

# Çocukluk Çağında Ender Görülen Bir Lenfadenopati Nedeni: Masif Lenfadenopatili Sinüs Histiositozu (Rosai-Dorfman Hastalığı)

Ebru OĞULTEKİN VAZGEÇER\*, Selime AYDOĞDU\*, Serap KARAMAN\*, Ömer DEVECİOĞLU\*, Mehmet AĞAN\*\*, Aykan ÖZGÜVEN\*, Ayşegül ÜNÜVAR\*, Sema ANAK\*, Zeynep KARAKAŞ\*

**Çocukluk Çağında Ender Görülen Bir Lenfadenopati Nedeni: Masif Lenfadenopatili Sinüs Histiositozu (Rosai-Dorfman Hastalığı)**

Sinüs histiositosisi (Rosai-Dorfman Hastalığı), ender gözlenen histiyositik bir hastalık olup, etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Lenfosit ve histiyositlerin lenf nodu sinüslerinde birikmesiyle oluşan masif lenfadenopatiler, hastalığın en karakteristik özelliğidir. Servikal lenfatikler en sık tutulan bölge olmasına rağmen, diğer lenf nodlarında da tutulum görülebilir. Tanı patolojik olarak konur. Tedavisiz izlenen semptomsuz vakaların yanında, yaşamı tehdit edici organ tutulumları nedeniyle immünyosupresif tedavi, cerrahi ve radyoterapi uygulanan vakalar da mevcuttur. Boyun bölgesinde masif lenfadenomegalileri nedeniyle, ayırıcı tanıda malin hastalık düşüldüğü için polikliniğimize gönderilen ve ekzisyonel biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi ile "Rosai-Dorfman Hastalığı" tanısı alan iki vaka literatür eşliğinde sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Lenfadenomegali, çocuk, Rosai-Dorfman

Çocuk Dergisi 2014; 14(4):169-172

**A Rare Cause of Childhood Lymphadenopathy: Sinus Histiocytes with Massive Lymphadenopathies**

The sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman Disease) is a rarely seen histiocytic disease and its etiology is not clearly known. Massive lymphadenopathies that are formed by accumulation of lymphocytes and histiocytes in lymph node sinuses are the main characteristics of the disease. Although cervical lymphatics are the most frequently affected region, the other lymph nodes can also be involved. The diagnosis is histopathologically established. In addition to asymptomatic cases followed up without any treatment, there are also cases requiring immunosuppressive therapy, surgical treatment or radiotherapy due to life-threatening organ involvement. Hereby, we present two cases diagnosed with Rosai-Dorfman Disease on histopathological examination. In these cases, the malignancies were considered in differential diagnosis because of massive lymphadenopathies in cervical area.

**Keywords:** Lymphadenopathy, child, Rosai-Dorfman

J Child 2014; 14(4):169-172

## GİRİŞ

Lenfadenopati, çocukluk çağının sık karşılaşılan sorunlarından birisidir. Genellikle enfeksiyonlara geçici bir reaksiyon olarak ortaya çıkarlar. Ancak tedaviye rağmen küçülmeyen, giderek büyüme ve birleşme eğiliminde olan, sert kıvamlı lenfadenopatilerde, başta lenfomalar ve lösemiler olmak üzere çocukluk çağının malin hastalıkları da akla gelmelidir. Masif lenfadenopatili sinüs histiositozu, ilk kez 1969'da Rosai ve Dorfman<sup>(1)</sup> tarafından tanımlanmış

selim karakterli, ender görülen bir hastalık olup, enfeksiyon ve malignite dışı lenfadenopati nedenleri arasındadır<sup>(3,4)</sup>. Bu makalede İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve masif lenfadenopatili sinüs histiositozu tanısı almış iki vaka sunulmaktadır.

## VAKA 1

On bir yaşında erkek hasta, boynun sol tarafında ani den fark edilen şişlik yakınması ile polikliniğe başvurdu. Fizik muayenesinde her iki tarafta arka servikal zincirde 2x2 cm boyutlarında; sternokleidomastoid kas arkasında ise 1x1 cm boyutunda hareketsiz ve ağrısız lenf bezleri saptandı. Hepatosplenomegali ile ateş eşlik etmiyordu ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımında

\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

\*\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı  
**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Serap Karaman, Halkalı Merkez Mah. Mahmutbey Cad. 2. Avrupa Konutları, 6. Blok D.40, Küçükçekmece / İstanbul

