

Deri Bulgularıyla Tanı Konulan Multipl Miyelomla İlişkili Bir Sistemik Amiloidoz Olgusu

A Case of Systemic Amyloidosis Associated with Multiple Myeloma Diagnosed with Skin Findings

¹Betül ERDEM^a, ²Müzeyyen GÖNÜL^a, ³Deniz ATEŞ^b, ⁴Özay GÖKÖZ^b, ⁵Murat ALBAYRAK^c,
⁶İbrahim AKDAĞ^d

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

^bHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

^cSağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

^dSağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Amiloidozis, primer veya sekonder nedenlerle amiloid adlı proteinöz bir maddenin dokularda ve organlarda birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Primer sistemik amiloidozis nadir görülen bir amiloidoz formudur ve tek başına olabileceği gibi plazma hücre diskrazileri ile bir arada da olabilir. Plazma hücre diskrazilerinden biri olan multipl miyelom (MM) birçok deri bulgusuna yol açabilir, hastaların %30-40'ında amiloidoz geliştiği görülmüştür. Deri tutulumu varlığında ekimoz, peteşi gibi hemorajik lezyonlar ve mumsu, düzgün, parlak papül, nodüller izlenir. Kutanöz lezyonlar en sık yüz ve intertriginöz bölgelerde görülür. Amiloidoz şüphesi varlığında mutlaka çoklu biyopsiler yapılmalıdır. Yetmiş bir yaşında kadın hasta, yaklaşık 1 yıldır mevcut olan ve giderek artan seyirde ekimoz, purpura ve papüllerle karakterize lezyonlarıyla kliniğimize başvurdu. Alınan deri ve jinjiva biyopsisiyle amiloidoz tanısı koyulan olgu, yapılan serum ve idrar elektroforezi ve kemik iliği biyopsisiyle MM tanısı almıştır. Bu çalışmada, deri bulguları ile tanı koyulan primer sistemik amiloidoz ve MM olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Amiloidoz; deri bulguları; multipl miyelom

ABSTRACT Amyloidosis is a disease characterized by accumulation of a proteinous substance called amyloid of tissues and organs for primary or secondary reasons. Primary systemic amyloidosis is a rare form of amyloidosis and may present alone or in combination with plasma cell dyscrasias. Multiple myeloma (MM), one of the plasma cell dyscrasias, may lead to many skin manifestations, and amyloidosis develops in 30-40% of patients. In the presence of skin involvement, hemorrhagic lesions such as ecchymoses, petechiae, and waxy, smooth shiny papules, nodules are observed. The cutaneous lesions occur most frequently on face and intertriginous sites. Multiple biopsies should be performed in case of suspected amyloidosis. A 71-year-old female patient admitted to our clinic with lesions characterized by ecchymoses, purpura and papules, which have been present for nearly 1 year. The patient was diagnosed with amyloidosis by the skin and gingiva biopsy, serum and urine electrophoresis and bone marrow biopsies yielded the diagnosis of MM. We present a case of primary systemic amyloidosis and MM diagnosed by skin findings.

Keywords: Amyloidosis; skin manifestations; multiple myeloma

Amiloidozis, primer ya da çeşitli hastalıklara sekonder olarak anormal protein yapısındaki amiloid denilen maddenin dokularda ve organlarda birikimi ile karakterize bir hastalıktır.¹ Amiloid ana bileşeni fibril proteinden oluşur, diğer

bileşenler amiloid p bileşeni, glikozaminoglikanlar ve apoE lipoproteindir.² Hastalığın patogenezinde, birtakım protein ve protein öncülerinin yanlış katlanması sonucu çözünmez amiloid hâline gelerek hücre dışı dokularda birikmesi yatmaktadır.³ Sistemik ve lo-

Correspondence: Betül ERDEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: erdembetul40@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 13 Feb 2019

