

Ekstranodal Tutulum Gösteren Rosai-Dorfman Hastalığı: Olgu Bildirimi ve Tartışma

Dr. F. Güçlü PINARLI¹, Dr. Levent YILDIZ², Dr. Ayhan DAĞDEMİR¹,
Dr. Mehmet ÇELEBİ³, Dr. Sabri ACAR¹,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları¹, Patoloji² ve Kulak Burun Boğaz Hastalıkları³ Anabilim Dalları, SAMSUN

✓ Rosai-Dorfman Hastalığı (RDH) etiyojisi bilinmeyen, genellikle kendini sınırlayan klinikopatolojik tablo oluşturan nadir bir benign hastalıktır. Olguların çoğunluğunu lenfadenopati ve ekstranodal bölge tutulumu ile başvuran çocuklar ve genç erişkinler oluşturur. Bu yazıda servikal lenfadenopati ile birlikte orbita tutulumu olan 4 yaşında bir kız hasta sunularak hastalık tartışılmıştır. RDH'nin lenfadenopatiye yol açan diğer benign ve malign hastalıkların ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiği vurgulanmış ve tedavi endikasyonları belirtilmiştir.

Anahtar kelimeler: Rosai-Dorfman hastalığı, ekstranodal, orbital, çocukluk çağı

✓ **Rosai-Dorfman Disease with Extranodal Involvement: A Case Report and Discussion**
Rosai-Dorfman Disease (RDD) is a rare, benign, generally self-limiting clinicopathological entity with unknown etiology. Most of the cases are children and young adults with lymphadenopathy and extranodal involvement. Here we present a 4-year-old girl with cervical lymphadenopathy and orbital disease. RDD should be considered in the differential diagnosis of the benign and malignant disorders known to cause lymphadenopathy. The indications of treatment are also discussed.

Key words: Rosai-Dorfman disease, extranodal, orbital, childhood

GİRİŞ

Masif Lenfadenopati ile Sinus Histiositozis ilk kez 1969 yılında tanımlanan benign bir hastalık olup, yayınlayan yazarların adı ile Rosai-Dorfman Hastalığı (RDH) olarak isimlendirilmiştir⁽¹⁾. Etiyojisi bilinmeyen, genellikle kendini sınırlayan klinikopatolojik tablo oluşturan bu nadir benign hastalık malign lenfomalar ile karışabilmektedir⁽²⁾. Olguların çoğunluğunu masif, ağrısız servikal lenfadenopati ile başvuran çocuklar ve genç erişkinler oluşturmakla birlikte, diğer lenf bezi grupları ve ekstranodal bölgeler de sıklıkla tutulur⁽³⁾. Bu yazıda servikal lenfadenopati ile birlikte orbita tutulumu olan bir hasta sunulmuş ve literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

OLGU BİLDİRİMİ

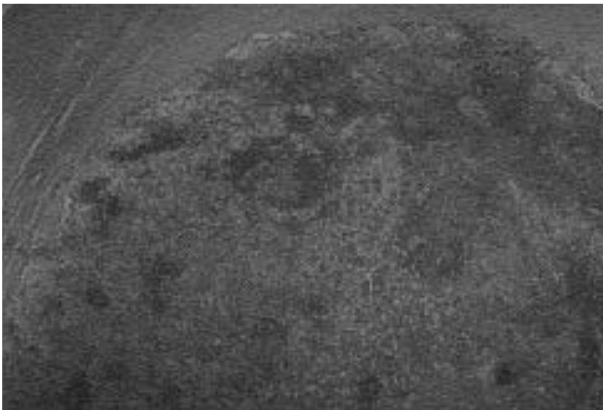
Dört yaşında kız hasta yüzün sağ tarafında şişlik yakınması ile başvurdu. Fizik incelemede

