

# Deri Bulguları ile Tanı Konulan Bir Multipl Myelom Olgusu

## A Case of Multiple Myeloma Diagnosed by Skin Lesions

Fatma Gülrü Erdoğan, Burcu Tuğrul, Aysel Gürler, Aylin Okçu Heper\*

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Multipl myelom; kemik iliğinde plazma hücrelerinin malin proliferasyonu olup, klinik spektrumu, sebebi bilinmeyen monoklonal gammopatiden plazma hücreli lösemiye kadar değişebilmektedir. Hastaların başvuru şikayeti genellikle kemik ağrıları, patolojik kırıklar ya da tekrarlayan infeksiyonlardır. Multipl myelomda, hastalarda deride amiloid depolanmaları da görülebilir. Primer sistemik amiloidoz olarak tanımlanan bu form, hafif zincir amiloid fibrillerinin depolanmasıyla karakterizedir. Olgumuz, yüz, gövde, ağız içi ve genital bölgede iki senedir giderek artan multipl asemptomatik sarımsı papüllerle başvurdu. Hafif kilo kaybı dışında sistemik bulgusu yoktu. Rutin tetkiklerinde C reaktif protein yüksekliği dışında patolojik laboratuvar bulgusu olmayan hastanın yapılan ileri tetkiklerinde, histopatolojisi ve immunhistokimya bulguları amiloidoz ile uyumlu geldi. Bunun üzerine istenen immunglobulin (Ig) G düzeyi yüksek, protein elektroforezinde Ig G monoklonal gamapati saptandı. Kemik iliği biyopsisi ile multipl myelom tanısı koyuldu. Hasta, amiloidozun deri bulguları ile tanı konulan, asemptomatik bir olgu olması nedeniyle sunulmaktadır. (*Türkderm 2010; 44: 170-3*)

**Anahtar Kelimeler:** Multipl myelom, amiloidoz, papüler müsinozis

### Summary

Multiple myeloma, being a malignant proliferation of plasma cells in the bone marrow, has clinical spectrum varying from monoclonal gammopathy with unknown significance to plasma cell leukemia. The presenting symptoms have usually been bone pain, pathologic fractures or repeating infections. In patients with multiple myeloma, amyloid depositions may be seen in the skin. This form, defined as primary systemic amyloidosis, is characterized by light-chain amyloid fibril depositions. Our case applied with multiple, asymptomatic, yellowish papules localized on the face, trunk, oral and genital mucosa, gradually increasing during the last two years. He had no complaints, except for slight weight loss. In routine tests, the patient had no pathological laboratory findings, except high C-reactive protein levels. Further research revealed histopathologic and immunohistochemical findings consistent with amyloidosis. Upon these results, immunoglobulin G levels were measured and found high, and in protein electrophoresis, IgG monoclonal gammopathy was determined. The diagnosis of multiple myeloma is made by bone marrow biopsy. This patient is presented for being an asymptomatic case diagnosed by skin findings of amyloidosis. (*Turkderm 2010; 44: 170-3*)

**Key Words:** Multiple myeloma, amyloidosis, papular mucinosis

### Giriş

Amiloidoz, plazma proteinlerinin çözülmemeyen fibriller olarak ekstraselüler depolanmasıdır<sup>1</sup>. Amiloidoz hangi tip proteinin depolandığına ve lokalize ya da sistemik olmasına göre sınıflandırılır.

Amiloidozun deri bulguları; maküler, papüler ve nodüler tipte olabilir<sup>2,3</sup>. Bu lezyonların sistemik ya da lokalize amiloidoz oluşu; biriken amiloid alt tipine göre immunhistokimyasal çalışmalarla ayrılabilir<sup>2,3,4</sup>. Multipl myelomun ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilen amiloidozun, kliniği oldukça benzeyen diğer hastalık-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Fatma Gülrü Erdoğan, Mevlana Bulvarı No: 86-88 Balgat, 06520, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 446 60 60-204 41 88 E-posta: gulruer@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 13.04.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.04.2010

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

lardan ayrımını ve tanı konulma aşamasındaki önemini vurgulamak açısından bu nadir olguyu sunmayı uygun bulduk.

