

Metronidazol ve Diüretik ile Tedavi Edilen Atipik Yerleşimli Morbus Morbihan Olgusu

A Morbus Morbihan Case With Atypical Presentation Treated By Use of Metronidazole and Diuretic

Berna Aksoy¹, Hüseyin Üstün², Asuman Çelik², Hasan Mete Aksoy³, Nilgün Atakan⁴

¹TDV 29 Mayıs Özel Ankara Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Özel TDV 29 Mayıs Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Morbus Morbihan, klinik olarak yüz üst orta bölgesine yerleşmiş, sert gode bırakmayan ödem ile karakterizedir. Rozaseaya bağlı kronik lenfödem olarak da tanımlanabilir. Hastalığın diğer tipik özellikleri patolojik olmayan laboratuvar ve histopatolojik bulgular ve çeşitli tedavilere dirençli olmasıdır. Üst dudak, yanaklar ve çeneyi etkileyen, 5 yıldır devam eden persistan ödem nedeniyle başvuran kırk üç yaşında kadın hastaya öykü, klinik muayene ve histopatolojik bulgulara dayanılarak atipik yerleşimli Morbus Morbihan tanısı konuldu. Hastaya topikal, sistemik metronidazol ve oral diüretik tedavisi önerildi. Hasta bu tedaviden belirgin fayda gördü, eritemli ödem atakları tamamen durdu ve ödemi belirgin şekilde geriledi. Olgumuzda alt yüz bölgesinin tutulması ilginçtir ve metronidazol ile birlikte oral diüretik tedavisi Morbus Morbihan olgumuzda etkili olmuştur.

(*Türk Dermatoloji Dergisi 2009;3: 89-92*)

Anahtar kelimeler: Morbihan hastalığı, Morbus Morbihan, diüretik, rozasea, lenfödem, metronidazol

Geliş Tarihi: 20. 07. 2008

Kabul Tarihi: 13. 04. 2009

Abstract

Morbus Morbihan is also described as a chronic lymphedema related to rosacea and characterized with hard nonpitting edema localized to the upper central face clinically. The other typical features are nonpathologic laboratory and histopathological findings and resistance to various therapies. Forty-three years old female patient applied to the outpatient clinic with a persistant edema present for 5 years involving the upper lip, chin and cheeks. A diagnosis of rosaceous lymphedema (Morbus Morbihan) with atypical presentation was made on the ground of patient history, clinical examination and histopathological findings. The patient was prescribed to use topical and oral metronidazole and diuretic. Erythematous edema attacks completely stopped and facial erythematous edema decreased significantly. The involvement of lower face in our patient is interesting. Topical and oral metronidazole along with oral diuretic was efficacious in the treatment of our Morbus Morbihan case.

(*Turkish Journal of Dermatology 2009;3: 89-92*)

Key words: Morbihan's disease, Morbus Morbihan, diuretic, rosacea, lymphedema, metronidazole

Received: 20. 07. 2008

Accepted: 13. 04. 2009

Giriş

Morbus Morbihan 1957 yılında tanımlanan, yüzün üst kısmında, orta hat üzerinde kronik rekürren eritem, ödem ve daha sonra persistan şişlik ve sonuçta fibrotik endurasyon gelişimi ile karakterize bir hastalıktır (1,2). Aynı bir hastalık mı yoksa rozaseanın ender bir komplikasyonu mu olduğu kesin değildir. Rozasea bulguları olmayan ve persistan yüz ödemi olan hastaların varlığı nedeniyle rozasea lenfödemi terimi tamamen uygun görünmemektedir (1). Klinik olarak yüzün üst kısmında, orta hat üzerinde sert, gode bırakmayan ödem mevcuttur. Bu ödem tipik olarak alın, glabella, göz kapakları veya yanaklara lokalizedir (1-3). Hastalığın diğer tipik özellikleri patolojik olmayan laboratuvar ve histopatolojik bulgularla tedaviye direnç göstermesidir (1).

Olgu

Kırk üç yaşında kadın hasta 5 yıldır devam eden üst dudak, çene ve yanaklardaki tedaviye dirençli ödem nedeniyle başvurdu. Kaşıntı yoktu. Hasta daha önce anjiödem tanısıyla takip edilmekte olup halen akşamları birer tablet loratadin ve levosetirizin ve günde üç tablet feksofenadin kullanmaktaydı. Başvurudan önce fayda görmemekle birlikte her üç ayda bir depo steroid ve ödemin arttığı zamanlarda intramüsküler metilprednizolon yapıldığını belirtiyordu.

