

# IVIG Tedavisine Yanıt Veren Dirençli Bir Skleromiksödem Olgusu

## A Case with Resistant Scleromyxedema Responding to IVIG Treatment

Dr. Aysun ŞİKAR AKTÜRK,<sup>a</sup>  
Dr. Evren ODYAKMAZ DEMİRSOY,<sup>a</sup>  
Dr. Dilek BAYRAMGÜRLER,<sup>a</sup>  
Dr. Nurşad ASLAN,<sup>a</sup>  
Dr. Deniz FİLİNTE<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji AD,  
<sup>b</sup>Patoloji AD,  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kocaeli

Geliş Tarihi/Received: 10.09.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.11.2008

*Bu olgu sununu EADV Kongresi  
(16-20 Mayıs 2007, Viyana)'nde  
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Aysun ŞİKAR AKTÜRK  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, Kocaeli,  
TÜRKİYE/TURKEY  
aysun9442@ekolay.net

**ÖZET** Skleromiksödem, mürin depolanması ile karakterize ve paraproteinemi ile ilişkili nadir görülen bir deri hastalığıdır. Skleromiksödemin patogenezi bilinmemektedir. Skleromiksödem birçok olguda deriye sınırlı olmasına rağmen, literatürde sistemik tutulumu olan olgular da bildirilmiştir. Önemli morbidite ve mortalitesi olan skleromiksödemin tedavisi genellikle zordur. Farklı ajanlar ile başarılı sonuçlara rağmen, günümüzde yüz güldürücü bir tedavi bulunmamaktadır. Bu bildiriye, farklı ajanlar ile tedaviye yanıt vermeyen, yüksek doz intravenöz immunoglobulin (ydIVIG) ile başarılı bir şekilde tedavi olan skleromiksödemli bir hasta sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Skleromiksödem; intravenöz immunoglobulinler; paraproteinemiler

**ABSTRACT** Scleromyxedema is a rare skin disease associated with paraproteinemia and characterized by the deposition of mucin in the skin. The pathogenesis of scleromyxedema is unknown. Although scleromyxedema is limited to the skin in most cases, cases with systemic involvement has been reported in the literature. Scleromyxedema has significant morbidity and mortality and is often difficult to treat. Despite reports of success with different agents, no satisfactory treatment is currently available. In this report, we present a patient with scleromyxedema who was treated with different agents without any improvement and successfully treated with high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIG).

**Key Words:** Scleromyxedema; immunoglobulins, intravenous; paraproteinemias

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(1):356-60**

**S**kleromiksödem özellikle IgG gamopati ile ilişkili olabilen, mürin depolanmasıyla karakterize nadir görülen bir deri hastalığıdır.<sup>1-5</sup> Önemli morbidite ve mortalitesi olan bu tablonun tedavisi de oldukça zordur. Bu nedenle tedavisi için melfalan, interferon alfa, siklofosamid, talidomid, sistemik kortikosteroidler, klorambusil, oral retinoidler, ekstrakorporeal fotokemoterapi, psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tedavileri başta olmak üzere, otolog kök hücre transplantasyonunu da içeren farklı tedavi seçenekleri kullanılmıştır.<sup>1-3,5,6</sup> Literatürde, önemli yan etkileri bulunan bu ajanların skleromiksödemin tedavisinde çok etkili olmadığı bildirilmiştir.<sup>2-6</sup>

Burada; yüksek doz intravenöz immunoglobulin (ydIVIG) tedavisi ile belirgin iyileşme sağlanan tedaviye dirençli bir skleromiksödemli hasta sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Kırk yaşındaki kadın hasta, derisinde son 3 yıldır giderek şiddetlenen kalınlaşma ve gerginleşme şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Ayrıca ağzını açmakta zorlandığını, el hareketlerinin kısıtlı ve ağrılı olduğunu ifade ediyordu. Öz ve soygeçmişinde bir özellik olmayan hastanın sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Dermatolojik muayenesinde; alında, boyunda ve kollarda yerleşen çok sayıda deri renginde papüller saptanırken, yüz ve ekstremitelerde derisinde endürasyon, yüzde maske görüntüsü olduğu dikkati çekti (Resim 1a-1b). Tiroid fonksiyon testleri de dahil olmak üzere rutin kan tetkikleri normal sınırlarda olan hastada IgG-lambda paraproteinemisi saptandı. Bu sonuçlarla Hematoloji Anabilim Dalı ile konsülte edilen hastada benign monoklonal gamopati düşünüldü ve konsültasyon sonucu istenilen kemik grafilerinde herhangi bir destürektil lezyon tespit edilmedi. Elektromiyogram (EMG) incelemesinde karpal tünel sendromu ile uyumlu bulgular saptanırken, üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesinde özofagus motilitesinde azalma olduğu izlendi. Papüller lezyonlardan alınan punch biyopside papiller ve retiküler dermiste fibroblast artışı ile diffüz müsin birikimi görüldüğü rapor edildi (Resim 2). Tüm bu klinik ve laboratuvar bulgularının ışığında hastaya skleromiksödem tanısı konuldu.

