

İzotretinoin ile Tedavi Edilen Morbihan Hastalığı Olgusu *A Case of Morbihan Disease Treated with Isotretinoin*

Sinan ÖZÇELİK* 0000-0003-2115-276X

Rana BAŞARA* 0000-0003-3230-3383

Fatma Arzu KILIÇ* 0000-0003-2983-065X

Banu LEBE** 0000-0003-2520-2664

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

** Patoloji Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Sinan ÖZÇELİK

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

E-posta: sinozc@gmail.com

Öz

Morbihan hastalığı, yüzde persistan eritem ve solid ödemle karakterize görülen bir hastalıktır. Klinik olarak yüzün üçte iki üst bölümünü tutar ve çoğunlukla asemptomatiktir. Hastalığın histopatolojik bulguları spesifik değildir. Hastalığın ayırıcı tanısında Melkersson-Rosenthal sendromu, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, sarkoidoz, skleromiksödem, kronik aktinik dermatit, lenfoma ve anjioödem gibi hastalıklar yer alır. İlk olarak 1957 yılında bildirilmiş olan Morbihan hastalığıyla ilgili literatürde az sayıda olgu bildirilmiştir. Biz de tek başına oral izotretinoin 60 mg/gün ile tedavi ettiğimiz bir Morbihan hastalığı olgusunu sunuyoruz. Başka nedenlerle açıklanamayan fasyal eritem ve ödemli hastalarda Morbihan hastalığı akla gelmelidir. Hastalığın tedavisinde sistemik izotretinoin etkili bir seçenek olarak kullanılabilir. Hastalığın patogenezi ve izotretinoinin etkinliği açısından ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Morbihan hastalığı, eritem, ödem, izotretinoin

Abstract

Morbihan disease is a rare disease characterized by persistent erythema and solid edema. Clinically it involves two-thirds of the upper face and is mostly asymptomatic. Histopathologic findings of the disease are not specific. The differential diagnosis of the disease includes Melkersson-Rosenthal syndrome, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, sarcoidosis, scleromyxedema, chronic actinic dermatitis, lymphoma and angioedema. A small number of cases have been reported in the literature about Morbihan disease, which was first reported in 1957. We present a case of Morbihan disease treated with oral isotretinoin 60 mg/day alone. Morbihan disease should be considered in patients with facial erythema and edema that can not be explained due to other reasons. Systemic isotretinoin can be used as an effective therapeutic option of Morbihan disease. Further studies are needed on the pathogenesis of the disease and isotretinoin's effectiveness in the disease.

Keywords: Morbihan disease, erythema, edema, isotretinoin

Geliş Tarihi:

Kabul Tarihi:

Giriş

Morbihan hastalığı, yüzde eritem ve ödem ile karakterize bir hastalıktır. Solid fasyal ödem olarak da bilinen bu hastalık özellikle alın, glabella, göz kapakları, burun ve yanaklarda gode bırakmayan ödem ve persistan eritemle seyreden bir hastalıktır. Morbihan hastalığının etyolojisi ve tedavisi belirsizliğini korumakla birlikte bazı yazarlar tarafından vasküler dilatasyon ve inflamasyonla seyreden rekürren rosasea ataklarının son dönem komplikasyonu olduğu düşünülmektedir(1). Morbihan hastalığı ile ilgili literatürde az sayıda olgu bildirilmiştir. Biz de nadir görülmesi nedeniyle izotretinoin ile tedavi ettiğimiz Morbihan hastalığı olgusunu sunuyoruz. Hastadan yayın için yazılı onam alınmıştır.

