

Multipl Myeloma Eşlik Eden Bir Primer Amiloidoz Olgusu (Olgu Bildirisi)

A CASE OF PRIMARY AMYLOIDOSIS WHICH IS
ASSOCIATED WITH MULTIPLE MYELOMA (CASE REPORT)

Uz.Dr.Herman MAYISOĞLU*, Dr.Pınar GÜLCAN*, Uz.Dr.Melek ÖZER",
Uz.Dr.Nesrin UYGUN"*, Prof.Dr.Nuran ATMANOĞLU*

SSK Okmeydanı Hastanesi, "Dermatoloji, "Dahiliye Kliniği,
"İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD, İSTANBUL

ÖZET

Primer amiloidoz (AL) tek başına ve başta multipl myelom olmak üzere çeşitli plazma hücre diskrazilerine bağlı olarak gelişen bir hastalıktır.

Bu yazıda multipl myelom ile beraber bulunan bir primer amiloidoz olgusu sunulmaktadır. Olgunun özelliği myelom tanısının deri lezyonlarının tanısından sonra konulabilmiş olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, Primer amiloidoz

T Klin Dermatoloji 1994', 4:179-183

Amiloid homojen, eozinofilik ve amorf bir proteindir. Temel özelliklerinden biri olan özel fibriler yapısı nedeniyle relatif olarak çözünmez ve proteolize direnç gösterir (1-5). Amiloidoz ise çok sayıda değişik uyaranların etkisi sonucu amiloidin çeşitli organlar ve yumuşak dokularda birikimi ile karakterize bir hastalıklar grubudur. Birbirinden farklı özellikler gösteren klinik formlarında, depolanan amiloidin tipi ve kökeni değişiktir. Sistemik amiloidoz tabloları; plazma hücre diskrazilerine bağlı ve sıklıkla myeloma eşlik edebilen primer ve çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkları sonucunda gelişmiş sekonder tipler olmak üzere 2 gruba ayrılır (6,7).

Bir plazma hücre diskrazisi olan multipl myelomun spesifik ve nonspesifik deri bulguları ilk olarak 1955 yılında Bluefarb tarafından tanımlanmıştır (8). Amiloid nonspesifik deri bulgularından biri olup %6-26 oranında gelişir ve primer sistemik amiloidoz benzeri depolanma ve boyanma gösterir (8-13). Her iki hastalığın temelinde plazma hücre proliferasyon süreci yer aldığından benzer klinik ve laboratuvar özellikler gösterebilir (2).

Geliş Tarihi: 2.6.1994

Kabul Tarihi: 11.11.1994

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Herman MAYISOĞLU
SSK Okmeydanı Hastanesi,
Dermatoloji Servisi, İSTANBUL

SUMMARY

Primary amyloidosis (AL) is a disease which may be seen alone or may be associated with various plasma cell dyscrasias of which the main one is multiple myeloma.

In this report a case of primary amyloidosis with multiple myeloma has been presented. The importance of this case is that the diagnosis of multiple myeloma was made after the cutaneous lesions had been diagnosed.

Key Words: Multiple myeloma, Primary amyloidosis

Turk J Dermatol 1994, 4:179-183

OLGU

62 yaşındaki bayan hasta, polikliniğimize 2 yıldır var olan ve giderek artan halsizlik, kilo kaybı, eklem ağrıları, ellerinde iğnelenme ve keçelenme yakınmaları ve son 6 aydır vücudunun çeşitli bölgelerinde beliren deri renginde kabarıklar nedeniyle başvurdu. Öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu.

Fizik muayenesinde genel durumu orta, şuuru açık, kooperasyonu tamdı. Konjunktivaları anemik, skleraları anksiterikti. Lokomotor sistem muayenesi dışında patolojik bir özellik yoktu. Her iki el bileği, metakarpofalangeal, proksimal, distal eklemler ile omuz eklem hareketlerinde ağrı ve kısıtlılık vardı.

Dermatolojik muayenede yüzde her iki üst ve alt göz kapaklarının iç tarafında purpurik plaklar ile dış kulak yolunda, burun deliklerinde ve ağız etrafında düz, kısmen verrüköz, parlak, sarı-turuncu, diffüz plak tarzı infiltrasyon gözlemlendi (Şekil 1,2). Benzer şekilde lezyonlar boyun, dirsek, diz ve anal bölge etrafında saptandı. Göğüs altlarında asemptomatik peteşiler vardı (Şekil 3). Palmar bölgede eritem, ödem ve endürasyon izlendi (Şekil 4). Saç, tırnak ve oral mukoza muayenelerinde ise bir özellik yoktu.