Hastanın tedavisinde sırasıyla kullanılan isotretinoin (60 mg/gün, 4 ay), metil prednisolon (48 mg/gün, 3 ay) ve metotreksat (15 mg/hafta, 2 ay) ile

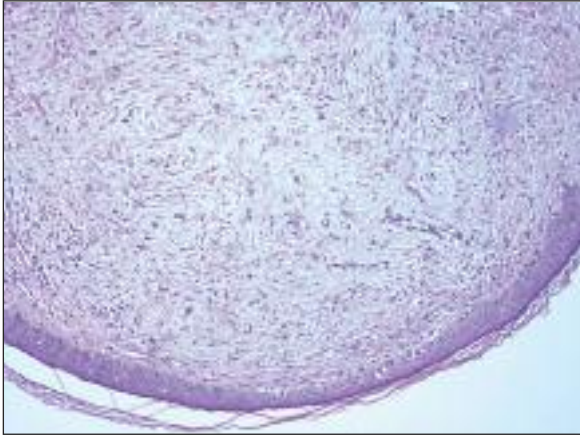
lezyonlarda herhangi bir düzelme izlenmedi. Bunların ardından başvurduğu bir başka sağlık merkezinde pulse deksametazon ile birlikte 3 ay boyunca ultraviyole A (400 J/m<sup>2</sup>) tedavisi verilmiş ve yine lezyonlarda bir düzelme kaydedilememişti. Hastanemizin dermatoloji polikliniğine tekrar başvuran hastaya yüksek doz intravenöz immunoglobulin (ydIVIg) (0.4 gr/ kg/ gün, ayda bir 5 gün) başlandı. Tedavinin ikinci küründen sonra deride yumuşama, papüllerde belirgin düzleşme ve ağız hareketlerinde düzelme saptandı (Resim 3a, 3b). Tedavi öncesinde ve altıncı kürün sonunda USG ile çene ve ön kolda deri kalınlığı ölçüldü ve tedavi sonrasında başlangıca göre deri kalınlığında anlamlı bir inceleme tespit edildi (Tablo 1). Onbirinci kürden sonra ilaç temin edilemediği için ydIVIg tedavisi kesilmek zorunda kalan hastanın bu süre içinde Hematoloji Anabilim Dalı'nda devam eden takiplerinde benign monoklonal gamopatisinde bir değişiklik saptanmadı. Tedavisinin kesilmesinden iki ay sonra alın, boyun ve kollarda yeni papülleri çıkan ve sklerozu tekrarlayan hastaya melfalan (10 mg/gün, ayda bir 5 gün) ile birlikte sistemik steroid başlandı; ancak takip edilen üç ay boyunca deri lezyonlarında bir değişiklik gözlenmedi. Tedavinin üçüncü ayında acil servise dispne ve bilateral bacak ağrısı yakınmasıyla başvuran, yapılan laboratuvar tetkikleri normal olan, Hematoloji ve Göğüs hastalıkları Anabilim Dallarınca değerlendirilen ancak klinik yakınmalarını açıklayacak herhangi bir patoloji saptanamayan hasta iki saat sonra kaybedildi. Otopsi yapılması planlanan hastanın ailesi otopsiyi kabul etmedi.



**RESİM 1a:** Alında ve yüzde çok sayıda papül ve cildin indürasyonu.



**RESİM 1b:** Ensede çok sayıda papül.



**RESİM 2:** Papiller ve retiküler dermiste yaygın müsin birikimi ve fibroblast artışı (HE x100).

## TARTIŞMA

Skleromiksödem genellikle semptom vermeyen, prognozun hastadan hastaya değiştiği, kronik, ilerleyici bir hastalıktır.<sup>3,5,7</sup> Monoklonal gamopati ile ilişkili olabilen bu durum alın, el sırtları ve kulak çevresinde daha belirgin olmak üzere tüm vücutta yaygın sklerodermoid ve papüler döküntü ile kendini gösterir.<sup>1,3,5</sup> Tanı için; (i) papüler ve sklerodermoid döküntü, (ii) monoklonal gamopati, (iii) normal tiroid fonksiyon testleri, (iiii) dermiste fibroblast proliferasyonu, fibrozis ve müsin depolanmasını içeren histopatolojik bulguların bulunması gereklidir.<sup>2,5</sup>