**e-posta:** drkaramans@yahoo.com

tüm seriler normaldi (Lökosit: 9,000/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 6,000/mm<sup>3</sup>, lenfosit: 1,500/mm<sup>3</sup>, Hb: 12.4 g/dL, trombosit: 297,000/mm<sup>3</sup>). CRP: negatif, sedimantasyon: 12 mm/saat, ve parvovirüs Ig M ve Ig G (-), CMV Ig M ve Ig G (-), EBV Ig M ve Ig G (-), toxoplasma Ig M ve Ig G (-), mycoplasma Ig M ve Ig G (-) saptandı. saptandı. İnce iğne aspirasyonu ile tanı konamayan hastanın lenf bezinin eksizyonel biyopsisinde, lenf ganglionlarının bir kısmında normal yapının kısmen silindiği, sinüslerin geniş, hafif eozinofil stoplazmalı histiyositik hücrelerle dolu olduğu, lenfositler plazma hücreleri ve eozinofillerin dikkat çektiği, geniş eozinofilik sitoplazmalı histiyositik hücrelerin bir kısmında; sitoplazmada, bu hücreler tarafından fagosite edilmiş lenfositler, eritrositler ve diğer kan elemanları görüldü. İmmünohistokimyasal incelemede histiyositik hücreler S 100 (+), CD 68 (+) ve CD1a (-) idi ve sinüs histiyositosu (Rosai Dorfman Hastalığı) ile uyumlu bulundu. Takiplerinde lenf bezlerinde büyüme gözlenmeyen hastanın ayaktan izlemine devam edilmektedir.

## VAKA 2

Altı yaşındaki erkek hastanın, boynun sol tarafındaki şişlik nedeniyle dış merkeze başvurduğu ve kitlenin çıkarıldığı öğrenildi. Patoloji raporu, sinüs histiyositozu (Rosai Dorfman Hastalığı) olarak gelen hastanın kitlesi, 1,5 ay sonra aynı bölgede yinelediği için, önce İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz bölümüne, oradan da polikliniğimize yönlendirildi. Fizik muayenede sol arka servikal bölgede 6x5 cm boyutlarında, sert, hareket etmeyen, ağrılı lenfadenomegali, her iki ön servikal bölgede iki taraflı, en büyüğü 1,5x1 cm, aksiller bölgede iki taraflı, en büyüğü 1x1 cm lenfadenomegaliler saptandı. Ayrıca mezokardiak odakta 2/6 sistolik üfürüm ve 2 cm karaciğer ele geliyordu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde, lökosit: 11,500/mm<sup>3</sup>, Hb: 11.3 g/dL, trombosit: 602,000/mm<sup>3</sup> idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olup, diğer biyokimyasal tetkiklerinde de anormallik yoktu. Sedimantasyon: 83 mm/saat, LDH: 753 U/L, CRP: 20.6 mg/L (< 5 mg/L) olarak yüksek saptandı. Boyun ultrasonografisinde, boyun sol yarımında 7x4 cm, posterior servikal zincirde 5x2 cm çapında korteksi ileri derecede kalınlaşmış ve ekosu azalmış lenf nodları izlendi. Batın ultrasonografisinde karaciğer sol lobu hipertrofik, dalak boyutlarda artış saptandı. Akciğer grafisinde mediasten genişliği saptandığından çekilen toraks tomogra-

fisinde, mediastende perivasküler alanda 1 cm'in altında birkaç adet lenf nodu görüldü. Sol ana karotis arteri dışı doğru deplase eden, juguler vene bası yapan kitlenin öncelikle total eksizyonuna karar verildi Ancak akut faz reaktanlarındaki yükseklik nedeniyle lenfadenit gelişmiş olduğu düşünülerek antibiotik (amoksisilin-klavulonat) tedavisi verildi. Antibiotik tedavisi sonrası lenf bezlerinde belirgin küçülme gözlenen hastadan biyopsi alınmadı. Hastanın poliklinik izlemi devam etmekte olup, herhangi bir yakınması bulunmamaktadır.

## TARTIŞMA

Sinüs histiositozis ve masif lenfadenopati birlikteliği "Rosai-Dorfman Hastalığı" olarak adlandırılır. Yaşamın ilk iki dekatında sık olmakla birlikte, her yaşta gözlenebilir. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Etiyolojik mekanizma hâlen bilinmemekle birlikte, immüno-disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır. Yüksek sedimentasyon hızı, ateş, lökositoz, hipergammaglobulinemi ile birlikteliği, infeksiyöz teoriyi desteklemektedir. Bazı vakalarda seroloji pozitif saptandığı için EBV ve HHV-6 virüsleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir<sup>(3-9)</sup>.