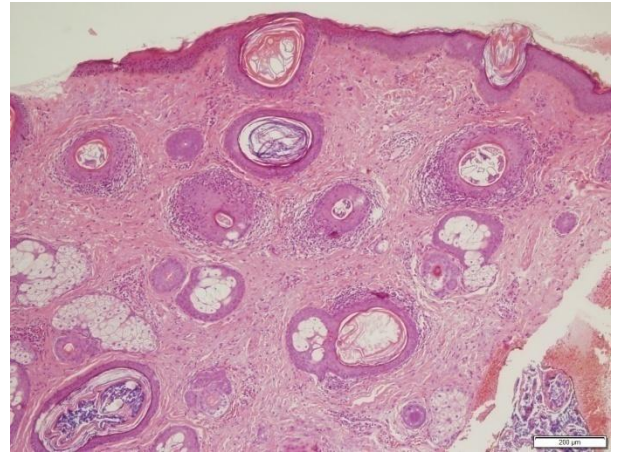
Olgu

Kırk iki yaşında erkek hasta üç aydır olduğu öğrenilen alında ve her iki göz kapağında şişlik yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Ağrı ve kaşıntı yakınması olmadığı öğrenilen hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Yakın geçmişte ve düzenli olarak herhangi bir ilaç kullanmadığı, akne hikayesi olmadığı öğrenilen hastanın dermatolojik muayenesinde; alın, glabella, bilateral göz kapakları ile yanakların bir kısmında soluk eritemli, ödemli plakları vardı (**Resim 1**).



Resim 1. Yüzün üst üçte ikisinde eritemli ödemli plaklar

Hastanın fizik muayenesi normaldi. Palpabl lenf nodu saptanmadı. Tam kan sayımı ve rutin biyokimya teknikleri, akciğer grafisi, serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezi, protein elektroforezi normaldi. Derideki lezyondan gönderilen doku örneğinin histopatolojik incelemesinde; “epidermiste ortokeratoz, retelerde düzleşme ve foliküler tıkaç oluşumları, kıl foliküllerinin lümenlerinde çok sayıda demodeks, dermiste folikül infundibulum epitelini de tutan perifoliküler lenfositik hücre infiltrasyonu” saptandı (**Resim 2**).



Resim 2. Demodektik follikülit ve perifollikülit (orijinal büyütme x10i hematoksilin&eozen)

Klinik ve histopatolojik bulgularla Morbihan hastalığı tanısı konularak sistemik metronidazol ve doksisisiklin tedavileri başlandı. Üç ayın sonunda bu tedavilere yanıt vermeyen olguya sistemik izotretinoin 20 mg/gün dozu ile başlandı. İlaç dozu 60 mg/gün olacak şekilde aşamalı (10 mg/ay) olarak arttırıldı. İlk klinik yanıt, dozun 50 mg/gün olduğu 4. ayda başladığı gözlemlendi. Olgu, altı aydır tedavi altında olup klinik iyileşme gözlemlendi (**Resim 3**). Şu ana kadar dudak kuruluğu dışında yan etki görülmeyen olgu halen kliniğimizde takip altındadır.



Resim 3. Tedavinin 6. ayında lezyonlarda gerileme

Tartışma

Morbihan hastalığı ilk olarak 1957 yılında Fransız dermatolog Robert Degos tarafından tanımlanmış olup ismini ilk olgunun bildirildiği Fransa'nın kuzey batısındaki Morbihan bölgesinden almaktadır(1, 2). Morbihan hastalığı, “*rosaceous lymphedema*”, “*solid persistent facial edema*” veya “*morbus Morbihan*” gibi birçok isimle anılmaktadır(1, 3). Hakkında çok az bilgiye sahip olduğumuz Morbihan hastalığı çoğunlukla beyaz ırkta görülmektedir(3). Her iki cinsiyeti de etkilediği bilinen hastalık, siyah ırkta ve Hintli bir olguda da bildirilmiştir(3-5).

Morbihan hastalığı klinik olarak yüzün üçte iki üst bölümünde (alın, glabella, göz kapakları, burun ve yanaklar) persistan eritem ve solid ödem ile karakterizedir. Çoğunlukla asemptomatik seyreden bu ödem hastalığın erken evrelerinde gode bırakan özellikte olabilir. Ancak tekrarlayan inflamasyondan kaynaklanan fibrotik endürasyonun, hastalığın tipik gode bırakmayan, solid ödeme yol açtığına inanılmaktadır(1).

Fasyal eritem spesifik görünümde olmayıp belirsizdir, ayrı yamalar veya tek bir plak olarak görülebilir. Bazı olgularda telenjektazi, papül ve püstül de gözlenebilmektedir(2). Bizim olgumuzda bu bulgular olmaksızın tek başına eritem ve solid ödem mevcuttu.