Laboratuvar incelemesinde; eritrosit $4.1 \times 10^9/\text{mm}^3$, Hb 10.2 g/dl, Htc %32, lökosit $11.2 \times 10^9/\text{mm}^3$



Şekil 1. Göz kapaklarında karakteristik papüller.



Şekil 2. Ağız etrafında ve burun deliklerinde diffüz infiltrasyon.



Şekil 3. Göğüs altında asemptomatik peteşiiier.



Şekil 4. Palmar bölgede eritem, ödem, endürasyon

10³/mm³ (%67 PNL, %16 lenfosit, %4 monosit, %3 stab) sedimentasyon hızı 100 mm/saat, antids DNA 1 U/ml, ANA (-)• AKŞ, Ca, P, SGOT, SGPT, LDH, GGTP, direkt indirekt bilirbin normaldi. Albümin seviyesi alt sınırdadır, globülin, alkalin fosfaifaz, üre, kreatinin seviyelerinde ise minimal bir yükselme bulundu. Serum immüoglobülinleri normal sınırlar içinde idi.

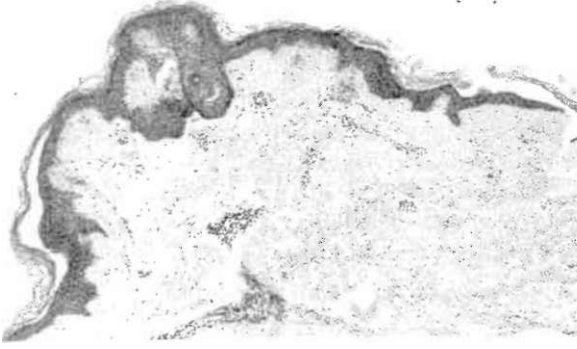
Serum protein elektroforezinde bir özellik yokken, Immün elektroforezinde IgG tipinde lambda hafif zincir monoklonal bandı bulundu. 24 saatlik idrarda 0.5 g protein saptandı. Bence-Jones proteinürisi yoktu, fakat protein elektroforezinde %100 globülin fraksiyonu tesbit edildi.

Radyolojik incelemede kranial grafilerde multipl litik lezyonlar ile diğer grafilerde yaygın osteoporoz bulundu. Elektro ve ekokardiyografide amlioidoza özgü bir bulgu kaydedilmedi. Myelografide madlan ve ultrar sinir innervasyonlu kaslarda hafif nörojenik tutuluş bulguları saptandı.

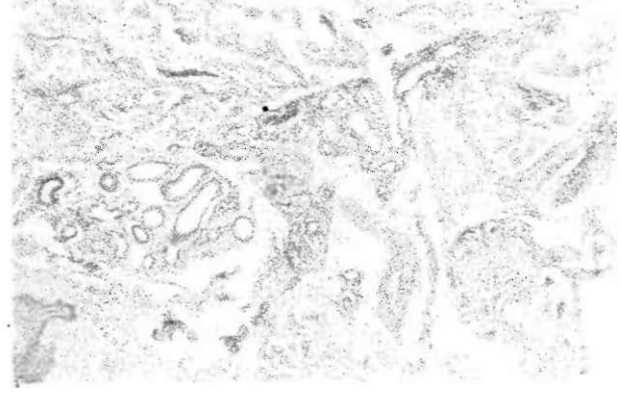
Kemik iliğinin sitolojik incelemesinde kemik iliği normoaktif megakaryosifer seri normal, eritroid dizi

normoblastik olarak gözlemlendi. Plazma hücresi oranı %17 olarak bulundu ve yanı sıra plazma hücrelerinde çok sayıda nüve ve periferik dizilim gibi atipik özellikler saptandı. Uygulanan alkali Kongo, permanganatlı alkali Kongo boyalarında amlioidozu düşündürecek vasküler ya da interstisyel boyanmaya rastlanmadı. Plazma hücresinin klonitesi araştırmak amacı ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada hücre sitoplazmasında lambda hafif zincirinin pozitif, kappa hafif zincirinin negatif boyandığı görüldü (Prot. No. 12458/93).

Deri lezyonları, gingiva ve gastroknemius kasından biyopsi örnekleri alındı. Dirsekteki plak tarzı infiltrasyonun histopatolojik incelenmesinde düzenli bir epidermis altında yüzeysel dermişte bant tarzında (Şekil 5), orta ve derin dermişte ise damar duvarları ve adnekslerin bazal membranları etrafında pembe, homojer madde birikimi izlendi. Bu birikim kristal viyole ile metakromazi gösterdi ve Kongo kırmızısı ile pozitif boyandı (Şekli 6). Gingiva ve gastroknemius kasından alınan biyopsilerde de benzer birikim saptandı (Prot. No. 11462/93).