sol yanakta sert kıvamlı 2 x 3 cm büyüklüğünde kitle palpe edilen hastanın fasiyal bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol masseter kası önünde yaklaşık 2x3 cm boyutlarında iyi sınırlı, düzgün kenarlı, homojen, benign karakterli kitle izlendi. Kitle eksizyonu yapılan ve patolojik inceleme sonucunda Juvenil Ksantogranülom tanısı alan hastanın izleminde bilateral ekzoftalmus saptandı. Orbita BT incelemesinde sağ orbita üst kesiminde yumuşak doku lezyonu ve sol orbita üst dış yarısında lateral rektustan yukarıya doğru uzanan, lateral rektusla sınırları net seçilemeyen, komşu retroorbital yağı oblitere eden, yaklaşık 8-9 mm kalınlıkta, 2 cm uzunlukta heterojen hipodens solid alan izlendi. Sol yanaktaki kitlenin 9 ay sonra aynı bölgede nüks etmesi üzerine yapılan BT incelemesinde kitlenin sol submandibüler bezi lateralinden infiltre ettiği, bez lateralinde ve posteriorunda yerleştiği ve yukarıda parotis ve masse-

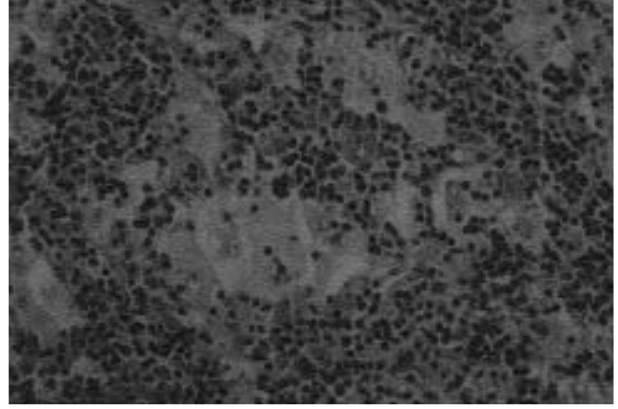
ter kasını tutarak dış kulak yolunun önüne kadar devam ettiği görüldü. Orbital bölgede ise sol lateral ve superior rektus kaslarını tutan, retroorbital mesafe dış ve üst kesimini dolduran, özellikle kranial yönde bulbus okuli önüne de uzanan diffüz hiperdens lezyon görüldü; sol bulbus okuli öne ve aşağı itilmişti. Sağda ise aynı karakterdeki lezyon orbita tavanını doldurmuş ve superior rektus kasını infiltrate etmişti. Kemik sintigrafisinde sol zigomatik bölgeye uyan alanda kanlanma ve osteoblastik aktivite artışı görüldü. Yeniden yapılan biopsinin histopatolojik incelemesi sonucunda Rosai-Dorfman hastalığı tanısı konuldu. Prednizolon tedavisi (2 mg/kg/gün) başlanan hastanın on beş gün sonraki kontrolünde lenfadenopatinin ve ekzoftalminin gerilediği gözlemlendi.

Histopatolojik bulgular

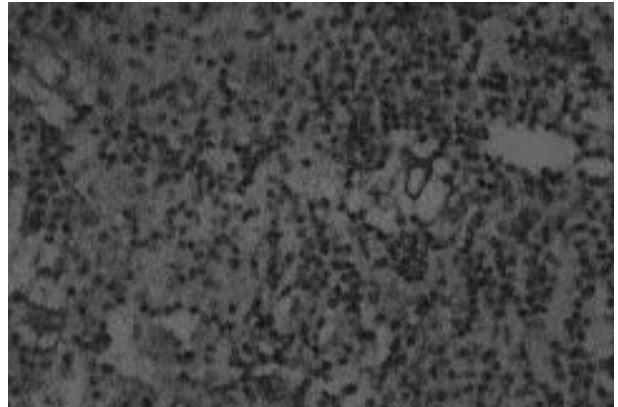
Çıkarılan lenf nodunun histopatolojik incelemesinde normal lenf nodu yapısının yaygın sinuzoidal dilatasyon ve histiositik hücre proliferasyonuna bağlı olarak bozulduğu izlendi (Resim 1). Histiositik hücre toplulukları, gerek marjinal sinüs gerekse de medüller sinüsler içerisinde kohezif olmayan hücre toplulukları oluşturmaktaydı. Bu hücrelerin atipi bulguları göstermediği izlendi. Histiositik hücrelerin bir bölümünün sitoplazması içerisinde fagosite lenfositler dikkati çekti (emperipolesis) (Resim 2). Yapılan immünohistokimyasal çalışmada proliferen histiositlerin S-100 ve CD 68 ile pozitif boyandığı görüldü (Resim 3). Geri



Resim 1. Histiositik hücre proliferasyonuna bağlı genişlemiş lenf nodu sinüsleri (x25, HE).



