



# IVIG tedavisine yanıt veren bir monoklonal gamopatisiz skleromiksödem olgusu

## *A case of scleromyxedema without monoclonal gammopathy responded to treatment with IVIG*

Ayşegül Turan, Kenan Aydoğan, Şaduman Balaban Adım\*, Hakan Turan\*\*, Hayriye Sarıcaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve \*Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

\*\*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

### Özet

“Liken miksödematozus” deride fibroblast artışı ve mûsin birikimi ile karakterize primer inflamatuvar bir dermatozdur. Skleromiksödem liken miksödematozusun jeneralize formu olup papüler lezyonlar, difüz skleroz ve eritem ile seyreder. Sıklıkla paraproteinemilerle birliktelik gösterir. Monoklonal gamopatisiz skleromiksödem ise liken miksödematozusun daha nadir görülen atipik bir varyantıdır. Sistemik tutulum da gösterebilen ve bazen fatal olabilen hastalığın tedavisinde olgu bildirileri şeklinde çok çeşitli seçenekler denense de henüz kesin bir tedavi şekli yoktur. İntravenöz immünglobulin ile yapılan olgu bildirimlerinde ise yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Skleromiksödemin etyopatogenezi tam olarak anlaşılmadığı gibi intravenöz immünglobulinin de skleromiksödemdeki etki mekanizması hâlen net değildir. Burada monoklonal gamopatinin eşlik etmediği bir skleromiksödem olgusu ve intravenöz immünglobulin tedavisine yanıtı sunulmaktadır. (Türkderm 2012; 46: 223-5)

**Anahtar Kelimeler:** IVIG, monoklonal gamopati, skleromiksödem, tedavi

### Summary

Lichen myxedematosus is a primary inflammatory dermatosis characterized by fibroblast proliferation and mucin deposition in the skin. Scleromyxedema is the generalized variant of lichen myxedematosus and is accompanied by papular lesions, diffuse sclerosis and erythema. It is usually associated with paraproteinemias. Scleromyxedema without monoclonal gammopathy is a rare and atypical variant of lichen myxedematosus. Systemic involvement and sometimes fatal course can be seen with scleromyxedema. Although several treatment modalities have been tried, there is no definitive treatment available for the disease. Satisfactory results have been obtained in the case reports in which intravenous immunoglobulin treatment was used. The mechanism of action of intravenous immunoglobulin in scleromyxedema is still not clear as well as the etiopathogenesis of scleromyxedema. Herein, we describe the case of a patient with scleromyxedema without monoclonal gammopathy and his response to the treatment with intravenous immunoglobulin. (Türkderm 2012; 46: 223-5)

**Key Words:** IVIG, monoclonal gammopathy, scleromyxedema, treatment

### Giriş

Liken miksödematozus (LM) seyrek görülen primer dermal bir inflamatuvar mûsinözdür. Liken miksödematozus klinik sınıflandırılması 2001 yılında Rongioletti<sup>1</sup> tarafından gözden geçirilmiş olup bu sınıflandırma Tablo 1’de gösterilmiştir. Skleromiksödem (SM) LM’nin jeneralize papüler ve sklerodermoid formu olup hemen her zaman paraproteinemilerle birliktelik gösterir. Monoklonal gamopatisiz skleromiksödem ise

LM’nin daha nadir görülen atipik bir varyantıdır<sup>1</sup>. Burada monoklonal gamopatinin eşlik etmediği bir skleromiksödem olgusu ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisine yanıtı sunulmaktadır.

### Olgu

Otuz sekiz yaşında erkek hasta, beş ay önce başlayan gövde, kollar ve yüz derisinde kalınlaşma, sertleşme, kızarıklık ve

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ayşegül Turan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Tel.: +90 380 542 13 90 Gsm: +90 533 386 65 39 E-posta: draysegulgocer@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 02.02.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.04.2012

