



Çocuklarda kemik ve yumuşak doku tutulumu gösteren Langerhans hücreli histiositozun cerrahi tedavisi

Surgical treatment of Langerhans cell histiocytosis with bone and soft tissue involvement in pediatric patients

Levent ERALP,¹ Harzem ÖZGER,¹ Korhan ÖZKAN,¹ Kerem BİLSEL,¹ Rejin KEBUDİ,² İnci AYAN²

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı;

²İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada, mono veya poliostatik tutulum ve geniş yumuşak doku tutulumuyla seyreden ve/veya patolojik kırık riski taşıyan Langerhans hücreli histiositoz lezyonları için ameliyat edilen çocuk hastalar değerlendirildi.

Çalışma planı: Çalışmaya, uzun kemiklerde ve pelviste patolojik kırık riski taşıyan kemik tutulumuyla seyreden Langerhans hücreli histiositozlu 13 çocuk hasta (6 erkek, 7 kız; ort. yaş 6; dağılım 2-11) alındı. On bir hastada tek sistem (iskelet sistemi), üç hastada ise multisistem hastalık vardı. Toplam 17 kemik lezyonunun yerleşimi şöyledi: Asetabulum (n=7), femur boynu ve subtrokanterik bölge-proksimal femur (n=5), proksimal humerus (n=2) ve distal humerus (n=2). Bir hastada çoklu kemik tutulumu vardı. Lezyonlara bağlı patolojik kırık riskini değerlendirmede Mirels'in skorlama sistemi kullanıldı. Hastalar cerrahi girişim ve bunu izleyen kemoterapiyle tedavi edildi. Tedavi sonuçlarını değerlendirmede, Langerhans Hücreli Histiositozis Çalışma Grubu'nun ölçütleri kullanıldı. Ortopedik girişim sonrasında ortalama takip süresi 67 ay (dağılım 34-172 ay) idi.

Sonuçlar: Sadece bir hastada son takipler sırasında nüks saptandı. Kemik iliği tutulumu olan bu hasta uygulanan kemoterapiye iyi yanıt vererek iyileşti. Tüm hastaların üçüncü ay kontrollerindeki grafilerinde greft konsolidasyonu gözlemlendi. Takip dönemi boyunca hiçbir hastada kısalık veya deformite gibi kemik sekeline rastlanmadı.

Çıkarımlar: Cerrahi tedavi ve kemoterapi kombinasyonu, agresif karakterli veya yüksek kırık riski taşıyan geniş yumuşak doku tutulumlu histiositik kemik lezyonlarında etkili bir tedavi olarak görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Kemik hastalıkları/patoloji; çocuk; histiositoz, Langerhans hücreli/patoloji/cerrahi.

Objectives: We evaluated pediatric patients who underwent surgery for Langerhans cell histiocytosis with mono- or polyostatic involvement and an extensive soft tissue component and/or a high risk for pathologic fractures.

Methods: The study included 13 children (6 boys, 7 girls; mean age 6 years; range 2 to 11 years) who were treated surgically for bone and soft tissue involvement of Langerhans cell histiocytosis with a high risk for fractures of the long bones and the pelvis. Eleven patients had only skeletal involvement while three patients had multisystem involvement. There were 17 bone lesions in the following localizations: acetabulum (n=7), femur neck and subtrochanteric region-proximal femur (n=5), and proximal (n=2) and distal (n=2) humerus. One patient had multifocal bone involvement. The risk for pathologic fractures was assessed using the scoring system of Mirels. Treatment consisted of surgery followed by chemotherapy. The results of treatment were evaluated according to the criteria by the Study Group of Langerhans Cell Histiocytosis. The mean follow-up after orthopedic surgery was 67 months (range 34 to 172 months).

Results: Only one patient developed recurrence, in which case bone marrow involvement responded well to chemotherapy. Radiographically, graft consolidation was observed in all the patients in the third postoperative month. No bone sequelae such as shortness and deformity were detected throughout the follow-up period.