Resim 2. Prolifere histiositik hücre sitoplazmasında lenfosit emperipolesisi (x400, HE).



Resim 3. Histiositik hücrelerde S-100 protein pozitifliği (x400, DAB kromojen).

kalan lenf nodu alanlarında fokal nekrozun yanı sıra folliküler tipte hiperplazi bulguları mevcuttu. CD1a boyaması yapılamamakla birlikte ışık mikroskopi bulguları ve immunohistokimyasal çalışmalar ile RDH tanısı konuldu.

Olgunun Jüvenil Ksantogranülom tanısı alan kesitleri retrospektif incelendiğinde bol fibröz doku artımı gösteren, zeminde S-100 ve CD 68 ile pozitif boyanan köpüksü histiosit toplulukları gözlemlendi ancak hastalığın daha anlamlı sayılan bulgusu olan emperipolesis bulunmamaktaydı.

TARTIŞMA

Rosai-Dorfman hastalığı genellikle ilk iki dekada, masif ağrısız bilateral servikal lenfadenopati ya da diğer lenf bezi grupları tutulması ile ortaya çıkar⁽¹⁻³⁾. Ekstranodal infiltras-

yon hastaların %25'inde görülür ve çoğunlukla lenfadenopatinin yoğunlaştığı baş-boyun bölgesinde ortaya çıkar. Hepatosplenomegali, testis infiltrasyonu, ateş, solunum sistemi, deri, göz, iskelet, sinir sistemi, kulak-burun-boğaz belirti ve bulguları tanımlanmıştır⁽⁴⁻⁹⁾. Wenig ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ yaşları 3-70 arasında değişen 14 baş boyun bölgesi olgusunda başvuru yakınmaları hastalık yerine göre burun tıkanıklığı, stridor, proptozis, ptozis, görme keskinliğinde azalma, yüzde ağrı ve duyarlılık, kranial sinir felci, mandibular hassasiyet ve kitle lezyonlarından oluşmuştur.

Hastalığın patogenezi tamamen açıklanamamış olmakla birlikte belirlenemeyen bir antijene karşı aberran bir yanıt söz konusudur⁽¹¹⁾. Klas II histiyositik sendromlar arasında sınıflandırılan RDH hücreleri makrofaj/histiositik seriden gelişimi destekleyen immunfenotipik özellikler göstermektedir. RDH ile immunolojik bozuklukların birlikteliği de gösterilmiştir^(4,10). Foucar ve ark.⁽¹²⁾ RDH tanısı almış 220 hastadan oluşan serilerinde klinik ya da laboratuvar bulguları ile immun disfonksiyon saptanan 23 hasta bildirmişlerdir. Bu bozukluklar arasında hematolojik otoantikolar, glomerulonefrit, Wiskott-Aldrich sendromu, eklem hastalığı, alışılmadık infeksiyonlar bulunmaktadır. RDH'da, özellikle immun disfonksiyonu olan birçok olguda Epstein-Barr virus (EBV) serolojisinin pozitif olduğu görülmüş, ancak dokuda EBV nadiren saptanabilmiştir⁽¹³⁾. EBV'nin doğrudan histiyosit infeksiyonu ile RDH'a yol açmadığı kabul edilmekle birlikte, EBV infeksiyonuna aberran yanıtın hastalığa neden olduğu düşünülmektedir⁽¹⁴⁾. RDH patogenezinde Human herpes virus-6 infeksiyonunun da rol oynadığını düşündüren çalışmalar da vardır⁽¹⁵⁾.