Hastalar çoğu kez, iki taraflı ağrısız masif servikal lenfadenopati, ateş yakınması ile başvurmaktadır. Gece terlemesi ve kilo kaybı görülebilir. Diğer nodal tutulum alanları mediastinal, hiler (% 30-40), retroperitoneal, axiller (% 38) ve inguinal lenf nodlarıdır (% 44)<sup>(6)</sup>. Ekstranodal hastalık % 40 oranında gözlenir, lenfadenopatili ya da lenfadenopati olmadan da ortaya çıkabilir, soliter ya da multipl olabilir. Ekstranodal tutulum sıklıkla nazal kavite, paranazal sinüslerde bildirilmiştir. Yumuşak doku, santral sinir sistemi, orbita, deri, oral kavite, kemik, böbrekler, üst solunum yolu, gastrointestinal sistem, testisler ve tükrük bezleri diğer ekstranodal tutulum görülen bölgelerdir<sup>(4,6-10)</sup>. Maoxin ve ark.<sup>(7)</sup>, intrakranial hastalığın klinik ve radyolojik olarak meningeomu taklit ettiğini bildirmişlerdir. Vakalarımızda ekstranodal tutulum mevcut değildi. İlk vakamızda hastalık, yalnızca boyun bölgesinde gözlenirken, ikinci vakada generalize nodal tutulum mevcuttu. Laboratuvar bulgusu olarak lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve poliklonal hipergammaglobulinemi görülebilir. Vakalarda viral enfeksiyon saptanmadı ve hipergammaglobulinemi yoktu.

Tanı, lenf nodu biyopsisi ile konur. Mikroskopik olarak histiyositik hücrelerin sitoplazmasında, fagosite edilmiş çok sayıda sağlam lenfositler, kırmızı kan hücreleri ve az sayıda plazma hücreleri (lenfositofagositoz) gözlenir. Lenfositler B ve T hücre karışımı içerir. Bu histiyositlerde S-100 ve CD 68 pozitif, CD 1a negatiftir<sup>(7-9)</sup>. CD 68, CD 14 pozitif olabilmektedir. Kapsüller ve perikapsüller inflamasyon ve fibrozis gözlenir. Mikroskopik olarak lenf sinüslerinde belirgin genişleme nedeniyle lenf bezinin normal düzeni bozulmuştur. Bazı vakalarda genişlemiş sinüsler içinde nekroz odakları ve küçük mikroabseler bulunur.

Histolojik ve klinik olarak ayırıcı tanıda, öncelikle nonspesifik hiperplazi, enfeksiyöz hastalıklar, non-Hodgkin (NHL) ve Hodgkin lenfoma (HL), langerhans hücreli histiyositoz (LHH) ve hemofagositik lenfhistiositoz (HLH) düşünülmelidir. Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma, malin lenfosit ya da Reed-Sternberg hücrelerinin görülmesi ile karakterizedir. Nonspesifik hiperplazide lenfositofagositoz görülmez. Salmonella, rinoskleroma ve histoplazmozis gibi enfeksiyöz hastalıklarda lenfositofagositoz görülebilir. Laboratuvar ve klinik, bize ayırıcı tanıda yardımcıdır. Langerhans hücreli histiyositoz; nükleer yarıkları olan büyük histiyositler ve eozinofilik infiltrasyon ile karakterizedir; S-100 pozitifliği Langerhans hücreli histiyositozda da görülür, patolojik olarak CD1a (+) olması ve Birbeck granüllerinin görülmesi ile ayırıcı tanıya gidilir. Hemofagositik sendrom ateş, bisitopeni ve splenomegalinin eşlik ettiği hemofagositozla karakterizedir<sup>(5-7)</sup>. Her iki vakamızda da lenf bezlerinin patolojik boyutta olması, sert, hareketsiz ve ağrısız olması nedeniyle öncelikle malin hastalıkların dışlanması hedeflenmiştir. Sedimentasyon yüksekliği, hiperlökositoz ve ateş, enfeksiyona bağlı durumlarda da görülebilen nonspesifik bulgular olup, kesin tanı için lenf bezinin eksizyonel biyopsisi planlanmıştır. Çocukluk çağında ince iğne aspirasyon biyopsisi tecih edilmeyen bir yöntem olup, zaman kaybına yol açarak tanı konmasını geciktirir. Sonuç olarak, ilk vakada da bu yöntemle kesin bir tanıya gidilememiş ve sonrasında eksizyonel biyopsi yapılmıştır. Klinik olarak izlemde lenf bezlerinde büyüme gözlenen ve tanıda şüphe olan vakalarda, biyopsi tekrarı yapılabilir. Bu nedenle biyopsi öncesi cerrah ile önceden konuşulmalı, özellikle biyopsi istenen lenf bezi konusunda fikir birliği yapılmalıdır. İkinci vakada, daha önce yapılan biyopsi ile tanı konmuş olup, yeniden

biyopsi planlanırken, lenfadenit nedeniyle verilen antibiyotik sonrası küçülme gözleendiğinden, biyopsiden vazgeçilmiştir.