Şekil 5. Üst dermişte bant tarzında Hematoksilen Eozin ile pembe, homojer boyanan madde birikimi.



Şekil 6. Üst dermişte adnekslerin bazal membranlarında ve damar duvarlarında Kongo (+) madde birikimi.

Sonuç olarak; klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik bulgular sonucunda multipl myeloma eşlik eden primer amiloidoz tanısı konan hastamız düzenlenmiş tedavi protokolünü kabul etmedi ve bütün ısrarlara rağmen hastaneyi terketti. Yakınlarından, 3 aylık bir süre içinde durumunun giderek kötüleştiğini ve kaybedildiğini öğrendik.

TARTIŞMA

Plazma hücre diskrazilerine bağlı olarak gelişen primer sistemik amiloidoz ile multipl myelomda, immünglobülin hafif zincirleri ile idantik olan amiloidin dil, kalp, gastrointestinal sistem, düz kas, iskelet kası, sinirler, deri gibi mezokimal dokularda depolanma eğilimi vardır (4,6,10,12-16). Kronik inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak gelişen sekonder sistemik amiloidozda ise, serum amiloid A proteini başta karaciğer, adrenal, dalak, böbrek gibi parenkimal dokularda depolanma gösterse de, her iki amiloidoz formunun organ dağılımında elektron mikroskobu ile dahi kesin bir ayrımı gösterilememiştir (6,7,13,16,17). Multipl myelomun non-spesifik deri bulgularından biri olan amiloidozun patogenezinde Glennen ve ark. tarafından supressör T lenfositlerinin baskılanması sonucu B hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ve açığa çıkan Immünglobülin hafif zincirlerinin yıkımı teorisi ileri sürülmüştür (11).

Myelomda, primer sistemik amiloidozdan farklı olarak genellikle kappa hafif zincirlerine rastlanır (2,6,10,15,16). Yapılan çalışmalarda amiloidde, lambda hafif zincirlerinin daha sık bulunmasından dolayı, kappa hafif zincirlerine göre amiloidojenik özelliğinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (10,11). Amiloidin myelomda gelişme oranı gözönünde bulundurulursa olgumuzda olduğu gibi myeloma eşlik eden amiloidoz olgularında lambda hafif zincirlerinin daha sık bulunması beklenir.

Primer sistemik amiloidozun olguların %21 ile %50'sinde deri bulguları izlenir (3,4,14,16,18,19). Myeloma eşlik eden olgularda ise bu oran yaklaşık %50'dir. Her iki durumda izlenen deri bulguları purpura, papül,

plak, nodul, tümefaksiyon, pigment değişiklikleri, skleroderma benzeri infiltrasyon, büllöz lezyonlar, tırnak distrofisi, kutis laksa, alcpesi ve makroglossi şeklinde sayılabilir (6). Bu polimorfik deri bulguları ayrı ayrı veya olgumuzda olduğu gibi kombine halde bulunabilir.

Deri içine kanama amiloidozun en sık görülen deri bulgusu olarak bildirilmiştir (3,5). Peteşi, purpura, ekimoz şeklinde olabilen bu hemorajik diyatez, nontrombositopenik olup özellikle vücut kıvrımlarında spontan veya minör travmalar sonucunda gelişir (15). Normal veya amiloid infiltrasyonu bulunan deri üzerinde gelişen bu fenomenin nedeni, derinin kan damarlarının amiloid ile infiltrasyonudur (3,5). Ayrıca pıhtılaşma faktörleri, özellikle faktör X eksikliği de sık olarak sorumlu tutulan nedenlerden biridir (2,3,4,17).

Papül, amiloidozun en klasik ve karakteristik deri bulgusudur. Genellikle birkaç mm boyutlarında, düz, parlak, yarı saydam ve balmumu kıvamında olup; asemptomatiktir (3,5). Çok nadir kaşıntı bulunabilir (1). Rengi sarımsı-ten renkleri arasında değişir, aynı zamanda hemorajik bir komponente de sahip olabilir (3).

Değişik boyutlarda genellikle birbirinden ayrı duran nodüller müköz membranlar da dahil olmak üzere diğer deri bulguları gibi vücudun herhangi bir kısmında yerleşebilir. Plak tarzı lezyonlar ise izole olabilecekleri gibi geniş tümefaksiyonlar da oluşturabilir (5).