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



kaşıntısının yanı sıra gövde ve kollarda deriden kabarıklık, sarı renkte, milimetrik boyutlu çok sayıda döküntüler ve eklem hareketlerinde kısıtlılık nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenesinde gövde ön-arka yüzde ve kollarda simetrik, çok sayıda, sarımsı renkte, 2-3 mm boyutlarında papüller ve her iki alt ve üst ekstremitelerde, alın, çene ve kulakta yaygın bir eritem ile beraber skleroz ve kalınlaşma, yüzde derin çizgilenmeler ve aslan yüzü görünümü, diz ve el parmak eklemlerinin hareketlerinde ve ağzını açmasında kısıtlılık saptandı (Resim 1). Özgeçmişinde konjenital biküspit aort kapağı ve buna bağlı aort stenozu nedeniyle 8 yaşında operasyon öyküsü ve sonrasında aort yetmezliği mevcuttu. Diğer sistemlerinin sorgulama ve muayenesi doğaldı. Yapılan tetkiklerinde tam kan sayımı, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, total protein, albumin, bilirubin, elektrolitler, lipid profili, sedimantasyon, CRP, tiroid fonksiyon testleri, IgA, IgM, ve IgG normal sınırlar içinde; otoantikolar ise negatif bulundu. İdrarda proteinüriye rastlanmadı. Total IgE'de ise yükseklik ve oral glukoz tolerans testinde bozukluk saptandı. Hastanın papüllerinden yapılan deri biyopsisinde dermiste aşırı fibroblastik aktivite artışı ile interstisyel alanda koloidal demir ile belirginleşen müsinoz materyal birikimi gözlemlendi (Resim 2). Mevcut bulgular sonucunda hastaya monoklonal gamopatisiz SM tanısı konuldu. Toplam 11 seans UVA-1 (20 Joule/seans) tedavisi uygulandı, ancak bu sürede herhangi bir düzelme olmadı. Hastalıktaki hızlı progresyonun devam etmesi ve eklem hareketlerinin ciddi biçimde kısıtlanmasından dolayı UVA-1 tedavisine yanıt için daha fazla beklenemedi ve bu tedavi sonlandırıldı. Daha dramatik cevap alınabileceği düşüncesiyle 2 g/kg total doz olacak şekilde aylık kürler halinde IVIG tedavisi başlandı. İlk kürden itibaren derideki kalınlaşma ve sklerozda belirgin azalma, aslan yüzü görünümünde düzelme ve papüler lezyonlarda gerileme gözlemlendi (Resim 1). Şu ana kadar 3 kür alan hastanın tedavisi devam etmektedir.

## Tartışma

Liken miksoedematozusun en sık rastlanılan formu olan SM'nin tanısı (i) generalize papüler ve sklerodermoid erupsiyon, (ii) histopatolojik olarak müsinoz depolanması, fibrozis ve fibroblast proliferasyonu, (iii) monoklonal gamopati, (iv) tiroid hastalığının yokluğu ile konulur<sup>2</sup>.

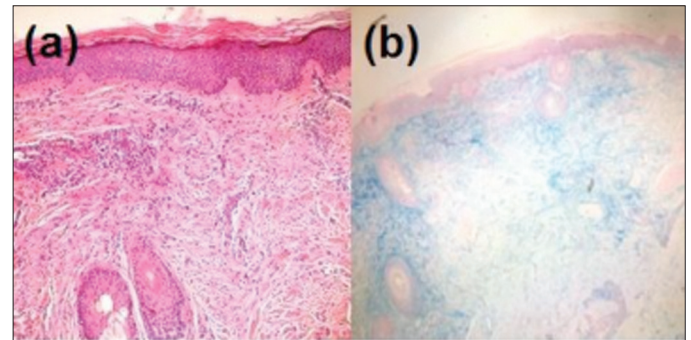
**Tablo 1. Rongioletti<sup>1</sup> ve ark. tarafından yapılan liken miksoedematozusun klinik sınıflandırması**

Liken miksoedematozusun
<b>Skleromiksödem</b> <b>Lokalize liken miksoedematozusun</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diskret papüler form</li> <li>• Akral persistan papüler müsinoz</li> <li>• Kendiliğinden iyileşen kutanöz müsinoz</li> <li>• İnfantil kutanöz müsinoz</li> <li>• Saf nodüler form</li> </ul>
<b>Atipik liken miksoedematozusun</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonal gamopatisiz skleromiksödem</li> <li>• Renal yetmezlik zemininde skleromiksödem</li> <li>• Monoklonal gamopati ve/veya sistemik semptomlarla birliktelik gösteren lokalize formlar</li> <li>• Beş subtipin karışık özelliklerini taşıyan lokalize formlar</li> <li>• İyi tanımlanmamış olgular</li> </ul>