## Olgu

Elli dört yaşında erkek hasta iki yıldır yüzünde, omuzunda, ağız içinde, genital bölgede çıkan, giderek sayıları artan kaşıntısız kabarıklıklar şikayetiyle başvurdu. Özgeçmişinde geçirilmiş mide kanaması, otuz paket/yıl sigara öyküsü ve düzenli alkol alımı mevcuttu.

Sürekli kullandığı ilaç olmayan hastanın soygeçmişinde özellik yoktu. Sistem sorgulamasında halsizlik ve iki yılda toplam dört kilo kaybı tarifliyordu. Vital bulguları stabildi ve fizik muayenesi normaldi. Lenfadenopati, organomegali yoktu. Dermatolojik muayenede, hastanın yüzünde periorbital bölgeden burun kenarına doğru sulkus nazolabialisleri de içine alacak şekilde perioral bölgeye kadar deri renginde ve sarımsı, sert kıvamda ortalama 0,1-0,3 cm çaplı multipl papüler lezyonları mevcuttu (Resim 1). Translüsen papüller, servikal ön ve yan yerleşimli ve gövde ön yüz proksimalde de görülmekteydi (Resim 2). Dudaklarda, dil, bukkal mukozada, dudak iç yüzlerinde, peritonsiller alanlar ile skrotumda, pubis, korpus penis ile intergluteal bölgeyi içeren genital mukozada da sarımsı renkte çapları 0,1 cm boyutlarında papüler lezyonlar mevcuttu. Saçlı deri ve tırnaklar doğaldı.

Yapılan tetkiklerinde, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 22,00 mm/saat (0,01-20,00) sınırdan yüksek ve C-reaktif proteini (CRP): 31,70 mg/L (0,01-5,00) yüksek bulundu. Tam kan, tam idrar tetkikleri ile karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyon testleri normal ve hepatit belirteçleri, anti-HIV antikorları negatifti. Posterior anterior akciğer grafisi, elektrokardiyografi normal olarak değerlendirildi.

Hastanın en uygun görülen bir lezyonundan deri biyopsisi alındı. Hastada klinik olarak primer sistemik amiloidoz ve papüler musinozis düşünülerek hemotoksilen eozin boyaması dışında PAS, Masson trikrom, alcian blue, gentian violet, Kongo red boyalarıyla da materyalin değerlendirilmesi istendi.



Resim 1. Sulkus nazolabialisleri içine alacak şekilde perioral bölgeye uzanan deri renginde, sarımsı sert kıvamda yaklaşık 0,1-0,3 cm çaplı multipl lezyonlar

Biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesinde kesitlerde epiderminin atrofik olduğu izlendi. Epiderminin hemen altında papiller dermiste irili ufaklı nodülasyonlar halinde, epidermisi de yukarıya doğru kabartan, eozinofilik asellüler materyal birikimi dikkati çekti (Resim 3, A ve B). Histokimyasal boyamalarda Verhoeff elastik boyası ile bu materyal içinde elastik lif bulunmadığı, PAS ve Masson trikrom boyaları ile çok soluk pozitif ve Alcian blue ile negatif olduğu saptandı. Yapılan gentian violet ve Kongo red boyaları ile materyalin amiloid ile uyumlu boyanma gösterdiği izlendi.

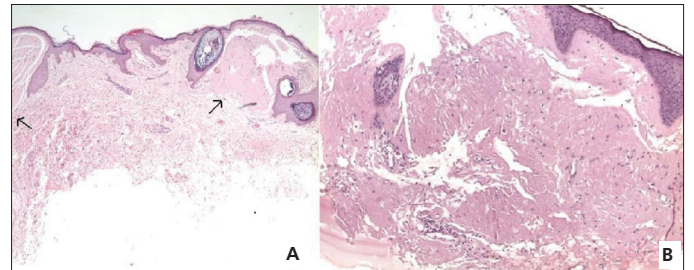
Bunun üzerine hangi tip amiloid biriktiğini tanımlamak amacıyla yapılan immünohistokimyasal incelemede, dermiste izlenen materyalde P-komponent ve kappa ile boyanma saptandı. Öte yandan materyalin amiloid-A ve lambda ile boyanmadığı görüldü. Bu immünohistokimyasal sonuçlar primer amiloidozis ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 4).