Etyolojisi tam olarak bilinmeyen hastalık, bazı yazarlar tarafından aknenin bir komplikasyonu ya da rosaseanın son dönem komplikasyonu veya varyantı, bazı yazarlar tarafından ise lenfatik damarlardaki anormalliğe bağlı gelişen bir hastalık olarak ifade edilmektedir(1, 6-8).

Her ne kadar hastalığın patogenezi anlaşılamamış olsa da en çok iddia edilen görüş hastalığın vasküler dilatasyon ve inflamasyon ataklarıyla seyreden rosaseanın etkisiyle ortaya çıktığı görüşüdür(1). Bu görüşe göre; inflamatuvar mediatörler ile birlikte kronik inflamasyonun doku yeniden yapılanmasına, kan ve lenfatik damarlarda yapısal hasara neden olduğu iddia edilmektedir(9, 10). Bu damarlardaki hasarın özellikle lenfatik göllenme ve bozulmuş lenfatik drenaj gelişimine daha duyarlı ve rosasea alevlenmelerini sık yaşayan kişilerde geliştiği ifade edilmektedir(1).

Histopatolojisi hakkında sınırlı bilgilere sahip olunan hastalığın histopatolojik bulguları non-spesifik değişiklikler göstermektedir. Histopatolojik bulgular arasında dermal ödem, perivasküler ve periadneksiyel lenfohistiyositik infiltrasyon, perifoliküler fibrozis, dilate kan damarları, bazen granülom ve nadiren artmış mast hücreleri yer alabilmektedir(3). Ek olarak sebace gland hiperplazisi, akne veya rosasea ile birlikte olan hastalarda gözlenebilmektedir(8).

Hastalığın ayırıcı tanısında Melkersson-Rosenthal sendromu, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, sarkoidoz, superior vena cava sendromu, kronik aktinik dermatit, skleromiksödem, kutanöz leishmaniasis, lenfoma, anjiödem gibi hastalıklar yer almaktadır (**Tablo 1**)(6).

Tablo 1. Morbihan hastalığı ayırıcı tanısı

	Klinik özellikler	Laboratuvar bulguları	Histopatolojik bulgular (deri)	Görüntüleme
Melkersson-Rosenthal Sendromu	Periferikfasyal paralizi, fasyal ödem, fissürlü dil	Normal	Dermiste ödem, lenfosit, plazma hücreleri, histiyositlerden oluşan perivaskülerinflamatuvarinfiltrasyon, epiteloid hücre toplulukları, tüberküloidgranulomlar, izole multinükleer dev hücreler	Normal
Sistemik lupuseritematozus	Malareritem, diskoid plak, fotosensitivite, oral ülser	Anemi, lökopeni, trombositopeni, ANA pozitifliği, anti-dsDNA pozitifliği	Hiperkeratoz, epidermal atrofi, bazal tabakada vakuoler değişiklik, üst dermiste ödem ve lenfositik inflamatuvar infiltrasyon, lupus band test pozitifliği	Tutulmuş olduğu organa özgü görüntüleme; Akciğer grafisi, BT (serozit, pnömoni), MRG (vaskulit, strok), ekokardiyografi (endokardit, myokardit)
Kronik aktinik dermatit	Yüz, saçlı deri, boyun, göğüs ön yüzü, ön kolda persistanekzematöz plaklar	Fotoryamaveya yama testi	Akantoz, spongioz, dermisteperivaskülerlenfositikinfiltasyon	Normal
Dermatomiyozit	Heliotrop döküntü, yüzde eritem ve ödem, Gottronpapülleri, tırnak kıvrımında değişiklikler, ellerde hiperkeratoz, fissür, kalsinolitik dermatit, pannikülit, alopesi	Serum kreatinkinaz, aldolaz, LDH, ALT yüksekliği, ANA pozitifliği, anti-Jo-1 antikor, anti-Mi-2 antikor anti SRP, anti-p155/140 antikor pozitiflikleri	Hiperkeratoz, epidermalatrofi, bazal tabakada vakuoler değişiklik, süperfisyal lenfositik infiltrasyon, bazal membranda kalınlaşma, dermistemüsün birikimi	Kas tutulumu açısından elektromiyografi, ultrasonografi, MRG ve biyopsi
Sarkoidoz	Baş-boyun, gövde, ekstremitelerde makulopapulöler, plaklar, nodüller, lupuspernio, skatris, eritemanodosum, eritemamultiforme...	Anerjikppd testi, serum amiloid A, çözünür IL-2R, lizozim, ACE, 1,25-dihidroksi vitD, ALP ve glikoprotein KL-6 düzeyleri, hiperkalsemi, hiperkalsemi üri	Non-kazeifiye granülom yapısı	Akciğer grafisi, BT, HRCT, tüm vücut florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET)
Superior vena cava sendromu	Nefes darlığı, öksürük, anormal görme, ses kısıklığı, yüzde ödem ve eritem, boyun ve kollarda ödem, boyun ve torasikvenlerde dolgunluk...	Biyolojik tümör belirteçleri (AFP, HCG, CEA)	Normal	Akciğer grafisi, BT, üst ekstremitenografi, bronkoskopi, mediastinoskopi, iyot sintigrafisi (tiroid tümörü?), endobronşiyal ultrasonografi k biyopsi
Olgumuz	Yüzde persistaneritemli, ödemli plak	Normal	Ortokeratoz, retelerde düzleşme, foliküler tıkaçlar, demodeks, perifoliküler lenfositik infiltrasyon	Normal