Monoklonal gamopati sıklıkla IgG lambda hafif zincir tipi tarzındadır<sup>3</sup>. Bizim hastamızda klinik ve histopatolojik bulguların varlığı, tiroid hastalığının olmaması, ancak monoklonal gamopatinin de bulunmayışı LM'nin daha nadir görülen bir alt varyantı olan monoklonal gamopatisiz SM tanısı koydurmuştur. Skleromiksödem 30-80 yaş arası insanlarda daha sık görülmekte olup her iki cins eşit oranda etkilenmektedir. Hastalık seyirinde kardiyak, pulmoner, nörolojik, gastrointestinal, renal, muskuler ve romatolojik bozukluklar görülebilir



**Resim 1. (a), (b) Tedavi öncesi skleromiksödem olgusu; (c), (d) 3 kür IVIG tedavi sonrası yüzdeki endürasyonda ve derin çizgilenmelerde azalma, koldaki papüler lezyonlarda gerileme**



**Resim-2. (a) Dermiste hematoksilin&eoizin boyama sonrası görülen fibroblastik aktivite artışı (x10); (b) İnterstisyel alanda koloidal demir ile belirginleşen müsinoz materyal birikimi (x10)**

ve bazen fatal sonuçlanabilir<sup>2-4</sup>. Bizim hastamızdaki kardiyak bozukluk konjenital olduğu için SM kaynaklı olduğu düşünülmüdü ve yapılan muayene ve tetkiklerinde bunun dışında bir patolojiye de rastlanmadı. Skleromiksödem patogenezi bilinmemektedir. Bu hastaların serumlarının *in vitro* şartlarda dermal fibroblast proliferasyonunu indüklediği ve fibroblastlarının da normale göre daha fazla hyaluronik asit ve dolayısıyla mürsin sentezlediği gösterilmiştir<sup>5-7</sup>. Ancak izole paraprotein ile fibroblast proliferasyonu sağlanamamıştır<sup>5</sup>. Ayrıca paraprotein seviyeleri ile klinik bulguların şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır ve IVIG ile tedavi sonrası paraprotein seviyelerinde değişiklik de gözlenmemiştir<sup>8</sup>. Bu bulgular doğrultusunda paraprotein seviyelerinin patogeneizde önemli bir yeri olmayabileceği, fibroblastlardaki intrinsik bir sorunun veya fibroblast aktivasyonuna yol açan başka olası serum faktörlerinin buna yol açabileceği düşünülmektedir<sup>5,8</sup>.

Skleromiksödem'de histopatolojik olarak üst ve orta dermiste difüz mürsin birikimi, kollajen yapılanmada artış ve fibroblastların düzensiz artmış proliferasyonu gözlenir<sup>9</sup>. Bizim olgumuzda da benzer histopatolojik bulgular saptandı.

Skleromiksödem tedavisinde net bir fikir birliği olmayıp tedavi seçenekleri genellikle yüz güldürücü değildir ve olgu bildirilerine dayanır. Şimdiye kadar kortikosteroidler, siklofosamid, siklosporin, melfalan gibi immünsupresifler, plazmaferez, ekstrakorporeal fotoferez, PUVA tedavisi, oral retinoidler, talidomid, otolog kök hücre transplantasyonu gibi tedaviler kullanılmıştır<sup>3,10-13</sup>. IVIG de en etkili ve güvenilir bulunan tedavi seçeneklerinden biridir<sup>4,8,14-16</sup>. IVIG immün yetmezlikli olgularda IgG ile pasif immünizasyonu sağlayarak etki göstermektedir. İmmün aracılı hastalıklarda nasıl etki gösterdiği ile ilgili bilgiler ise hâlâ yetersizdir. Skleromiksödemdeki etki mekanizması da tam olarak bilinmemekle birlikte matriks metalloproteinazlarında değişikliğe yol açarak matriks kollajen olgunlaşmasını engellediği düşünülmektedir<sup>14</sup>. Ayrıca idiyopatik trombotik purpurada olduğu gibi IVIG'in küçük bir fraksiyonu aracılığıyla inhibitör bir reseptör olan FcγRIIB aktivasyonu yaptığı da öne sürülmüştür<sup>8</sup>. Lister ve ark.<sup>15</sup> ise IVIG'in fibroblastlar üzerine tetikleyici etki yapan olası bir serum faktörünü inhibe ettiğini veya üretimini engellediğini öne sürmüşlerdir. Kulczycki ve ark.<sup>16</sup> IVIG'in bu etki mekanizmalarına ek olarak daha temel IgG moleküllerinin deri ve diğer organlardaki asidik mürsinin ters etkilerini ortadan kaldırdığını varsaymışlardır. Yapılan olgu bildirilerinde IVIG'in ilk uygulamalarda hızlı bir yanıt sağladığı ve oldukça etkili bulunduğu bildirilmiştir, ancak tedavi kesildikten sonra genellikle hızlı bir relaps olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle idame tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır<sup>8,15</sup>. Üç yıla kadar süren idame tedavi ile etkinliğin devam ettiği bildirilmiştir<sup>8,16</sup>. Ne var ki maliyeti, temin zorluğu ve uygulama sürelerinin uzunluğu kullanımını kısıtlayan faktörlerdir. Yine de tedavide kullanılan diğer ajanlara göre çok daha etkili bulunmuştur. Flushing, myalji, baş ağrısı, bulantı, kusma, taşikardi