Yapılan ileri tetkiklerde immünglobulin düzeyleri: IgM: 0,13 g/dL (0,40-2,60) düşük, IgA: 0,26 g/dL (0,70-4,00) düşük, IgG: 52,12 g/dL (7,00-15,00) yüksek, IgE: 8,47 g/dL (0,01-200) normal olarak saptandı.

Hasta immünglobulin düzeylerinin değerlendirilmesi ve amiloidozis etyolojisinin aydınlatılması açısından Hematoloji Bö-



Resim 2. Boyun ve omuzda deri renginde, sarımsı multipl papüler lezyonlar



Resim 3. A) Papiller dermis ve yüzeysel retiküler dermis yerleşimli, üzerindeki epidermisi inceltiren, dermal papillayı genişleten nodüler tarzda eozinofilik amorf homojen materyal birikimi (ok) (Hemotoksilen eozin x 40). B) Yüzeysel dermisteki amorf homojen, eozinofilik materyalin yakından görünüşü (Hemotoksilen eozin x100)

lümüyle konsülte edildi. IgG yüksekliği ve IgA ve IgM düşüküğü nedeniyle protein elektroforezi istenen hastanın gamaglobulin düzeylerinde % 44,1 (13,00-21,00) değeri ile monoklonal pik saptandı. Serum immunfiksasyon elektroforezinde, kapa hafif zincir: 1360 mg/dL (170-370 mg/dL) yüksek, lambda hafif zincir: 23,0 mg/dL (90,0-210 mg/dL) düşük olarak tespit edildi. Sonuç olarak; IgG, kapa paraproteinemisi olduğu saptanan hastanın yapılan idrar immunfiksasyon elektroforezinde kapa hafif zincir: 18,00 mg/dL (0,00-1,50 mg/dL) yüksek, lambda hafif zincir: 0,40 mg/dL (0,00-1,50 mg/dL) normaldi.

Mevcut laboratuvar değerleri üzerine hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı; %20-25 plazma hücre infiltrasyonu gösteren hafif derecede hiperselüler histopatolojik tanı ile hastaya multipl myelom tanısı konuldu. Hastaya kemoterapi protokolü başlandı. Sistemik tutulum açısından yapılan konsültasyonlarda Gastroenteroloji Bölümü tarafından hastaya yapılan endoskopi ve kolonoskopi ile yaygın sarımsı papüller görüldü. Biyopsisinde Kongo red ve gentian violet boyanma izlenmedi. Hasta takibe alındı.

## Tartışma

Multipl myelom (MM), plazma hücrelerinin monoklonal malin proliferasyonudur. Tüm kanserlerin %1'ini, hematolojik malinitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur. En sık klinik prezentasyonu, hastaların %70'inde görülen kemik ağrısıdır. Bir başka başvuru yakınması tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlardır<sup>5</sup> ve hastaların %50'sinde böbrek yetmezliği ilk bulgudur<sup>6,7</sup>.

MM'da deri lezyonları, malin hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu ile gelişen trombositopeniye bağlı ekimoz veya purpura şeklinde gelişebilir. Ayrıca zaman içinde hastalarda üretilen immunglobulinlere bağlı amiloid depolanmaları da görülebilir<sup>8,9</sup>.