Fokal amiloid depolanmasına ilave olarak yüzde, boyunda, elerde, özellikle parmak uçlarında kalın, sert, düz, gergin skleroderma benzeri diffüz bir infiltrasyon bulunabilir (Gottron'un skleroderma amiloidozu) (5,19). Bu durum metakarpofalangeal, proksimal, distal interfalangeal eklemlerde hareket kısıtlılığı ve progressif fleksiyon kontraktürlerine yol açabilir (5).

Olguda izlediğimiz peteşi, purpura, izole ve diffüz plak tarzı infiltrasyon ile palmar bölgedeki eritem, ödem ve endürasyon bizi primer amiloidoz tanısına yönlendiren deri bulguları olmakla beraber, myelomun eşlik edip etmediği hakkında yardımcı olmazlar. Literatürde

de benzer şekilde ayrı ayrı veya kombine halde bulunan polimorfik deri bulgularından yola çıkarak bu şekilde tanı olan olgular bildirilmiştir (8,20-22).

Primer amiloidozun (AL) en sık rastlanılan başlangıç bulgusu kilo kaybı ve halsizliktir (2,17). Kliniğinde; tedaviye dirençli konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, periferik nöropati, karpal-tünel sendromu, romatoid artrit benzeri eklem yakınmaları, progressif miyopati ile laboratuvarında; anemi, eritrosit sedimentasyon hızında yükselme, hiperkalsemi, hipogammaglobülinemi, IgG seviyesinde azalma, kreatinin seviyesinde yükselme, Bence-Jones proteini, İdrar veya serumda monoklonal protein, kemik iliğinde plazma hücre sayısında artış ve amiloid infiltrasyonu ile radyolojisinde osteolitik lezyonlar değişik oranlarda olmakla beraber sık bulunan bulgulardır. Primer amiloidoz (AL); kemik iliğindeki plazma hücrelerinin görünümü ve sayısı, serum ve idrardaki monoklonal protein seviyesi, iskelet lezyonlarının varlığı veya yokluğuna göre primer sistemik amiloidoz ile myeloma eşlik eden amiloidoz olmak üzere ikiye ayrılır. Böyle bir ayırım gerçekte zor ve artifisyeldir. Çünkü bu bulgular temelde aynı olayın değişik bölümleridir (17). MAYO kliğinde, monoklonal gammopati tesbit edilen 787 hastanın uzun süreli takibi sonucu 1/4 hastada ortalama 10 yılda multipl myelom, 8 hastada ise ortalama 9 yılda sistemik amiloidoz geliştiği tesbit edilmiştir. Bu çalışmada myelom tanısında şu tanı kriterleri kullanılmıştır; 1.Kemik iliğinde en az %10 plazma hücresi veya histolojik olarak kanıtlanmış plazmositoma, 2.Hastalığın genel klinik özellikleri ve 3. Serumda veya idrarda monoklonal protein ile osteolitik lezyonlardan birinin bulunmasıdır (23). Olgumuzda da kemik iliğinde %17 oranında plazma hücresi bulunması; kilo kaybı, halsizlik, artralji, periferik nöropati gibi hastalığın genel klinik özelliklerinin varlığı; serum immün elektroforezinde IgG tipinde lambda hafif zinciri ile idrarda %100 globülin bandının bulunması ve kemik grafilerinde osteolitik lezyonların izlenmesi ile multipl myelom tanısı konuldu.

Amiloid tanısında en duyarlı metod elektron mikroskopu ile incelemedir. Özel boyalar yardımı ile tesbit edilemediği birçok vakada; lineer, düz, dallanmayan filamentöz yapısının gösterilmesi ile tanı konulabilmektedir (2,17).

Primer sistemik amiloidoz ile myeloma eşlik eden amiloidoz benzer boyanma ve depolanma göstermektedir (12,13). Amiloid ışık mikroskopunda Hematoksilin-Eozin boyası ile dermişte homojen, eozinlilik, soluk olarak boyanır. Metil viyole veya kristal viyole ile metakromazi gösterir. Kongo kırmızısı ile pozitif boyanır ve polarize ışık mikroskopunda yeşil birrefranjans verir (1,2,6,16). Epidermise komşu papiller dermis amiloid birikiminin primer olarak izlendiği kısımdır (16). Olgumuzun histopatolojisinde dermişte damar duvarları ile adneksiT, etrafında amiloid birikiminin tesbit edilmesi ve bu birikin.m gingiva ile gastroknemius kasında da izlen-

mesi primer sistemik amiloidoz ile ortak olan bulgulardır.