Hastanın şikayetleri beş yıl önce kendisinin hoşuna giden hafif bir üst dudak şişliği şeklinde başlamış. Şişlik başlangıçta sabahları olup akşamları kayboluyormuş. Bir - iki yıl içinde şişlik artmaya başlamış ve kızarıklık da oluşmuş. Olgunun şikayetleri zamanla daha da artarak yanaklar ve çeneye doğru yayılmış. Şikayetleri sıcak hava, güneş maruziyeti ve acı biber yeme ile artıyormuş. Hiç sivilce şikayeti olmayan hasta, 10 yıldır aksilla ve inguinal bölgeye lokalize hidradenitis suppurativa tanısıyla izleniyormuş.

Kozmetik intoleransı tanımlayan hasta, diş bakım ürünleri ile şikayetlerinde artış olmadığını ifade ediyordu. Yirmi iki yıldır günde 1-1,5 paket sigara kullanan hasta, son iki yıldır olmayan ancak daha önce stresli dönemlerinde oluşan birkaç anjiödem atağı tanımlıyordu. Soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu.

Dermatolojik muayenede üst dudak, her iki yanak ve çenenin sol tarafında sert, gode bırakmayan ödem ve eritem mevcuttu (Şekil 1). Yanaklar ve burunda telanjiektaziler vardı. Oral mukoza muayenesinde gingival çekilme ve eritem gözlemlendi. Skrotal dil, fasiyal paralizi yoktu. Sistemik muayenesinde özellik yoktu.

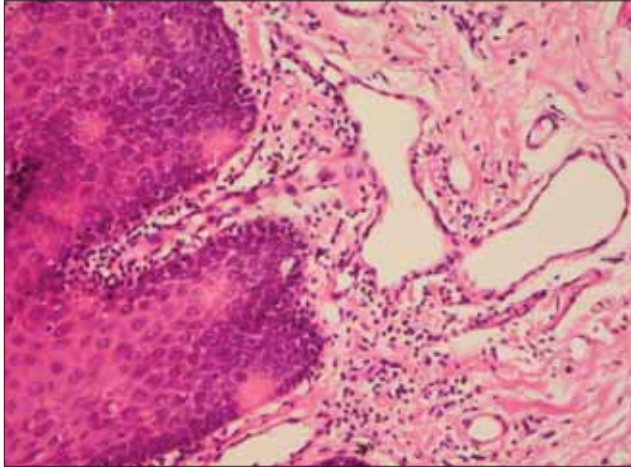
Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, periferik yayma, sedimentasyon, biyokimya (karaciğer ve renal fonksiyonlar, kreatinin fosfokinaz ve laktat dehidrogenaz), amilaz, tiroid hormonları, tiroid otoantikörleri, antinükleer anti-kor, C3, C4, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri, serum immünglobulinleri, VDRL, akciğer grafisi ve tomografisi normal sınırlardaydı. Kontakt alerjenleri tespit etmek için yapılan ve standart yama testi maddelerinin açık olarak uygulandığı ve 30 dakika sonra ürtikeryal reaksiyon varlığının araştırıldığı epikutanöz yama testinde (1) Peru balsamına



Şekil 1. Tedavi öncesi yanak, üst dudak ve çeneyi tutan eritematöz ödemin görünümü

karşı kaşıntılı eritematöz reaksiyon gelişti. Ancak bu reaksiyon ürtikeryal olmaması nedeniyle pozitif kabul edilmedi. Avrupa Standart Serisi ile yapılan yama testinde de pozitiflik saptanmadı. Üst dudaktan yapılan kama biyopsinin histopatolojik incelemesinde skuamöz epitel altında dilate lenfatikler ve çevreleyen mononükleer intihabi infiltrasyonla karakterize kronik lenfödem bulguları saptandı (Şekil 2).

Hastanın öyküsü, klinik bulguları ve histopatolojik değerlendirilmesi ve diğer orofasiyal ödem nedenlerinin ekarte edilmesinin ardından atipik yerleşimli rozasea lenfödemi (Morbus Morbihan) tanısı konuldu. Olguya güneşten koruyucu, kronik lenfödeme yönelik olarak diüretik (indapamid 1x2,5 mg) ile birlikte rozaseaya yönelik olarak metronidazol krem (%1) ve tetrasikline karşı gastrointestinal intolerans tariflediği için sistemik metronidazol (2x500 mg) tedavisi başlandı. Onuncu günde yapılan kontrolde olgunun şikayetlerinin azaldığı ve eritem ve ödem ataklarının kaybolduğu öğrenildi. Üç ay devam edilen tedavi ile olgunun şikayetleri belirgin şekilde geriledi (Şekil 3). Hastanın bu sırada hidradenitis suppurativa ile ilgili şikayetlerinin artması üzerine tedaviye oral izotretinoin ile devam edildi. İkinci hafta sonunda hidradenitis suppurativa lezyonları gerilemeye başladı ancak bu seferde yüzdeki şikayetleri tekrarladı. İzotretinoin tedavisinin etkili olmadığı düşünülerek lenfödeme yönelik eski tedavi yeniden başlandı. Olgunun yapılan kontrollerinde herhangi bir yan etki saptanmadı. Yaklaşık 12 aylık bir süre sonunda bu tedaviye son verilerek topikal %15 azelaik asit tedavisine geçildi. Halen izlemde olan hastanın lezyonlarında artış olmamıştır.