Primer sistemik amiloidoz, hafif zincir amiloid (AL) birikiminin görüldüğü mezenkimal doku tutulumu ile seyreden bir hastalıktır. Deri lezyonları %10-40 oranında görülür<sup>2,4</sup>. Primer sistemik amiloidozda görülen en sık deri lezyonları spontan ya da minör travmayla gelişen purpura ve ekimozlardır<sup>4</sup>. Bunların dışında görülen karakteristik deri lezyonları papül ve plaklar, sıklıkla yüzde, göz kapaklarına, dudak, dil, bukkal mukoza ve kulak arkası, boyun, aksilla, inguinal, anogenital gibi intertriginöz alanlara yerleşir. Parlak, üzeri düz ya da kü-

re şekilli, sarı ya da deri renginde, translüsen ya da mat, kaşınıtısız, ağrısız, 1-3 mm boyutlarında lezyonlardır<sup>9</sup>. Primer sistemik amiloidozda görülebilecek diğer deri bulguları makrolossi, büllöz lezyonlar, ksantoma benzeri nodüller, tümörler, alopesi ve skleroderma benzeri derinin kalınlaşmasıdır<sup>8</sup>.

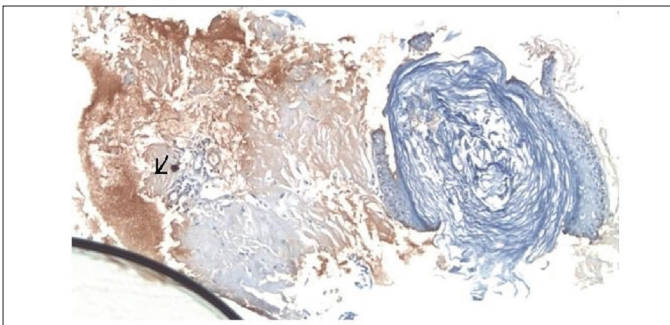
Sistemik tutulum olarak; kardiyak aritmi, böbreklerde proteinüri, gastrointestinal sistemde kanama, kemik ve akciğerlerde nodüller görülebilir. Primer sistemik amiloidozda prognoz kötüdür. Beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %10'dur. Ölüm sebepleri en sık kalp yetmezliği ve üremidir<sup>4</sup>. Deri lezyonlarından alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde epidermiste incelmeye görülür. Yüzeysel dermiste ve dermal damar duvarlarında eozinofilik amorf madde birikimi vardır<sup>4,6</sup>. Polarize ışık altında Kongo red boyaması ile yeşil refle vermesi tipiktir, ancak sensitif değildir. Kongo red elastotik dermisi ve hyalin depozitlerini de boyayabilir. Kollajen hem ışık mikroskopisi hem de polarize ışık altında amiloide benzeyebilir. Bu sebeple Kongo red boyaması yeterli amiloid miktarı, kalın doku örnekleri ve doğru boyama gerektirir. Amiloidoz ayrıca metil violet, kristal violet, tioflavin-T boya ile boyanır<sup>9</sup>.

Amiloid proteinin alt tipinin belirlenmesi için immunhistokimyasal inceleme yapılır. Primer sistemik amiloidozda, hafif zincir amiloid birikimi görülürken; nadir olarak deri lezyonları görülen diğer amiloidoz tiplerinde immunohistokimyasal inceleme yapıldığında sekonder sistemik amiloidozda amiloid A, diyaliz ile ilişkili amiloidozda beta mikroglobulin ve heredofamilyal amiloidozda amiloid transtretin birikimi görülür<sup>3</sup>. Dermatolojik açıdan primer sistemik amiloidoz klinik özellikler bakımından papüler musinozis ve lipoid proteinozis ile benzerlik gösterebilir. Bu olguda olduğu gibi sistemik belirti vermeksizin multipl myelomun ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilen amiloidozun, ayırıcı tanıda akılda tutulması, histopatolojik inceleme ile teyit edilmesi multipl myelomun erken tanısında yardımcı olabilir.

Amiloidozun ayırıcı tanısında, öncelikle %90 IgG λ monoklonal gamapati<sup>10,11</sup> ile seyreden; sistemik tutulum görülebilen klinik özellikleri bakımından da amiloidozla benzeyen papüler musinozis düşünölmelidir.

