoedema: clinical follow-up after successful treatment with high-dose immunoglobulins reveals different long-term outcomes. *Acta Derm Venereol* 2012;92:408-9.