Myeloma eşlik eden amiloidoz olgularında prognoz, primer sistemik amiloidozdan daha kötüdür. Başlıca ölüm nedeni kalp ve böbrek yetmezliğidir (6). Lambda hafif zincirlerinin amiloid eşlik ettiği durumlarda, prognoz muhtemelen diğer paraproteinlere göre mitotik hızının fazla oluşundan dolayı daha kötüdür (11,24). Olgumuzun da tanıdan sonra beklenen yaşam süresinin aksine daha kısa bir süre içinde kaybedilmiş olması bu duruma uygun düşmektedir.

Sonuç olarak; olguda izlenen amiloidozun myeloma eşlik etmesi ve tanının ancak deri lezyonlarının tanısından sonra konulabilmiş olması özelliği ile yayınlanması uygun görüldü.

KAYNAKLAR

1. Cohen AS. Amyloidosis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. Principles of internal medicine, 12th ed. New York: McGraw-Hill Book Co, 1991:1417-21.
2. Kyle RA. Multiple myeloma and related monoclonal gammopathies. In: Mazza JJ, ed. Manual of clinical hematology. Boston: Little, Brown and Co, 1988: 208-29.
3. Grassl AM. Amyloidosis. In: Olbricht SM, Bigby ME, Arndt KA, eds. Manual of clinical problems in dermatology. Boston: Little, Brown and Co, 1992: 294-7.
4. Fine JD, Brooke P, Moschella SL. Diseases of nutrition and metabolism. In: Orkin M, Malbach HI, Dahi MV, eds. Dermatology. New Jersey: Appleton and Lange, 1991: 380-2.
5. Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis: A study of clinically involved and uninvolved skin In 50 patients with primary and secondary amyloidosis. Ann Intern Med 1978; 88:781-5.
6. Black MM. Amyloid and the amyloidosis of the skin. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. Textbook of dermatology, 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1992: 2333-38.
7. Baransu O. Metabolik ve beslenme bozukluğuna bağlı hastalıklar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T, eds. Dermatolojide. İstanbul: Nobel Tıp Kilavevi, 1985: 553-4.
8. Williams JT, Arrington J, Gruber HM. Purpura as the presenting signs of an internal disease. Arch Dermatol 1993; 129:775-80.
9. Kols JM, Sexton FM, Lookingbill DP. Cutaneous manifestations of multiple myeloma. Arch Dermatol 1991; 127:69-74.
10. Fielder K, Durie BGM. Primary amyloidosis associated with multiple myeloma. Am J Med 1986; 80:413-8.
11. Dominey A, Ramsey M, Tschen J. Primary systemic amyloidosis associated with multiple myelom. Arch Dermatol 1990; 126:235-8.
12. Berkarda B, Müftüoğlu AÜ, Ulutın ON. Kan hastalıkları, İstanbul: Ar Basım Yayın ve Dağıtım AŞ, 1983:169-80.

13. Aykan TB, Tüzüner N, Sav A, ince Ü. Kısa patoloji, 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1986; 36-42.
14. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrews disease of the skin. Clinical dermatology, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990: 614-8.
15. Fine JD, Moschella SL. Diseases of nutrition and metabolism. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. Dermatology, 2^{nc} ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1985; 1481-87.
16. Lever WF, Schaumberg-Lever G. Histopathology of the skin, 7* ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1990: 452-7.
17. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clin Proc 1983; 58:665-81.
18. Slagel AG, Lupton GP. Post-proctoscopic periorbital purpura. Arch Dermatol 1986; 122:463-8.
19. Fako OB, Plewing G, Wolff HH, Winkelman PK. Dermatology, 3^{nc} ed. Berlin: Springer-Verlag, 1991: 879-84.
20. Aydemir EH, Oğuz O, Uygun N, Topçu R. Multipl myelomun eşlik ettiği bir primer sistemik amiloidoz olgusu. Deri Hast ve Frengi Arş 1992; 26:271-4.
21. Fanti PA, Tosti A, Morelle R, Galbiati G. Nail changes as the first sign of systemic amyloidosis. Dermatológica 1991; 183:44-6.
22. Hunt SJ, Caserio RJ, Abell E. Primary systemic amyloidosis causing diffuse alopecia by telogen arrest. Arch Dermatol 1991; 1067-68.
23. Kyle RA. Diagnostic criteria of multipl myeloma. Hematol-Oncol-Clin North Am 1992; 6:347-58.
24. Wallis MS, Stough DB. Extended survival of patients with primary systemic amyloidosis. Cutis 1992; 49:193-5.