Papüler musinozis, el dorsumu, yüz, boyun, ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde görülen 2-3 mm çaplarında, deri renginde, birbirine yakın yerleşimli papüllerle seyreder<sup>11</sup>. Çoğunlukla IgG λ monoklonal gamapati ile seyreden papüler musinozisin yaklaşık %10'dan azı multipl myeloma ile birlikte görülür<sup>12</sup>. Histolojik olarak, üst ve orta retiküler dermiste yaygın musin depolanması, artmış kollajen birikimi ve düzensiz fibroblast proliferasyonu görülür<sup>11</sup>. Klinik görünümüleri oldukça benzemesine ve her ikisinin de monoklonal gamapati ile birlikte görülebilmesine karşın; papüler musinozis histopatolojisi, Masson trikrom, alcian blue boyanması ile amiloidozdan ayrılır.

Benzer klinik görünümlü dermatolojik hastalıklardan lipoid proteinozis, otozomal resesif olarak kalıtılan, çocukluk çağında görölmeye başlanan, skar bırakarak iyileşen papüler lezyonlarla karakterizedir<sup>13</sup>. Histopatolojisinde PAS + ve diastaz dirençli hyalin depozitlerinin görülmesiyle amiloidozdan ayrılır.



Resim 4. Deryştejs netaryalin immünhistokimyasal olarak kapa ile boyaması (ok) (Kappax100)



Olgumuzda olduğu gibi sistemik belirti vermeksizin multipl myelomun ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilecek amiloidozun, birbirine oldukça benzeyen diğer dermatolojik hastalıklardan ayırımı amacıyla lezyondan biyopsi alınması ve materyalin uygun boyalarla boyanması gerektiği, hastalarda immun-histokimyasal inceleme ile amiloid alt tipinin belirlenmesi ve ayrıca deri lezyonlarından alınan biyopsi sonucu amiloidoz ile uyumlu gelen hastaların immunglobulin düzeylerinin incelenmesi, gerekirse serum ve idrar protein elektroforezlerinin yapılması, organ tutulumu varlığının araştırılmasının önemini vurgulamak istedik.

### Kaynaklar

1. James WD, Berger TG, Elston D: Andrews' diseases of the skin clinical dermatology. 10'uncu Baskı. Canada, Saunders Elsevier 2006;519-22.
2. Piette WW : Dysproteinemias, plasma cell disorders and amyloidosis. Dermatological signs of internal disease. Ed. Callen JP, Jorizzo JL, Bologna JL, Piette WW, Zone JJ. 4'üncü Baskı. China, Saunders Elsevier, 2009;142-7.
3. Ruzicka T, Bruch-Gerharz D: Amyloidoses and hyalinoses. Braun-Falco's dermatology. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wollf HH, Landthaler M. 3'üncü Baskı. Italy, Springer 2009;1253-9.
4. Bayer-Garnerl IB, Smoller BR: AL amyloidosis is not present as an incidental finding in cutaneous biopsies of patients with multiple myeloma. Clinical and Experimental Dermatology 2002;27:240-2.
5. Londo D, Anderson KC: Plasma cell disorders. Harrison's principles of internal medicine. Ed. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL. 16'ıncı Baskı. USA, The McGraw-Hill Companies Inc 2005;656-62.
6. Rajkumar SV: Multiple myeloma. Curr Probl Cancer 2009; 33:7-64.
7. Bolaman AZ: Diagnosis of multiple myeloma and criteria for response. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2008;1:1-4.
8. Bayer-Garnerl IB, Smoller BR: The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. J Am Acad Dermatol 2003;48:497-507.
9. Piette WW: Myeloma, paraproteinemias and the skin. Medical Clinics of North America 1986;70:55-171.
10. Decaux O, Laurat E, Perlat A, Cazalets C, Jeco P, Grosbois B: Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. European Journal of Internal Medicine 2009;20:457-61.
11. Rongioletti F, Rebora A: Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. J Am Acad Dermatol 2001;44:273-81.
12. Rongioletti F: Lichen myxedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disease. Semin Cutan Med Surg 2006;25:100-4.
13. Cole JA, Novosel TA, Williams J: Pocklike scarring and sublingual papules in a child. Arch Dermatol 2008;144:1383-8.