Ayrıca barbütirat(11), klorpromazin(12), diltiazem(13) ve hatta izotretonine(14) bağlı geliştiği belirtilen Morbihan hastalığına benzer faysal ödem olguları bildirilmiştir. Subjektif yakınması olmayan olgumuzda; herhangi bir ilaç kullanımının olmaması,bağ dokusu hastalıklarına ait yakınma, muayene bulguları ve laboratuvar belirteçlerinin olmaması, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi ve protein elektroforezinin normal olması, patolojik lenf nodunun saptanmaması ve histopatolojik inceleme ile ayırıcı tanıdaki diğer nedenler ekarte edilerek Morbihan hastalığı tanısına ulaşılmıştır.

Literatüre bakıldığında Morbihan hastalığının tedavisinde talidomid, klofazimin, oral antibiyotikler, kortikosteroidler (lokal veya sistemik), antihistaminikler, izotretinoin gibi ilaçlar ile CO₂ lazer, Botulinum toksin, komplet dekonjestif tedavi, cerrahi tedavi (blefaroplasti, lenfatik drenaj ameliyatları) gibi çeşitli tedavilerin tek başına veya kombine kullanıldığı görülmektedir(3, 15, 16). Bu tedaviler içinde; sıklık sırasıyla antibiyotiklerin, kortikosteroidlerin ve izotretinoinin kullanıldığı görülmektedir. Seksen dokuz olgunun incelendiği sistematik bir derlemede tedavi gören olguların çoğunda semptomlarda iyileşme görülmüş olup bu iyileşmenin çoğunlukla parsiyel düzeyde kaldığı, olguların çoğunda Morbihan hastalığının kronik ve stabil doğasını yansıtan bir nüks ya da ilerleme olmadığı belirtilmiştir(3). Aynı derlemede daha uzun süreli antibiyotik tedavisi tedaviye yanıt düzeyi ile ilişkili olarak saptanmış olup tetrasiklin grubu antibiyotiklerin Morbihan hastalığında en az 4 ila 6 ay kullanılabileceği ifade edilmiştir(3). Benzer şekilde Okuba ve ark., yaptığı vaka serisinde hastaların beş ay ve üzeri doksisisiklin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiklerini bildirmektedir(17).