Received in revised form: 12 Jun 2019

Accepted: 24 Jun 2019

Available online: 27 Jun 2019

2146-9016 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

kalize amiloidoz olmak üzere iki farklı başlıkta incelenmektedir. Sistemik formunda birden fazla organ tutulumu mevcut iken, lokalize tipinde tek bir organda (mesane, deri, akciğer) birikim tespit edilir ve sistemik tutulumuna ait bulgulara rastlanmaz. Sistemik amiloidoz ise kendi arasında primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Sekonder sistemik amiloidoz; kronik inflamasyon, kronik enfeksiyon, otoinflamatuvar hastalıklar, hemodiyaliz, Alzheimer hastalığı gibi birçok nedene bağlı olarak gelişebilir.^{1,3} Primer sistemik amiloidoz ise nadir görülen bir amiloidoz formudur ve tek başına olabileceği gibi plazma hücre diskrazileri ile bir arada da olabilir. Bu plazma hücre diskrazilerinden biri anormal plazma hücre proliferasyonu ile seyreden multipl miyelom (MM)'dur.^{3,4} Bu çalışmada, deri bulguları ile tanı konan primer sistemik amiloidoz ve MM olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

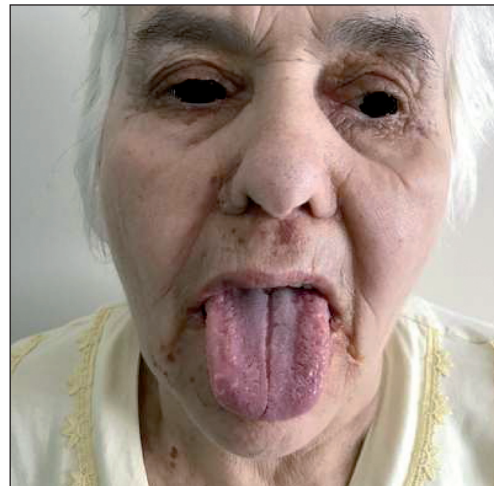
Yetmiş bir yaşındaki kadın olgu, yaklaşık 1 yıldır göz etrafında morarma şikâyetiyle kliniğimize konsülte edildi. Bir yıl önce göz etrafında başlayan şikâyetleri; boyun, kollar, meme ve göbek altına da yayılmıştı ve olgu lezyonlarının iyileşip aynı yerlerde tekrar çıktığını ifade etmekteydi. Olgunun öz geçmişinde diabetes mellitusu mevcuttu, bu nedenle oral metformin 1.000 mg/gün kullanılmaktaydı. Olgunun son zamanlarda artan hâlsizlik ve yorgunluk haricinde başka bir şikâyeti yoktu. Mevcut şikâyetlerle başvurduğu dahiliye bölümünce tetkik edilen olgunun, o dönemde kolundaki purpurik lezyondan alınan deri biyopsisi sonucu vaskülit ile uyumlu olarak bulunmuştu. Ancak, vaskülitte yönelik verilen tedaviye yanıtı olmadığı nedeni ile olgu kliniğimize tekrar konsülte edilmişti. Olgunun dermatolojik muayenesinde; göz etrafında, boyunda, göğüs altlarında ve inguinal bölgede düzensiz sınırlı, basmakla solmayan viyolase renkte, değişik çaplarda peteşi, purpura ve ekimotik lezyonlar izlendi (Resim 1, Resim 2). Her iki göz kapağında, burun köşelerinde ve sol dudak köşesinde deri renginde milimetrik grupe papüller izlendi (Resim 3). Oral mukozada, bukkal alanda viyolase renkte, düzensiz sınırlı maküller ve dil üzerinde özellikle lateral kenarda, deri renginde milimetrik papüllerin bir araya gelerek oluşturduğu plaklar ve orta hatta lineer



RESİM 1: Meme altında düzensiz sınırlı, basmakla solmayan viyolase renkte peteşi, purpura ve ekimotik lezyonlar.



RESİM 2: Yer yer hemorajik alanlar içeren orbitayı çevreleyen lezyon (rakun gözü).

