

## Langerhans Hücreli Histiositozis (2 Olgu)

Dr. Sabri ACAR, Dr. Cengiz DİLBER, Dr. Fazlı YILMAZER

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

✓ Langerhans hücreli histiositozis yüzyılımızın ilginç hastalıklarından biridir. Etiyolojisinin ve fizyopatolojisinin anlaşılması, daha etkili bir tedavinin yapılması için daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır. Hastalık dokularda, membranında CD1 antijeni pozitif olan langerhans hücrelerinin anormal birikmesi veya çoğalmasıyla karakterizedir. Tek veya birçok organ ve sistemi tutarak bunlara ait klinik bulgular ortaya çıkabilir. Langerhans hücreli histiositozis tanısıyla izlediğimiz iki olgudan birinde, hikayenin uzun olması, belirgin gelişme geriliğinin ve tedaviye cevap vermeyen süpüratif otitis media ile akciğer tutulumunun olmasından dolayı yayınlamayı uygun gördük.

**Anahtar Kelimeler:** Langerhans hücreli histiositozis, Çocukluk çağı.

### Langerhans Cell Histiocytosis

✓ Langerhans cell histiocytosis is one of the interesting diseases of this century. More research is needed to understand the etiology and physiopathology and to develop more effective treatment. The disease is characterized by abnormal accumulation or proliferation of the langerhans cells that demonstrated CD1 antigen positivity on the cell membrane. It can be seen in one or more organ and system and present clinical signs of the disease. We thought it's worth reporting one of the two followed cases because of having long history, developmental retardation, recalcitrant suppurative otitis media and involvement of the lung.

**Key words:** Langerhans cell histiocytosis, Childhood.

Langerhans hücreli histiositozis (LHH), daha önceleri histiositozis-X olarak bilinir iken günümüzde histopatolojik olarak da klas I histiositozis grubuna giren bir hastalıktır<sup>(1)</sup>. Etiyolojisi ve fizyopatolojisi kesin olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle de tedavide pediatriyenler için önemli zorluklar vardır. Histiositozis-X olarak bilinen Hand-Schuller-Christian, Letterer-Siwe, Eozinofilik granülom 1986'dan sonra yaygın olarak LHH olarak adlandırılmaya başlanmıştır<sup>(2)</sup>. LHH birçok organ ve dokuyu tutabilir. Semptomları zaman zaman alevlenmeler gösterebilir. LHH olan iki olgumuzdan birinde hikayenin uzun olması, belirgin gelişme geriliğinin ve tedaviye cevap vermeyen süpüratif otitis media ile akciğer tutulumunun olmasından dolayı yayınlamayı uygun gördük.

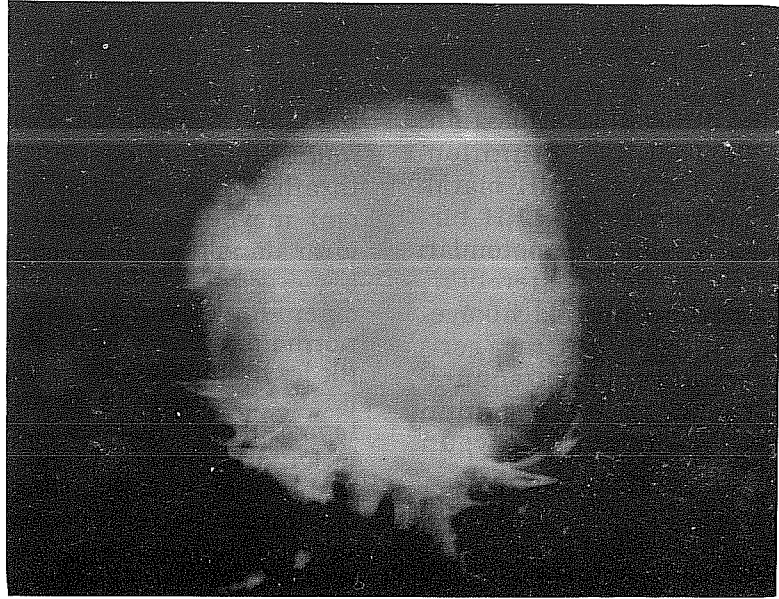
### OLGU I (Prot.No. 252742)