ve kan basıncında değişiklikler gibi yan etkiler de az oranda görülmekte olup sıklıkla hafif ve geçici seyretmektedir. Bu nedenle IVIG'in SM'de birinci basamak tedavi seçeneği olması gerektiği de öne sürülmüştür<sup>14</sup>. Biz de diğer tedavilerin potansiyel yan etkilerinden kaçınmak ve hızlı etki sağlamak için IVIG'i tercih ettik. Hastamızda ilk kür IVIG sonrası dramatik bir yanıt elde edildi ve herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Hem SM patogenezi hem IVIG tedavisinin etki mekanizması ile ilgili hâlen birçok bilinmeyen vardır. Bunlar daha iyi anlaşılırdıkça tedavide yeni imkânlar elde edileceği bir gerçektir.

## Kaynaklar

1. Rongioletti F, Rebera A: Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:273-81.
2. Jackson EM, English JC: Diffuse cutaneous mucinosis. *Dermatol Clin* 2002;20:493-501.
3. Dinneen AM, Dicken CH: Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:37-43.
4. Aktürk ŞA, Demirsoy OE, Bayramgürler D, Aslan N, Filinte D: IVIG tedavisine yanıt veren dirençli bir skleromiksödem olgusu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30:356-60.
5. Harper RA, Rispler J: Lichen myxedematosus serum stimulates human skin fibroblast proliferation. *Science* 1978;199:545-7.
6. Yaron M, Yaron I, Brenner S: Lichen myxedematosus (Scleromyxedema) serum stimulates hyaluronic acid and prostaglandin production by human fibroblasts. *Rheumatology* 1985;12:171-5.
7. Ferrarini M, Helfrich DJ, Walker ER, Medsger TA Jr, Whiteside TL: Scleromyxedema serum increases proliferation but not the glycosaminoglycan synthesis of dermal fibroblasts. *J Rheumatol* 1989;16:837-41.
8. Blum M, Wigley FM, Hummers LK: Scleromyxedema: a case series highlighting long-term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG). *Medicine (Baltimore)* 2008;87:10-20.
9. Rongioletti F, Rebera A: Cutaneous mucinosis: microscopic criteria for diagnosis. *Am J Dermatopathol* 2001;23:257-67.
10. Horn KB, Horn MA, Swan J, Singhal S, Guitart J: A complete and durable clinical response to high-dose dexamethasone in a patient with scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(2 Suppl):S120-3.
11. Gülcan P, Koç M, Baran F, Kocabaşoğlu C, Mudun AB: Göz bulguları ile birlikte gösteren ve siklofosamid tedavisine yanıt veren bir papüler mürsinöz olgusu. *TÜRKDERM* 2006;40(Suppl B):B88-B92.
12. Farr PM, Iwe FA: PUVA treatment of scleromyxedema. *Br J Dermatol* 1984;110:347-50.
13. Milam CP, Cohen LE, Fenske NA, Ling NS: Scleromyxedema: therapeutic response to isotretinoin in three patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:469-77.
14. Karim A, Lawlor F, Black MM: Successful treatment of scleromyxedema with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:317-8.
15. Lister RK, Jolles S, Whittaker S, et al: Scleromyxedema: response to high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVig). *J Am Acad Dermatol* 2000;43:403-8.
16. Kulczycki A, Nelson M, Eisen A, Heffernan M: Scleromyxedema: treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2003;149:1276-81.