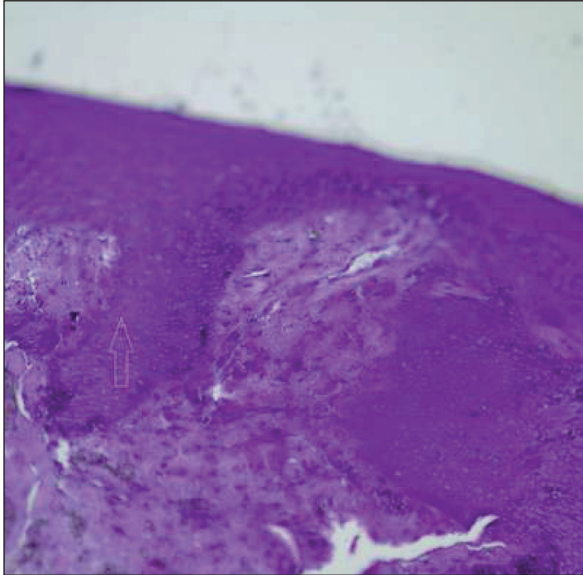


RESİM 3: Göz kapağında, burun köşelerinde ve sol dudak köşesinde deri renginde milimetrik grupe papüller.

fissür izlendi (Resim 4). Amiloidoz ön tanısı ile alınan deri biyopsisinde, dermiste eozinofilik amorf materyal birikimi saptandı, ancak amiloid boyaları ile boyanmaması üzerine alınan jinvival biyopsi örneğinde kristal viyole ile boyanma tespit edilerek amiloidoz tanısı doğrulandı (Resim 5). Olgunun yapılan tetkiklerinde, kan sayımında anemi (Hb:8,3 g/dL N:11,7-15,5) ve trombositopeni (140.000/L N:150.000-372.000) saptandı. Yirmi dört saatlik idrar incelemesinde; mikroalbuminüri, idrar protein ve immünfiksasyon elektroforezinde monoklonal lambda bandı izlendi. Serum immün elektroforezinde %10



RESİM 4: Dil lateral kenarda milimetrik papüllerin bir araya gelerek oluşturduğu plaklar ve orta hatta lineer fissür.



RESİM 5: Jinvival biyopsi örneğinde kristal viyole ile yapılan boyamada üst dermiste pembe amorf kiteller (kristal viyole*40).

M proteini, immünfiksasyon incelemesinde immünooglobulin G-lambda bandı ve lambda hafif zinciri 1.396 mg/dL (N:<150) saptandı.

MM açısından hematoloji bölümüne konsülte edilen olguya, kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı ve %20 oranında bir kısmı çift nükleuslu olan atipik plazma hücre infiltrasyonu görüldü. Bu veriler doğrultusunda olguya MM tanısı koyuldu. Olguda kardiyak tutulum açısından ekokardiyografi yapıldı ve herhangi bir kardiyak tutulum saptanmadı. Akciğer grafisinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Karaciğer tutulumuna yönelik abdomen ultrasonografisinde hepatomegali izlenmedi. Yapılan elektromiyelografi sonucu ise nöroloji hastalıkları bölümüne danışıldı ve sonuç; olgunun periferik nöropatisinin mevcut olduğu, fakat bilinen diabetes mellitusu olduğundan, nöropatinin diyabete veya amiloidoza bağlı olarak gelişebileceği ve bunun ayrımının yapılamayacağı şeklinde yorumlandı. Olguya hematoloji bölümü tarafından kemoterapi planlandı ve 2 kür bortezomib, deksametazon ve ayda bir zoledronik asit tedavisi alan olgunun 2. kür sonrasında kaybedildiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Amiloidoz, dokuda ve organlarda amiloid fibrillerin depolanmasıyla karakterizedir ve primer olabileceği gibi altta yatan birçok hastalık nedeni ile de oluşabilir.¹ Amiloidin ana bileşeni fibril proteindir; diğer bileşenler amiloid p bileşeni, glikozaminoglikanlar ve apoE lipoproteindir.² Hastalığın patogenezinde bir takım proteinlerin anormal katlanması sonucu oluşan amiloid hücre dışı dokularda fibril olarak birikir. Bu proteinler stabil değildir ve dokuda depolanmaya başlarlar.³ Amiloidoza yol açabilen 31 farklı protein tespit edilmiş olup, biriken proteine göre sınıflandırılmaktadır.^{1,3} Amiloidoz sistemik ve lokalize olmak üzere iki farklı başlıkta incelenmektedir. Sistemik formunda birden fazla organ tutulumu mevcut iken, lokalize tipinde tek bir organda (mesane, deri, akciğer) birikim tespit edilir ve sistemik tutulumuna ait bulgulara rastlanmaz. Sistemik amiloidoz ise kendi arasında primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Sekonder sistemik amiloidoz kronik inflamasyon (Romatoid artrit, osteomyelit, hidradenitis suppurativa,