Dört yıldan beri devam eden sürekli

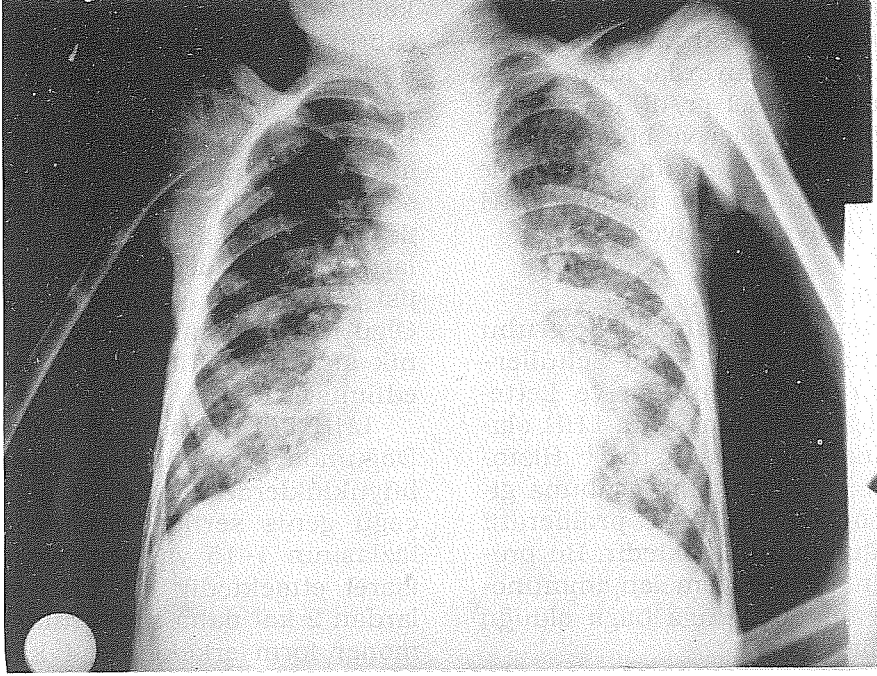
kulak akıntısı, saçlı deri ve vücutta yaraların çıkması, iki yıldan beri süren çok su içip çok idrara çıkma, gözlerinde öne doğru büyüme ve ateş şikayetleri ile kliniğimize müracaat eden 6 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde; ağırlık 13 kg (3 persentilin altında), boy 90 cm (3 persentilin altında) idi. Belirgin gelişme geriliği olan hastada bütün vücutta yaygın seboreik dermatit, iki taraflı egzozalmi (Resim 1), iki taraflı kulak akıntısı ve hepatomegali (5 cm) mevcuttu. Laboratuvar bulgularında; idrar dansitesi 1000, hemoglobün 7.8 gr/dl, beyaz küre 10200/mm<sup>3</sup> idi. Böbrek, akciğer fonksiyon testleri ve elektrolitleri normaldi. Direk kafa grafisinde yaygın litik lezyonlar (Resim 2) ve akciğer grafisinde iki taraflı tutulum vardır (Resim 3). Hastaya; hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları sonucu tesbit edilen ekzozalmi, diabet insipit, kemik lezyonları ve seboreik dermatitin varlığından dolayı LHH tanısı kondu. Vinblastin ve prednizolon tedavisine başlandı.



**Resim-1** : Olgu I'de cilt tutulumu ve egzoftalmi



**Resim-2** : Olgu I'de kafa kemiklerinde yaygın litik lezyonlar



**Resim-3** : Olgu I'de bilateral akciğer tutulumu



**Resim-4** : Olgu II'de kafa kemiklerinde litik lezyon

**OLGU II (Prot. No: 324833)**

Beş yaşındaki erkek hasta, 7-8 aydır çok su içme ve çok idrara çıkmanın yanı sıra sağ gözündeki şişlik ve zayıflama şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede; ağırlık 14 kg (3-10 persentil), boy 120 cm (50-75 persentil) idi. İki taraflı egzozalmusu mevcuttu. Laboratuvarda; idrar dansitesi 1001, hemoglobin 8.1 gr/dl, beyaz küre 10400/mm<sup>3</sup> idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Kafa grafisinde litik lezyonları (Resim 4) olan hastaya LHH tanısı konuldu ve aynı tedaviye başlandı.

**TARTIŞMA**

Daha önceleri histiyositozis-X grubu hastalıklar olarak bilinen Hand-Schüller-Christian, Eosinofilik granulom ve Letterer-Siwe hastalığı 1986'dan sonra LHH olarak adlandırılmaya başlanmıştır<sup>(2)</sup>. Histopatolojik olarak klas I hastalık grubuna girer. LHH'in neoplazm değil de proliferatif bir lezyon olduğu düşünülmektedir. Bu proliferatif defektin de muhtemelen immüno-regülasyondaki bir bozukluğa bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>(3)</sup>.

LHH'in etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın fizyopatolojisini açıklamak için birçok fizyopatolojik teoriler ileri sürülmüştür. Bunlar immunolojik bozukluklar<sup>(4)</sup>, infeksiyöz et-

kenler (özellikle viral)<sup>(5)</sup>, normal veya neoplastik T lenfositlerden aşırı lenfokin salınımı<sup>(6)</sup> gibi teorilerdir.

LHH'da birçok organ ve doku etkilenebilir. Semptomatoloji zaman zaman değişiklik gösterir. Bir veya birçok yeri tutabilir<sup>(7)</sup>. Hafif rahatsızlık ve irritabilite-den spesifik litik kemik lezyonlarına kadar değişen klinik formlarda olabilir. Bu litik lezyonlar tesadüfen diğer semptomlar araştırılırken ortaya çıkabilir<sup>(3)</sup>. Diğer semptomlar kronik otit, diabetes insipidus ile ateş, kilo kaybı gibi sistemik semptomları içerir. Bu değişik klinik semptomatolojisi LHH'in teşhisinde zorluklar çıkarabilir. Olgu I'deki hastamız da uzun bir süre kronik süperatif otitis media tanısı ile takip edilmiştir.