Şekil 2. Histopatolojik incelemede skuamöz epitel altında dilate lenfatikler ve çevreleyen mononükleer intihabi infiltrasyon görülmektedir (H&E, 40x10)



Şekil 3. Olgunun tedavi altında iken eritematöz ödeminde azalma görülmektedir

Tartışma

Kronik fasiyal ödem ayırıcı tanısında birçok hastalık düşünülmelidir (2, 4-11) (Tablo 1). Fasiyal eritem ve ödemle başvuran bir olguda ilk olarak düşünülmesi gereken anjiyoödem ve herediter anjiyoödem ödemdir (5,6). Ancak edinsel persistan fasiyal eritem ve ödem varlığında anjiyoödem ve konjenital nedenlerden uzaklaşılır. Enfeksiyöz nedenlerden gingivitis ve diş enfeksiyonlarına bağlı fasiyal ödem, lepromatöz lepra, tekrarlayan bakteriyel erizipel atakları sonrası gelişen lenfödem sayı-

Tablo 1. Orofasial Ödem Nedenleri (4-11)

Konjenital	İnflamatuvar
Fasiyal hemihipertrofi	Anjiyoödem
İnfanitil kortikal hiperostozis	Rozasea
Mc-Cune Albright sendromu	Akne vulgaris
Hurler sendromu	Melkersson-Rosenthal sendromu
Diğer depo hastalıkları	Sarkoidoz
Sturge-Weber sendromu	Chrohn hastalığı
Lenfanjiom, hemanjiom	Lupus eritematozus
MEN tip III	Pannikülit
	Skleroderma / morfea
	Ascher sendromu
Enfeksiyöz	Diğer
Rekürren erizipel	Miksödem
Trişinozis	Tiroid otoimmünitesi
Kronik herpes simpleks labialis	Superior vena kava sendromu
Lepra	Sistemik amiloidoz
Tüberküloz (lupus vulgaris)	Eozinofili ile birlikte fasiyal ödem
Gingivitis ve dental enfeksiyonlar	
Malign	
Anjiyosarkom	
Lenfoma	
Lenfosarkom	
Mikozis fungoides	
Lösemi (öz. KLL)	

labilir (4,6,7). Olgumuz diş hekimi ile konsülte edildi ve herhangi bir patoloji saptanmadı. Biyopsi ile hastamızda malin ve granulomatöz hastalıklar ekarte edildi. Dermatomyozit, skleroderma, amiloidoz ve miksödem gibi hastalıklar klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla dışlandı.

Kronik persistan orofasiyal ödem varlığında kontakt hipersensitivite reaksiyonları da düşünülmelidir (5). Olgumuzda yapılan deri testlerinin negatif olması ve destekleyen klinik öykü bulunmaması nedeniyle kontakt hipersensitivite düşünülmemiştir. Superior vena kava sendromu, hastanın klinik bulgularının destekleyici olmaması ve toraks tomografisinin normal olması nedeniyle dışlanmıştır. Abraham ve ark. (10), eozinofili ile birlikte fasiyal ödem, Miralles ve ark. (11), tiroid otoantikorları ile birlikte olan ve tiroksin tedavisine yanıt veren fasiyal ödem olgusu bildirmişlerdir. Olgumuzun yapılan tetkiklerinde eozinofili saptanmadı ve tiroid hormonları ile tiroid otoantikorları normaldi.

Kronik steroid kullanımı sonrası gelişen steroid rozaseası da benzer görünüm sergileyebilir ancak olgumuzun topikal steroid kullanma öyküsü de yoktu (12).

Yüzde akne ve rozaseaya bağlı kronik lenfödem ender olarak gelişebilir (1,4,8,13). Olgumuzda orofasiyal ödeme neden olabilecek tüm hastalıklar dışlandıktan sonra öykü, klinik, histopatolojik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilerek atipik yerleşimli rozasea lenfödemi / Morbus Morbihan tanısı konulmuştur.

Rozasealı hastalar yüzde kızarıklık ve hassas deriden şikayetçidirler. Hastaların şikayetlerini bazı kozmetik ürünler arttırabilir (12). Olgumuz da benzer yakınmalar mevcuttu ancak kontakt ürtiker ve allerjik kontakt dermatit açısından yapılan deri testleri negatif idi.