Patolojik laboratuvar bulguları lökositoz ve polimorfonükleer hakimiyeti, hafif anemi, artmış sedimentasyon hızı ve poliklonal hipergamaglobulinemiden oluşur⁽⁴⁾. Klinik ve radyolojik bulgular patognomonik olmadığından dolayı ayırıcı tanıda lenfomalar, psödolenfomatöz durumlar ve infeksiyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Görüntüleme yöntemleri belirti

ve bulgulara göre seçilir: Kemik sintigrafisi iskelet ve eklem lezyonlarında, BT ve MR da orbita, gözkapağı, üst solunum ve sindirim sistemi ile retroperitoneal hastalık varlığında seçilecek tetkiklerdir⁽¹¹⁾.

RDH tanısı morfolojik kriterlere dayanılarak konulur. Gros morfolojik özellikler septalarla ayrılan lenf nodları ve büyük lobüle kitlelerden oluşur. Lenf bezinin mikroskopik incelemesinde benign histiositlerin proliferasyonu ile sinuslerin belirgin dilatasyonu ve sinus histiositleri tarafından fagosite edilen lenfositler, plazma hücreleri ve eritrositler görülür⁽¹⁶⁾. Histolojik olarak histiyositler emperipolesis adı verilen karakteristik bulguya sahiptirler: Fagosite edilen lenfositler histiyositlerin sitoplazmik vakuollerinde serbest hareketlerine devam ederler^(1,2,13,17). Emperipolesis sıklıkla lenfosit, plazma hücreleri infiltrasyonu ve fibrosis tarafından maskelendiği için RDH Langerhans hücreli histiositozis (LHH), malign histiyositozis ve juvenil ksantogranulom ile karışabilir⁽¹⁷⁾. İmmunhistokimyasal boyama RDH'nı diğer histiyositik proliferasyonlardan ayırmada yardımcıdır. RDH histiyositleri S-100 ile kuvvetli pozitif boyanırlar. Aynı zaman da makrofaj seri belirleyicileri olan HAM-56, CD14, CD68 ve MAC-387 ile de pozitiflik gösterirler. Küçük bir kısmı da CD30 ve α -1 antitripsine immunoreaktiftir. RDH ayırıcı tanısında düşünülecek diğer hastalıklar reaktif sinus hiperplazisi, Hodgkin lenfoma, metastatik karsinom, malign melanom ve lenfomadır. LHH de, RDH gibi S-100 ile pozitif boyanma gösterir ancak lenfofagositozis yoktur ve elektron mikroskopu ile tenis raketi şeklindeki Birbeck granülleri görülebilir. RDH hücrelerinde LHH'de bulunan CD1a ile pozitif boyanma RDH'da görülmez⁽¹⁸⁾. Foucar ve ark.⁽¹²⁾'nin orijinal serisinde malign transformasyon görülmemekle birlikte, RDH ile Hodgkin lenfoma ve non Hodgkin lenfoma birlikteliği de bildirilmiştir^(14,19).

Hastaların %20 sinde 3-9 ay içinde spontan rezolüsyon ya da iyileşme olmakla birlikte, çoğunluğunda hastalık seneler boyu stabil ve persistan olarak devam eder⁽⁴⁾. Böbrek, alt so-

lunum yolu ve karaciğer tutulumu ile immünolojik bozukluk varlığının kötü prognoz belirtisi olduğu ancak genelde prognoz tutulan lenf bezi ve ektranodal bölge sayısı ile ilişkili bulunduğu belirtilmiştir⁽¹³⁾. Hastaların %7'sinde RDH fatal seyreder; agresif gidiş özellikle immunolojik bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkmaktadır^(20,21). Yaşamsal organları tehdit eden hastalık olmadıkça hastaların tedavisiz izlemi önerilmektedir⁽⁴⁾. Orbita tutulumu basıya bağlı optik nöropati ve persistan üveit ile marjinal korneal ülserlere yol açabilir⁽¹⁵⁾. Tedavide cerrahi eksizyon, steroidler, kemoterapi ve radyoterapi kullanılmıştır⁽¹⁰⁾. Cerrahi eksizyon tanısal amaçlı ya da bası semptomlarını ortadan kaldırmak amacıyla yapmakta, agresif cerrahi önerilmemektedir⁽¹⁷⁾. Steroide (Prednisone 2 mg/kg/gün) yanıt genellikle iyi olmakla birlikte, ilacın kesilmesinden sonra nüks görülebilmektedir. Tekrarlayan olgularda 6-Merkaptopürin (60 mg/m²/gün po) ve Metotreksat (12 mg/m²/hafta) etkili bulunmuştur. Radyoterapi artık önerilmemektedir^(4,22,23).