Conclusion: Surgical treatment combined with chemotherapy is effective in the treatment of aggressive histiocytic bone lesions associated with extensive soft tissue involvement and high risk for fractures.

Key words: Bone diseases/pathology; child; histiocytosis, Langerhans-cell/pathology/surgery.

Langerhans hücreli histiositoz, monosit-makrofaj kolonilerinin farklı dokulara infiltrasyonu ile karakterize non-neoplastik bir lezyondur.^[1] Bu patolojide, çoklu organ sistemleri de tutulabilir. Bu hastalığın sadece kemik tutulumundan (eski terminolojide eozinofilik granülom) disemine multisistem türüne kadar birkaç klinik formu vardır.^[2] Sınırlı veya disemine hastalıkta kemik lezyonları çoğu hastada görülür.^[3] Kafatası en sık tutulan kemiktir, bunu sırt omurları sırasına göre uzun kemikler, vertebra gibi yassı kemikler, mandibula, kaburgalar ve pelvis izler.^[4] Sınırlı hastalıkta kemik tutulumu genellikle monostatik olmasına karşın, hastaların %10'unda poliostatik tutulum görülür.^[5]

Langerhans hücreli histiositozun tedavisi hastalığın boyutu ve lokal şartlara bağlıdır.^[6] Konservatif cerrahi, lokal kortikosteroid enjeksiyonları, kemoterapi ve düşük doz radyoterapi başvurulan tedavi yöntemleridir.^[6-8]

Bu çalışmada, mono ve poliostatik tutulum ve geniş yumuşak doku tutulumuyla seyreden ve/veya patolojik kırık riski taşıyan lezyonlar için ameliyat edilen çocuk hastalar değerlendirildi.

Hastalar ve yöntem

1990-2001 yılları arasında, uzun kemiklerde ve pelviste patolojik kırık riski taşıyan, mono- veya poliostatik tutulumla seyreden Langerhans hücreli histiositozlu 13 çocuk hastanın (6 erkek, 7 kız; ort. yaş 6; dağılım 2-11) 17 kemik lezyonu tedavi edildi. Hastalar Langerhans Hücreli Histiositoz Çalışma Grubu (LCH Study Group) ölçütlerine göre evrelendirildi.^[9] Primer kafatası ve omurga tutulumu, jeneralize viseral hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı.

Tüm olguların klinik, radyolojik ve patolojik verilerine ulaşıldı. Tanı aşamasında 10 hastada tek sistem (iskelet sistemi), üç hastada ise multisistem hastalık saptandı.

En sık tutulan bölgeler sırasıyla asetabulum (7 lezyon), femur boynu ve subtrokantrik bölge-proksimal femur (5 lezyon), proksimal humerus (2 lezyon) ve distal humerustu (2 lezyon). Bir hastada çoklu kemik tutulumu vardı. Üç hastada ek olarak deri tutulumu vardı, bunların birinde hepatosplenomegali, bir diğerinde ise kemik iliği infiltrasyonu vardı.

Tüm hastalar, kalça, omuz ve dirsek çevresinde hareket kısıtlılığı ve en az üç aydır süren ağrı ile baş-

vurmuşlardı. Ayrıca, dokuz hastada palpasyonla hassas yumuşak doku kitleleri vardı. On hastada ağrı ilaç tedavisi ve dinlenmeyle geçmeyen şiddetteydi. Laboratuvar testlerinde bir hastada hafif anemi saptandı. Diğer tüm hastaların kan tablolarında, yüksek sedimentasyon değerleri dışında herhangi bir anormallik yoktu. Tanı aşamasında, tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri, pıhtılaşma testleri, idrar osmolarite ölçümleri, akciğer ve diğer iskelet sistemi radyografik takipleri yapıldı. Anemi, lökopeni veya trombositopeni saptanan hastalara kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi uygulandı. Spesifik endikasyonlarda diğer radyografik veya laboratuvar araştırmalarına başvuruldu.