Olgumuza güneşten koruyucu, lokal ve sistemik metronidazol ile oral diüretik başlandı. Olgumuz bu tedaviden belirgin fayda gördü ve atakları tamamen kayboldu, yüzdeki eritem ve ödemi belirgin şekilde geriledi. Metronidazolün rozaseada antinflatuvar veya immünsupresif etkisi ile primer olarak nötrofil fonksiyonlarını modifiye ederek ve lökosit kemotaksisini engelleyerek etki gösterdiği düşünülmektedir (2,3,14). Topikal azeleik asit nötrofil kaynaklı reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu önleyerek antiinflamatuvar etki gösterir ve rozaseada topikal metronidazole kıyasla daha etkin ve güvenilir alternatif bir seçenektir. Metronidazol ve azeleik asidin eritem derecesini azalttığı ve idame tedavide kullanılabileceği bilinmektedir (3). Olgumuzda metronidazol tedavisi ile kontrol sağlandıktan sonra lokal olarak yanma ve batma gibi yan etkiler geliştiği ve klinik etki azaldığı için daha sonra topikal azelaik asit tedavisine geçilmiştir.

Morbus Morbihan genellikle tedaviye dirençlidir (2). Sistemik izotretinoin tedavisinin tek başına veya ketotifen ile birlikte Morbus Morbihan'da etkili olduğu bildirilmiştir (2,3,15). Ancak olgumuzda izotretinoin tedavisi ile artış gözlemlendi ve tek başına izotretinoinin etkisiz olduğu düşünüldü. Literatürde Morbus Morbihan tedavisinde değişken şekilde başarılı olduğu bildirilen diğer tedavi seçenekleri arasında ketotifen ile birlikte veya birlikte olmadan prednizolon ve metronidazol, klofazimin ve izotretinoin, antibiyotikler, interferon- γ , lenfatik masaj ve ağır vakalarda radyoterapi ve plastik cerrahi operasyonları yer almaktadır (2,4,15-17).

Morbus Morbihan nadir görülen bir durumdur. Morbus Morbihan tanısı konulmadan önce diğer orofasiyal ödem nedenleri ekarte edilmelidir. Morbus Morbihan tipik olarak orta ve üst yüzü tutmakla birlikte olgumuzda alt yüz bölgesini tutması ilginçtir. Morbus Morbihan tedavisinde literatürde daha önce bildirilmemiş olan oral diüretik tedavisi ile birlikte oral ve topikal metronidazol tedavisinin olgumuzda etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Kaynaklar

1. Wohlrab J, Lueftl M, Marsch WC. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus morbihan): Evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:595-602.
2. Erbağcı Z. Rosacea lymphedema responding to prednisolone, metronidazole and ketotifen therapy in a patient with alopecia universalis. *Gazi Medical Journal* 2000;11:47-9.
3. Bilen N. Rozase tedavisi. *Dermatose* 2002;3:22-8.
4. Connely MG, Winkelmann RK. Solid facial edema as a complication of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1985;121:87-90.
5. Rees TD. Orofacial granulomatosis and related conditions. *Periodontology* 2000;21:145-57.
6. Manganaro AM, Holmes SM. Persistent lip swelling. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:842-6.
7. Litvyakova LI, Bellanti JA. Orofacial edema: a diagnostic and therapeutic challenge for the clinician. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:188-92.
8. van Delen RG, Maddox DE, Dutta EJ. Masqueraders of angioedema and urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:10-5.
9. Jansen T, Romiti R, Messer G, et al. Superior vena cava syndrome presenting as persistent erythematous oedema of the face. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:198-200.
10. Abraham D, Saltoun CA. Facial swelling and eosinophilia in a 44-year-old woman. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:561-5.
11. Miralles JC, Soriano J, Negro JM. Facial edema associated with thyroid autoimmunity. *Allergol Immunopathol* 2002;30:47-50.
12. Scheinfeld NS. Rosacea. *SKINmed* 2006;5:191-4.
13. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett* 2007;12:1-5,9.
14. Millikan L. The proposed inflammatory pathophysiology of rosacea: implications for treatment. *SKINmed*. 2003;2:43-7.
15. Mazzatenta C, Giorgino G, Rubegni P, et al. Solid persistent facial oedema (Morbihan's disease) following rosacea, successfully treated with isotretinoin and ketotifen. *Br J Dermatol* 1997;137:1020-1.
16. Uhara H, Kawachi S, Saida T. Solid facial edema in a patient with rosacea. *J Dermatol* 2000;27:214-6.
17. Méndez-Fernández MA. Surgical treatment of solid facial edema: when everything else fails. *Ann Plast Surg* 1997;39:620-3.