SONUÇ

Rosai Dorfman hastalığı nedeni bilinmeyen, benign, histiyosit proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Ayırıcı tanıda lenfadenopatiye yol açan diğer benign ve malign hastalıklar düşünülmalıdır. Hastalık kendiliğinden iyileşebilme özelliği gösterdiğinden genellikle izlem yeterli olmaktadır. Yaşamsal organların işlevlerinin etkilendiği durumlarda hastanın klinik özelliklerine göre en uygun tedavi yöntemi (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi tek başına veya kombine olarak) seçilmelidir.

Geliş Tarihi : 18.06.2004

Yayına kabul tarihi : 30.11.2004

Yazışma adresi:

Dr. F. Güçlü PINARLI

Atatürk Bulvarı No. 80

Akyüz Sitesi A2 Blok D. 11

55200 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. Arch Pathol 1969; 87: 63-70.
2. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder. Analysis of 34 cases. Cancer 1972; 30: 1174-1188.
3. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Arch Otolaryngol 1978; 104: 687-693.
4. Lanzkowsky P. Histiocytosis syndromes. In: Manual of Pediatric hematology and Oncology. 3th ed. Academic Press, San Diego, 2000: 571-598.
5. Thawarani H, Sanchez RL, Rosai J, Dorfman RF. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Arch Dermatol 1978; 114: 191-197.
6. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. The ophthalmologic manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Am J Ophthalmol 1979; 87: 354-367.
7. Walker PD, Rosai J, Dorfman RF. The osseous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Am J Clin Pathol 1981; 75: 131-139.
8. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF, Brynes RK. The neurologic manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Neurology 1982; 32: 365-372.
9. Ngo H, Blanche S, Perrin A, Manach Y. ORL localizations of Rosai-Dorfman disease. Apropos of 4 cases. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1987; 104: 551-556.
10. Wenig BM, Abbondanzo SL, Childers EL et al. Extranodal sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) of the head and neck. Hum Pathol 1993; 24: 483-492.
11. McAlister WH, Herman T, Dehner LP. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). Pediatr Radiol 1990; 20: 425-432.
12. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF, Eyman JM. Immunologic abnormalities and their significance in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Am J Clin Pathol 1984; 82: 515-525.
13. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman

- disease): review of the entity *Semin Diagn Pathol* 1990; 7: 19-73.
14. Lu D, Estalilla OC, Manning JT Jr, Medeiros LJ. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy and malignant lymphoma involving the same lymph node: a report of four cases and review of the literature. *Mod Pathol*: 2000; 13: 414-419.
 15. Levine PA, Jaffe PS. Detection of human herpes virus 6 in tissue involved by sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *J Infect Dis* 1992; 166: 291-295.
 16. El Kohen A, Planquart X, Al Hamany Z et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): two case reports. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61: 243-247.
 17. Raveenthiran V, Dhanalakshmi M, Hayavadana Rao PV, Viswanathan P. Rosai-dorfman disease: report of a 3-year-old girl with critical review of treatment options. *Eur J Pediatr Surg*. 2003; 13:350-354.
 18. Cocker RS, Kang J, Kahn LB. Rosai-Dorfman disease. Report of a case presenting as a midline thyroid mass. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127: 197-200.
 19. Maia DM, Dorfman RF. Focal changes of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) associated with nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease *Hum Pathol*. 1995; 26: 1378-1382.
 20. Murray JC, Rossmann SN, Chintagumpala M. Pathological case of the month. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995; 149: 57-58.
 21. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. An analysis of 14 deaths occurring in a patient registry. *Cancer* 1984; 54: 1834-1840.
 22. Horneff G, Jurgens H, Hort W et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): response to methotrexate and mercaptopurine. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 187-192.
 23. Antonius JI, Farid SM, Baez-Giangreco A. Steroid-responsive Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 563-570