Radyografik inceleme, tutulmuş olan bölgenin iki planlı direkt radyografilerini içeriyordu. Kortikal hasar miktarını, medüller yayılımı ve yumuşak doku tutulumunu değerlendirmek için, tutulan bölgeler manyetik rezonans görüntüleme ile incelendi. Ek kemik lezyonları olup olmadığını ortaya çıkarmak için tüm hastalara ^{99m}Tc kemik sintigrafisi yapıldı ve bir hastada çoklu kemik tutulumuna rastlandı.

Metastatik kemik lezyonlarını incelemek için Mirels^[10] tarafından geliştirilen skorlama sistemi kullanılarak patolojik kırık riski değerlendirmesi yapıldı (Tablo 1). Bu sisteme göre, 9 puan ve üzerindeki lezyonlarda patolojik kırık riskinin yüksek olduğu kabul edildi.

Tablo 1. Mirels skorlama sistemi^[10]

Özellik	Puan
Anatomik yerleşim	
Pertrokantrik	3
Alt ekstremité	2
Üst ekstremité	1
Ağrı derecesi	
Fonksiyonla kötüleşen	3
Orta dereceli	2
Hafif dereceli	1
Lezyon tipi	
Litik	3
Karışık	2
Blastik	1
Kortikal hasar miktarı	
Kemik çapının 2/3'ünden fazla	3
Kemik çapının 2/3-1/3 arası	2
Kemik çapının 2/3'ünden az	1

Ortopedik cerrahi tedavi öncesinde tüm hastalara bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi eşliğinde *tru-cut* biyopsi yapıldı. Tanı, ışık mikroskopisi ve immünohistokimyasal incelemelerle S-100 CD-1 pozitifliği ile doğrulandı.

Hastalar cerrahi girişim ve bunu izleyen kemoterapiyle tedavi edildi. Cerrahi prosedür, yumuşak doku komponentinin eksizyonu, yüksek hızlı *burr* ile kemik kavitenin küretajı ve spongiöz *chips* allogreftler ile kemik grefonajını içermektedir. Proksimal femurda veya asetabulumda lezyonları bulunan hastalar altı hafta *hip-spica* alçıda tutuldu. Humerus lezyonu olan hastalarda dört hafta omuz kol askısı uygulandı.

Haftalık 6 mg/m² vinblastin içeren kemoterapi 24 hafta uygulandı. Sekiz kür vinblastin sonrası nüks görülen bir hastaya üç haftada bir, beş gün süreyle 100 mg/m²/gün VP-16 verildi. Ayrıca, yaygın yumuşak doku tutulumu ve kontrol edilemeyen ağrıları olan asetabulum lezyonlu bir hastaya asetabulum çevresine 10 Gy radyoterapi uygulandı.

Fizik muayene ve ameliyat sahasının iki planlı radyografilerini içeren takip protokolü, ilk iki yıl üç ayda bir, üçüncü ve dördüncü yıllarda altı ayda bir, daha sonra yıllık olarak uygulandı (Şekil 1). Organ ve sistemik tutulum varlığına bağlı olarak, diğer laboratuvar ve radyolojik incelemeler takipler süresince yapıldı.^[11]



Şekil 1. (a) Sağ asetabulumda lezyonu olan bir hastanın ameliyat öncesi radyografisi. (b) Ameliyat öncesi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak doku tutulumu izleniyor. Ameliyat sonrası yedinci yıldaki (c) radyografide ve (d) MRG kesitinde lezyon görünmüyor.

Tedavi sonuçlarını değerlendirmede, Langerhans Hücreli Histiositoz Çalışma Grubu'nun kemik yanıtına dayanan ölçütleri kullanıldı.^[12] Tedaviye tam yanıt, tüm kemik lezyonlarının radyolojik ve klinik kanıtlarla tümüyle kaybolması; kısmi yanıt, yeni lezyon varlığı olmadan ölçülebilir tüm lezyonlarda %50'den fazla gerileme olması; tedaviye yanıtızsızlık ise hastalıkta hiçbir gerileme olmaması olarak kabul edildi. Ortopedik girişim sonrasında ortalama takip süresi 67 aydı (dağılım 34-172 ay).