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hemen her hastada saptanabilen gamopati ile olan ilişkisi tam anlaşılammıştır.<sup>1,5</sup> Bir çalışmada skleromiksödemli hastaların serumlarının in vitro olarak normal insan fibroblastlarını proliferate ettiği, fakat paraproteinlerin ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra proliferasyonun gerilemediği gözlenmiştir. Bu nedenle serumda bulunan başka bir faktörün buna yol açtığı düşünülmektedir.<sup>8</sup>

Skleromiksödem deriye sınırlı olmasına rağmen literatürde gastrointestinal sistem, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, böbrek, kas-iskelet ve nörolojik sistem tutulumunun bildirildiği olgular mevcuttur.<sup>2,3,5</sup> Skleromiksödemin tüm tanı kriterlerinin mevcut olduğu hastamızda deri bul-

gularına karpal tünel sendromu ve özofagus dismotilitesi de eşlik etmekteydi.

Literatürde deksametazon-siklofosamid pulse tedavisi, interferon alfa, talidomid, otolog kök hücre transplantasyonu ile yüksek doz melfalanın tedavide kullanıldığı skleromiksödemli olgu sunumları bulunmasına rağmen, günümüzde halen etkili bir tedavi bulunmamaktadır.<sup>1-3,5,6,9</sup>

IVIg, immün yetmezliği olan hastalarda tercih edilen immün sistemi düzenleyici bir ajandır. Bir-



**RESİM 3a:** hdlVlg tedavisinin ikinci ayından sonra yüz.



**RESİM 3b:** hdlVlg tedavisinin ikinci ayından sonra ense.

**TABLO 1:** Tedavi öncesi ve hdIVIg tedavisinin 6. ayından sonra ultrasonografi ile cilt kalınlığı.

Lokalizasyon		Cilt kalınlığı (cm)	
		Tedavi öncesi	Tedavinin 6. küründen sonra
Yüz Sağ yanak	Cilt	1.1	0.5
	Subkutan doku	3.6	1.5
Sol yanak	Cilt	0.8	0.8
	Subkutan doku	3	2.1
Kol Sağ kol	Cilt	0.5	0.3
	Subkutan doku	2.3	1.1
Sol kol	Cilt	0.5	0.4
	Subkutan doku	2.2	1.1

çok hematolojik, nörolojik ve romatolojik hastalığın yanı sıra piyoderma gangrenosum, psoriasis, atopik dermatit gibi bazı dermatolojik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Flushing, kas ve baş ağrısı, ateş, kan basıncı değişiklikleri, taşikardi, bulantı ve kusma gibi yan etkilerinin bulunmasına rağmen iyi tolere edilen, güvenli bir ilaçtır.<sup>10,11</sup>

Literatürde skleromiksödem tedavisinde IVIg'nin kullanıldığı birkaç olgu bildirimi mevcuttur.<sup>1,7,11-13</sup> Etki mekanizması tam olarak anlaşılacakla beraber, anti-idiyotip antikolar ile antikoların inaktivasyonunu, doloşımdaki immün komplekslerin eliminasyonunu, retikuloendotelial hücrelerde Fc reseptörlerinin bloke edilmesini, selüler immün yanıtın veya sitokin sekresyonunun düzenlemesini sağlayarak skleromiksödemin tedavisinde etkili olduğu düşünülmüştür.<sup>7,10-13</sup> Ayrıca deri ve diğer organlarda asidik münlerin temizlenmesine yardımcı olduğu, mukopolisakkaritlerin birikimini engellediği ve matriks metaloproteazların seviyelerini değiştirerek fibrosis ve matriks turnoverını etkilediği de bildirilmiştir.<sup>12-14</sup>

IVIg tedavisinin kullanıldığı bir skleromiksödemli hastada 10 kürlük hdIVIg tedavisi ile tam iyileşme sağlanmış ve klinik düzelmenin bir yıl süreyle devam ettiği gözlenmiştir.<sup>7</sup> Bir başka bildiri ise, iki skleromiksödemli hastaya aylık 2 gr/kg dozunda IVIg verilmiş; bir hastada tedavinin birinci küründen sonra cilt lezyonlarında dramatik

bir düzelme ve paraprotein düzeyinde azalma izlenmesine rağmen tedaviye hastanın başka bir ülkeye gitmesi nedeniyle üçüncü kürden sonra ara verilmiştir. İkinci hastada lezyonlarda tedavinin birinci küründen sonra yine dramatik düzelme izlenmiş ve tedavinin onuncu ayından sonra klinik iyileşmenin devam ettiği tespit edilmiştir.<sup>1</sup>