AA tipi), kronik enfeksiyon (tüberküloz, AA tipi), otoinflamatuar hastalıklar (Ailevi Akdeniz ateşi, Muckle-Wells Sendromu, AA tipi), hemodiyaliz (β_2 -mikroglobulin tipi), Alzheimer hastalığı (A β tipi) gibi birçok nedene bağlı olarak gelişebilir.^{1,3} Primer amiloidosis ise altta yatan herhangi bir hastalığa bağlı olmaksızın veya plazma hücre diskrazilerine bağlı olarak gelişebilir. Plazma hücre proliferatif bozuklukları, klonal plazma hücrelerinin anormal çoğalmasıyla seyreden bir B hücre lenfoid neoplazma grubudur. Bu hastalık grubuna ait MM'li hastalarda birçok kutanöz bulguya rastlanır, hastaların %30-40 kadarına subklinik primer sistemik amiloidozis eşlik edebilir.^{3,4} Yapılan bir çalışmada, primer sistemik amiloidosisle takipli 494 vakanın yalnızca %13'ü MM ile ilişkili bulunmuştur.⁵ Biriken amiloid tipi amiloid hafif zincirdir. İmmünglobulin hafif zincirlerinden, aminoterminal parçasından veya her ikisinden oluşur. İmmünglobulin salgılayan plazma hücreleri tarafından yapılır. Waldenström makroglobulinemisi, soliter plazmasitom, ağır zincir hastalığı primer amiloidozise neden olabilen diğer plazma hücre diskrazileri arasında sayılabilir.^{1,3,5,6} Primer sistemik amiloidozisin deri bulguları, esas olarak dermiste amiloid birikimine bağlı oluşan papüller ve amiloidin damar duvarını atake ederek hasarlanmasına bağlı gelişen hemorajik lezyonlarla karakterizedir. Deri genel olarak mumsu bir görünüme sahiptir ve küçük bir travmayla veya kendiğilinden kolayca kanar. Hemorajik lezyonlar, orbita etrafında ekimotik görünüm (Rakun gözleri), papül, plak, nodül, peteşi ve purpuralar tespit edilebilir. Tırnakta birikim distrofilere neden olabilir, skleroderma benzeri deri kalınlaşması, alopesi ve büllöz lezyonlar görülebilir.^{1,4,7,8} Deri lezyonları yüz, göz kapağı, dudak, dil, bukkal mukoza ve intertriginöz alanlara yerleşir.^{5,8} Olgumuzda da burun ve dudak köşelerinde, oral mukozada, göz etrafında tanımlanan lezyonlara benzer lezyonlar saptadık. Makroglossi, hastaların yaklaşık %10'unda görülür ve karpal tünel sendromu ile birlikte tespit edilirse amiloidoz araştırılması gerekir.⁵ Olgumuzda, dilde deri renginde papüller ve fissür izlenmesine rağmen, makroglossi ve karpal tünel sendromu saptanmadı. Cilt haricinde kalp, böbrek, periferik sinir, karaciğer en sık tutulan organ ve dokulardır. Özellikle kardiyak tutulum, hastalık morta-