Sonuçlar

Hasta grubumuzda, sadece bir hastada son takipler sırasında nüks saptandı. Kemik iliği tutulumu olan bu hasta uygulanan kemoterapiye iyi yanıt vererek iyileşti.

Tüm hastaların üçüncü ay kontrollerindeki grafilerinde radyolüsen olmayan iyi bir greft konsolidasyonu gözlemlendi. Takip dönemi boyunca hiçbir hastada kısalık veya deformite gibi kemik sekeline rastlanmadı.

Tartışma

Langerhans hücreli histiositozun üç farklı tipi vardır; bazen sendromlarla birlikte de görülür.^[8] Hastalığın önceden belirlenmesi zordur.^[8] Özellikle izole kemik lezyonlarında kendiliğinden gerileme olasılığı vardır. Tedavi stratejisini belirlemek kolay değildir. Genellikle bir ortopedi cerrahı ve çocuk onkoloğunun ortak çalışması gerekir. Tedavi, organ tutulumu ve lokal hasarın derecesine bağlıdır.^[6-8] Cerrahi tedavinin morbiditesi dikkate alındığında, tedavinin olabildiğince konservatif yapılması gerekir.

Patolojik kırık riski taşıyan kemik lezyonları, kabul edilemeyecek deformiteler ve büyüme bozuklukları agresif tedavi gerektiren durumlardır. Önceleri bu lezyonları tedavi etmek için radyoterapi kullanılırdı; ancak, uygulanan dozlar düşük olmasına karşın ikincil malignite riskinin %5 gibi yüksek bir oran gösterdiğinden ve potansiyel fiziksel hasarı bulunduğundan, çocuk hastalarda radyoterapi önerilmemektedir.^[13] Yine de, omurga ve pelvis gibi ulaşılması zor bölgelerdeki kemik lezyonlarında ve medikal tedaviye yanıtızsız hastalarda, radyoterapi etkili bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.^[14] Çalışmamızda, 1990 yılında multisistem hastalık olarak kendini gösteren, kemik lezyonları, yoğun yumuşak doku tutulumu ve ağrısı olan bir hastada aseptabuler sahaya uygulanan 10 Gy radyoterapi mükemmel sonuç verdi. Ancak, daha sonra kalçasında

ağrı ve yürümesi sorunlu olan bu hastaya rekonstrüktif cerrahi uygulandı.

Bazı olgularda iyi sonuç verdiği bildirilen intra-lezyoner steroid enjeksiyonları da, ulaşımı kolay izole kemik lezyonları için tedavi seçeneği olarak sunulmuştur.^[14,15] Egeler ve ark.^[15] birçok hastada enjeksiyon sonrası bir hafta içinde ağrı ve rahatsızlığın gerilediğini bildirmişlerdir; fakat, olguların %25'inden fazlasında işlemin tekrarlanması gerekmiştir.

Hastalıkta kendiliğinden gerileme bildirilse de, izole (veya çoklu) kemik lezyonlu hastalarda, gerilemeyen ağrı, agresif lezyon, patolojik kırık ve büyüme plağı tutulumu nedeniyle ek cerrahi girişimler gerekebilir.^[14] Küretaj ve kemik grefonajı klasik tedavi yöntemleridir.^[6-8,14] Daha rijid rekonstrüksiyonlar için ek osteosentez ameliyatları uygulanabilir. Çalışmamızda, tutulan kemik bölgesinin çevresinin 2/3'ünü aşan kortikal hasar yaratmış litik lezyonlar, patolojik kırık için yüksek riskli olarak değerlendirildi ve bu lezyonlara küretaj ve grefonaj yapıldı.