Hastalığın klinik gidişi çok değişkendir. Kendiliğinden remisyona giren vakaların yanı sıra yaşamı tehdit edici organ tulumları da gözlenebilir. Vakaların % 50'sinde prognoz iyidir, Hastalık kendini sınırlayabilir ve sıklıkla tedavi gerekmez. Spontan remisyona % 20 olup, bir yıl içinde % 90'ı remisyona girer. Ancak yıllar sonra bile hastalık yinelenabilir. Bu nedenle hastaların düzenli izlemi önemlidir. Her iki vakamızda da yaşamı tehdit edici tutulum olmadığı için herhangi bir tedavi gerekli olmamış ve tedavisiz remisyona gözlenmiştir. Yaşamı tehdit eden ya da sistemik tutulumla giden hastalıkta kortikosteroid tedavisi, dirençli vakalarda cerrahi ya da radyoterapi uygulanabilir<sup>(2)</sup>. Hastalık patogenezinde immün sistemin fonksiyonlarında bozukluk olduğu düşünüldüğünden, tedavi seçenekleri arasında immünmodulator tedaviler (İnterferon- $\alpha$ , 2-klorodeoksiadenozin, imatinib ve rituximab) de yer almaktadır<sup>(2)</sup>.

Sonuç olarak, Rosai Dorfman Hastalığı, izole masif lenfadenomegaliden, hayatı tehdit edici ekstranodal organ tutulumlarına kadar geniş klinik bir spektruma sahip olan, bir yandan kendiliğinden iyileşirken, diğer yandan cerrahi, radyoterapi ve sitotoksik ilaç tedavisi gibi agresif tedaviye gereksinim gösteren bir hastalıktır. Bu nedenle lenfadenomegalilerin ayırıcı tanısında ender görülmesine rağmen, akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. **Rosai J, Dorfman RF.** Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969;87:63-70.
2. **Kliegman RB, ed.** Richard L. Tower II, Bruce M. Camitta. Nelson Textbook of Pediatrics 20th -Chapter 484- Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy (Rosai-Dorfman Disease) 484.2
3. **Gedikoğlu G, Koc L, Devcioğlu O, Celik A, Ağan M, Salman T.** Masif lenfadenopatili sinüs histiyositozu. Proceedings of 6. Turkish National Cancer Congress 1985.
4. **Scumpia AJ, Frederic JA, Cohen AJ, Bania M, Hameed A, Xiao PQ.** Isolated intracranial Rosai-Dorfman disease with orbital extension. *J Clin Neurosci* 2009;16:1108-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2008.10.022>
5. **Lussier C, Kljanienco J, Brisse H, Quintana E, Vielh P, Brousse N.** Cytology of Rosai-Dorfman disease. *Diagn Cytopathol* 2001;24:298-300. <http://dx.doi.org/10.1002/dc.1064>
6. **Gupta P, Babyn P.** Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfmandisease): a clinicoradiological profile of three cases including two with skeletal disease. *Pediatr Radiol* 2008;38:721-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-007-0701-0>

7. **Wu M, Anderson AE, Kahn LB.** A report of intracranial Rosai-Dorfman disease with literature review. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:96-102.  
<http://dx.doi.org/10.1053/adpa.2001.23027>
8. **Gupta K, Bagdi N, Sunitha P, Ghosal N.** Isolated intracranial Rosai-Dorfman disease mimicking meningioma in a child: a case report and review of the literature. *Br J Radiol* 2011;84(1003):e138-41.  
<http://dx.doi.org/10.1259/bjrr/15772106>
9. **Noguchi S, Yatera K, Shimajiri S, Inoue N, Nagata S, Nishida C, et al.** Intrathoracic Rosai-Dorfman disease with spontaneous remission: a clinical report and a review of the literature. *Tohoku J Exp Med* 2012;227:231-325.  
<http://dx.doi.org/10.1620/tjem.227.231>
10. **Chang YC, Tsai MH, Chen CL, Tsai CH, Lee AY.** Nasal Rosai-Dorfman disease with intracranial involvement: a case report. *Am J Otolaryngol* 2003;24:183-6.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0709\(03\)00002-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0709(03)00002-4)