Bizim hastamızda kullanılan isotretinoin, metil prednisolon, metotreksat ve pulse deksametazon ile birlikte ultraviyole A (400 J/m<sup>2</sup>) tedavisi ile lezyonlarda herhangi bir düzelme izlenmemesine rağmen, 11 kürlük IVIg tedavisi ile tama yakın düzelme sağlandı. Bu tedavi ile herhangi bir yan etki görülmeyen hastamızda tedavinin ikinci küründen sonra papüllerde düzleşme, ciltte yumuşama, incelme ve ağız hareketlerinde düzelme izlendi. Ancak IVIg'nin ülkemizde bulunmaması nedeniyle tedaviye ara verilmek zorunda kalındı ve bu nedenle melfalan başlandı. Melfalan tedavisinin üçüncü ayında ise hastamız tam olarak anlaşılama-yan bir nedenden dolayı kaybedildi.

Melfalan, multipl myelom, meme ve over kanseri başta olmak üzere kanser tedavisinde kullanılan alkilleyici bir ajandır. Önemli toksik etkilerinin bulunmamasına rağmen, en sık izlenen yan etkileri myelotoksisite ve sitopenidir. Literatürde ayrıca yüksek doz melfalan tedavisine bağlı gelişen pulmoner toksisite de bildirilmiştir.<sup>15,16</sup> Ancak literatürde melfalan ile ilişkili ani ölüm bildirilmemiştir.

Skleromiksödemin literatürde bildirilen önemli mortalite nedenleri bronkopnömoni, kardiyovasküler ve serebral komplikasyonlar olup ani ölüm bildirilmemiştir.<sup>17</sup> Bizim hastamızın ölümünün aldığı tedaviye veya skleromiksödeme bağlı bir komplikasyona mı, yoksa ani oluşan başka bir duruma mı bağlı olduğu anlaşılammıştır.

Sonuç olarak; skleromiksödem genellikle kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Önemli morbidite ve mortalitesi olan bu tablonun tedavisi de oldukça zordur. Biz IVIg'nin paraproteinemi ile ilişkili olan tedaviye dirençli skleromiksödemin tedavisinde tercih edilebilecek bir ajan olabileceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Lister RK, Jolles S, Whittaker S, Black C, Forgacs I, Cramp M, et al. Scleromyxedema: response to high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg). *J Am Acad Dermatol* 2000;43(2 Pt 2):403-8.
2. Lin YC, Wang HC, Shen JL. Scleromyxedema: An experience using treatment with systemic corticosteroid and review of the published work. *J Dermatol* 2006;33(3):207-10.
3. Tschen JA, Chang JR. Scleromyxedema: treatment with interferon alfa. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2 Pt 2):303-7.
4. Kuldeep CM, Mittal AK, Gupta LK, Paliwal VK, Sharma P, Garg A. Successful treatment of scleromyxedema with dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71(1):44-5.
5. Sansbury JC, Cocuroccia B, Jorizzo JL, Gubinelli E, Gisondi P, Girolomoni G. Treatment of recalcitrant scleromyxedema with thalidomide in 3 patients. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(1):126-31.
6. Wojas-Pelc A, Błaszczyk M, Gilińska M, Jabłońska S. Tumorous variant of scleromyxedema. Successful therapy with intravenous immunoglobulins. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(4):462-5.
7. Horn KB, Horn MA, Swan J, Singhal S, Guittart 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.
8. Harper RA, Rispler J. Lichen myxedematosus serum stimulates human skin fibroblast proliferation. *Science* 1978;199(4328):545-7.
9. Donato ML, Feasel AM, Weber DM, Prieto VG, Giralt SA, Champlin RE, et al. Scleromyxedema: role of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation. *Blood* 2006;107(2):463-6.
10. Aytakin A, Gürbey E. [The use of intravenous immunoglobulin in dermatology]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2002;12(1):52-60.
11. Jolles S, Hughes J. Use of IGIV in the treatment of atopic dermatitis, urticaria, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis, and pretibial myxedema. *Int Immunopharmacol* 2006;6(4):579-91.
12. 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(6):1276-81.
13. Righi A, Schiavon F, Jablonska S, Doria A, Błaszczyk M, Rondinone R, et al. Intravenous immunoglobulins control scleromyxedema. *Ann Rheum Dis* 2002;61(1):59-61.
14. Karim A, Lawlor F, Black MM. Successful treatment of scleromyxedema with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(3):317-8.
15. Akasheh MS, Freytes CO, Vesole DH. Melphalan-associated pulmonary toxicity following high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(10):1107-9.
16. Lustman F, Salhadin A, Dufrane JP. [Interstitial pneumopathy caused by melphalan]. *Rev Mal Respir* 1986;3(2):115-7.
17. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Mucinoses, eds. *Dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p.1293-307.