Viseral lezyonlar için kemoterapi önerildiği halde, kemik lezyonlarındaki etkisi tartışmalıdır.^[6,7,16] Ayrıca, tek ajanlı veya kombine kemoterapi protokolleri kemik lezyonlarındaki radyolojik iyileşme kalitesi ve hızını değiştirecek gibi görünmemektedir.^[6] Yine de, kortikal hasarlı ve geniş yumuşak doku komponentli kemik lezyonlarının, taşıdıkları sistemik diseminasyon riski nedeniyle agresif yapıya sahip oldukları düşünülmektedir. Özellikle kraniyofasial ve spinal alanlardaki yumuşak doku komponentleri çevrelerindeki önemli dokulara zarar verebilir. Anatomik yerleşimlerine göre kritik kabul edilen ve geniş yumuşak doku komponentli uzun kemik lezyonlarında kemoterapi önerilmektedir.^[6-8] Kemoterapi genellikle hızlı bir etki gösterir, hastalığın seyrini durdurur ve visceral fonksiyonları korur; ancak, histiositoz oluşumunu her zaman engellemeyebilir.^[7] Onkolojik komponentini saymazsak, anatomik yerleşimlerdeki kemik hasarları mekanik yetersizliğe bağlı patolojik kırıklar yaratabilir. Bu nedenle, cerrahi tedavi ve kemoterapi kombinasyonu, agresif karakterli veya yüksek kırık riski taşıyan geniş yumuşak doku tutulumlu histiositik kemik lezyonlarında etkili bir tedavi olarak görünmektedir.

Kaynaklar

1. Ladisch S. Langerhans cell histiocytosis. Curr Opin Hematol 1998;5:54-8.

2. Floman Y, Bar-On E, Mosheiff R, Mirovsky Y, Robin GC, Ramu N. Eosinophilic granuloma of the spine. *J Pediatr Orthop B* 1997;6:260-5.
3. Broadbent V, Egeler RM, Nesbit ME Jr. Langerhans cell histiocytosis-clinical and epidemiological aspects. *Br J Cancer Suppl* 1994;23:S11-6.
4. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995;127:1-11.
5. Lieberman PH, Jones CR, Steinman RM, Erlandson RA, Smith J, Gee T, et al. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am J Surg Pathol* 1996;20:519-52.
6. Bollini G, Jouve JL, Gentet JC, Jacquemier M, Bouyala JM. Bone lesions in histiocytosis X. *J Pediatr Orthop* 1991;11:469-77.
7. Sessa S, Sommelet D, Lascombes P, Prevot J. Treatment of Langerhans-cell histiocytosis in children. Experience at the Children's Hospital of Nancy. *J Bone Joint Surg [Am]* 1994;76:1513-25.
8. Velez-Yanguas MC, Warriar RP. Langerhans' cell histiocytosis. *Orthop Clin North Am* 1996;27:615-23.
9. Gadner H, Grois N. Langerhans cell histiocytosis. In: Pinkerton CR, Plowman PN, Pieters R, editors. *Paediatric oncology*. 3rd ed. London: Arnold; 2004. p. 469-83.
10. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415 Suppl):4-13.
11. Broadbent V, Gadner H, Komp DM, Ladish S. Histiocytosis syndromes in children: II. Approach to the clinical and laboratory evaluation of children with Langerhans cell histiocytosis. Clinical Writing Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:492-5.
12. Lahey ME. Histiocytosis X-comparison of three treatment regimens. *J Pediatr* 1975;87:179-83.
13. Womer RB, Raney RB Jr, D'Angio GJ. Healing rates of treated and untreated bone lesions in histiocytosis X. *Pediatrics* 1985;76:286-8.
14. Komp DM, Born LP. Langerhans cell histiocytosis. In: Moosa AR, Schimpff SC, Robson MC, editors. *Comprehensive textbook of oncology*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p. 1582-6.
15. Egeler RM, Thompson RC Jr, Voute PA, Nesbit ME Jr. Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr Orthop* 1992;12:811-4.
16. Starling KA. Chemotherapy of histiocytosis-X. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:119-22.