Morbihan hastalığında sistemik izotretinoin tedavisi ile ilgili literatürde az sayıda yayın olup farklı tedavilerin verildiği 89 olgunun incelendiği derlemede izotretinoin dozu ve süresi ile tedaviye yanıt arasında ilişkili saptanmamıştır(3). Literatürdeki olgu raporlarına bakıldığında; izotretinoin kullanımı ile ilgili genel olarak doz aralığının 10 ila 50 mg/gün arasında olduğu, bazı raporlarda izotretinoin 0,5 mg/kg/gün ve ketotifen birlikte kullanımının etkili olduğu, bazı raporlarda ise izotretinoinin hastaların %15-20'sinde etkisiz olduğu belirtilmektedir(1, 8, 18).Morbihan hastalığında izotretinoin kullanımı ile ilgili en büyük vaka serisine bakıldığında; izotretinoinin ortalama günlük toplam dozunun 60 mg ve ortalama tedavi süresinin 10 ila 24 ay olduğu ve esas klinik yanıtın 6 ay sonrasında gerçekleştiği görülmektedir(1). Yine aynı vaka serisinde, izotretinoinin etkin tedavi dozunun, yüksek doz gerektiren daha ağır hastalarda vücut ağırlığına bağlı olduğu ifade edilmiştir(1).Tek başına oral izotretinoin 60 mg/gün tedavisi ile takip ettiğimiz olgumuzda klinik olarak gerileme gözlemedik. Başka nedenlerle açıklanamayan faysal eritem ve ödemli hastalarda Morbihan hastalığının akla gelmesi gerektiğini, tedavisinde sistemik izotretinoinin etkili bir seçenek olduğunu, ancak hastalığın patogenezi ve izotretinoinin hastalıktaki etki mekanizması açısından ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Smith LA, Cohen DE. Successful Long-term Use of Oral Isotretinoin for the Management of Morbihan Disease: A Case Series Report and Review of the Literature. *Archives of Dermatology* 2012; 148(12): 1395-1398.
2. Gorin I, Gaitz J, Chevrier C, Lessana-Leibowitch M, Fortier P, Escande JJDpPAJDdP. Maladie du morbihan: essais thérapeutiques. 1991; 111.
3. Boparai RS, Levin AM, Lelli GJ, Jr. Morbihan Disease Treatment: Two Case Reports and a Systematic Literature Review. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* 2019; 35(2): 126-132.
4. Carney JW. Solid edema of face. *Arch Dermatol* 1966; 94(5): 664-666.
5. Mahajan PM. Solid facial edema as a complication of acne vulgaris. *Cutis* 1998; 61(4): 215-216.
6. Connelly MG, Winkelmann RK. Solid facial edema as a complication of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1985; 121(1): 87-90.
7. Scerri L, Saihan EM. Persistent facial swelling in a patient with rosacea. *Rosacea lymphedema. Arch Dermatol* 1995; 131(9): 1071, 1074.
8. Jungfer B, Jansen T, Przybilla B, Plewig G. Solid persistent facial edema of acne: successful treatment with isotretinoin and ketotifen. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1993; 187(1): 34-37.
9. Morales-Burgos A, Alvarez Del Manzano G, Sanchez JL, Cruz CL. Persistent eyelid swelling in a patient with rosacea. *Puerto Rico health sciences journal* 2009; 28(1): 80-82.
10. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 52(4): 595-602.
11. Sidi E, Arouete J. [Elephantiasis of the eyelids: case for diagnosis. Role of barbiturates?]. *Bulletin de la Societe francaise de dermatologie et de syphiligraphie* 1966; 73(2): 131-132.
12. Witz L, Shapiro MS, Shenkman L. Chlorpromazine induced fluid retention masquerading as idiopathic oedema. *British medical journal (Clinical research ed)* 1987; 294(6575): 807-808.
13. Friedland S, Kaplan S, Lahav M, Shapiro A. Proptosis and periorbital edema due to diltiazem treatment. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1993; 111(8): 1027-1028.
14. Patel GK, Chowdhury MM, Clark SM, Knight AG. Localised facial swelling associated with isotretinoin. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1999; 199(2): 196.
15. Bechara FG, Jansen T, Losch R, Altmeyer P, Hoffmann K. Morbihan's disease: treatment with CO2 laser blepharoplasty. *The Journal of dermatology* 2004; 31(2): 113-115.
16. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2015; 230(4): 299-301.
17. Okubo A, Takahashi K, Akasaka T, Amano H. Four cases of Morbihan disease successfully treated with doxycycline. *The Journal of dermatology* 2017; 44(6): 713-716.
18. Veraldi S, Persico MC, Francia C. Morbihan syndrome. *Indian dermatology online journal* 2013; 4(2): 122-124.