litesinde en önemli role sahiptir.^{4,9} Histopatolojide, doku hematoksilen eozin ile boyandığında, dermiste veya kan damarlarının çevresinde eozinofilik, hiyalinleşmiş materyal saptanır. Kongo-red ile boyamada ise polarize ışık altında elma yeşili renginde polarizasyon verir.^{1,4,5,8} Hastalıkta tarama testi olarak serum immünfiksasyonu, idrarda immünfiksasyon ve serum serbest hafif zincir testi kullanılır.^{4,5} Şüpheli durumda abdominal yağ aspirasyonu veya kemik iliği biyopsisi ile amiloid birikimi tespit edilmelidir.^{9,10} Eğer sonuç negatifse veya doğrulanma isteniyorsa organ biyopsisi alınabilir. En uygun yerler jinjiva, rektum veya cilttir.^{4,5} Olgumuzda yapılan deri biyopsisinde, amiloidozla uyumlu olarak dermiste eozinofilik amorf materyal birikimi saptanmasına rağmen, amiloid boyaları ile boyanma göstermedi. Olgunun klinik deri bulguları, eşlik eden MM tanısı olduğundan, tanı koyulabilmesi için olgudan jinjiva biyopsisi planlandı ve kristal viole ile boyanma ancak doku biyopsisi ile doğrulandı. Kumar ve ark.nın bildirdiği bir olgu sunumunda, 45 yaşındaki kadın hastada amiloidoz ön tanısıyla yapılan abdominal yağ aspirasyon biyopsisinde amiloid depositleri izlenmezken, deri biyopsisinde hem depositler tespit edilmiş hem de Kongo-red ile pozitif boyanma gözlenmiştir.¹⁰ Bu nedenle, amiloidoz şüphesi olan hastalarda mutlaka multipl biyopsilerle tanı koyulmaya çalışılmalıdır. Histolojik teşhis koyulduktan sonra, amiloid proteininin alt tipi immünohistokimyasal olarak veya kütle spektroskopisi ile belirlenir.^{4,9} Tedavide sistemik ve topikal kortikosteroidler, alkilleyci ajanlar (Melfalan) ve immünmodülatörler (Talidomid), bortezomib gibi proteozom inhibitörleri ve otolog veya allojenik kök hücre transplantasyonu uygun vakalarda kullanılır.^{1,3,9} Olgumuza da hematoloji tarafından bortezomid ve deksametazon tedavisi başlanmıştı fakat hasta 2 kür tedavi alabildi.

Primer sistemik amiloidozun deri bulguları çok çeşitlidir ve birçok hastalığı taklit edebilir. Bu nedenle deri bulgularının bilinmesi, hastalığın yanlış tanı alınmasını ve tedavide gecikmeyi önleyecektir. Ayrıca, amiloid deride gösterilmesi zor bir proteindir, bu nedenle klinik şüphe varlığında mutlaka tutulum alanlarına yönelik çoklu biyopsiler yapılmalıdır, jinjiva biyopsisi de tanıyı doğrulamada önemlidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi

bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Müzeyyen Gönül, Murat Albayrak; **Tasarım:** Müzeyyen Gönül, Deniz Ateş; **Denetleme/Danışmanlık:** Müzeyyen Gönül; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Müzeyyen Gönül, Murat Albayrak, İbrahim Akdağ, Deniz Ateş, Özay Gököz; **Analiz ve/veya Yorum:** Müzeyyen Gönül, Murat Albayrak, Özay Gököz; **Kaynak Taraması:** Müzeyyen Gönül; **Makalenin Yazımı:** Müzeyyen Gönül; **Eleştirel İnceleme:** Müzeyyen Gönül; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Müzeyyen Gönül, Murat Albayrak; **Malzemeler:** Müzeyyen Gönül, Murat Albayrak.

KAYNAKLAR

- Mahmood S, Palladini G, Sancharawala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2014;99(2):209-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Dovidchenko NV, Leonova EI, Galzitskaya OV. Mechanisms of amyloid fibril formation. *Biochemistry (Mosc)*. 2014;79(13):1515-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1924-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Bhutani M, Shahid Z, Schnebelen A, Alapat D, Usmani SZ. Cutaneous manifestations of multiple myeloma and other plasma cell proliferative disorders. *Semin Oncol*. 2016;43(3): 395-400. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Mason AR, Rackoff EM, Pollack RB. Primary systemic amyloidosis associated with multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2007;80(3):193-200. [[PubMed](#)]
- Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Calonje E, Requena C, Pérez G, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma: a clinicopathologic, immunohistochemical and cytogenetic study of 8 cases. *Arch Dermatol*. 2003;139(4):475-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bayer-Garner IB, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):497-507. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis and treatment. *Am J Hematol*. 2016;91(9): 947-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Erdoğan FG, Tuğrul B, Gürler A, Heper AO. [A case of multiple myeloma diagnosed by skin lesions]. *Turkderm*. 2010;44:170-3. [[Crossref](#)]
- Kumar S, Sengupta RS, Kakkar N, Sharma A, Singh S, Varma S. Skin involvement in primary systemic amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013005. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]