LHH bütün yaş gruplarında görülebilir. Doğumda görülebileceği gibi 60 yaşından büyüklüklerde de görülebilir. Buna rağmen çoğu geniş seriler, vakaların %50'sinden fazlasının 1-15 yaşları arasında olduğuna işaret etmektedir<sup>(7,8)</sup>. LHH erkeklerde kızlardan 2 kat daha sık görülür<sup>(9)</sup>. Fakat pulmoner form erkeklerde 4 kat daha sıktır. Kuzey Avrupalı ve İspanyollar'da sıktır, siyahlarda nadirdir<sup>(7)</sup>.

Birçok organ ve sistemi tutabilir (Tablo 1)<sup>(10)</sup>. Klasik olarak yassı ve spinal kemikler uzun kemiklerden daha sık tutulur. En

**Tablo-I : Langerhans Hücreli Histiositoziste Tutulan Doku ve Organlar**

Yer	Tutulmuş Oranı(%)
Kemik	80
Deri	60
Karaciğer, dalak, lenf nodu	33
Kemik iliği	30
Akciğer	25
Orbita	25
Diş eti	20
Kulak	20
Merkezi sinir sistemi	1
Diabetes insipidus	15
Hidrocefali, sinir paralizisi	<5
Gastrointestinal sistem	<5

sık ise kafa kemikleri tutulur. Kemik lezyonları soliter veya multiple olabilir. Soliter lezyonlar en sık kafa, daha sonra femur, skapula, kosta, mandibula ve vertebralarda bulunur. Multiple, kemik lezyonları iliumda daha sık görülür. Radyolojik olarak kemik lezyonları zımbayla delinmiş gibi veya keskin sınırlı olarak görülür<sup>(1)</sup>.

Sunulan iki olguda da özellikle ilk olguda dissemine histiositozis tablosu vardı ve kalvaryumda yaygın litik lezyonlar vardı. Bu hastalarda kemik ağrısı en önemli şikayettir. Hafif derecede lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artma olabilir. Serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat değerleri genellikle normaldir. Hastamızdaki bu bulgular da literatüre uyumluluk gösteriyordu<sup>(12)</sup>.

Santral sinir sisteminin tutulumuna bağlı olarak diabetes insipidus (DI) (%22-50), büyüme geriliği, hipogonadizm ve gecikmiş puberte gibi endokrin anomaliler görülür. DI birden fazla kemik lezyonu olan hastalarda yaygın bir bulgudur. Kısa boy; adolesandan önce DI başlayan LHH'te görülen bir bulgudur. Bu hastalarda büyüme hormonu eksikliği gösterilmiştir<sup>(11)</sup>. Olgu I'de adolesandan önce DI başlamıştı ve boyu 3 persentilin altında idi.

LHH'da izole akciğer tutulumu genç ve orta yaş adultlarda görülür. Çocuklardaki pulmoner tutulum daha çok multi organ tutulumunda veya dissemine hastalıkta görülür<sup>(11)</sup>. Dissemine hastalıkta akciğer tutulumu %25 oranında görülür<sup>(10)</sup>. Radyolojik olarak mikronodüler ve retiküler opoziteler geniş nodüler görüntülere neden olur. Bunlara bal peteği görüntüsü denir. Bunlar patlayarak pnömotoraksa neden olabilir<sup>(11)</sup>. Sunduğumuz Olgu I'de akciğer tutulumu ve bunun tipik radyolojik görüntüsü vardı (Resim 3). Bu hastalıklarda dispne, siyanoz olabilir. Akciğer tutulumunda prognoz kötüdür.

Cilt tutulumu LHH'nın dissemine formunda daha fazla olmak üzere %70<sup>(7)</sup> ile %100<sup>(13)</sup> oranında görülür. Lezyonlar sırt, skalp, kulak arkası, aksiller ve inguinal bölge ile perineden pullanmalı, eritematöz seboreik lezyonlara benzeyen erupsiyonlar

şeklinde başlar. Fakat vücudun her yerinde görülebilir. LHH'nın tipik lezyonları kırmızımsı-mavi ve purpurik papüllerdir. İnfantlarda daha çok vezikülopüstüler ve hemorajik kabuklaşmalar görülür. Olgu I'de de yaygın cilt tutulumu vardı ve tedaviye oldukça dirençliydi.

Literatürde kulak tutulumunun %20 oranında görüldüğü belirtilmektedir<sup>(10)</sup>. Tutulum tedaviye cevap vermeyen süpüratif otitis media şeklindedir. Olgu I uzun bir süredir tedaviye cevap vermeyen süpüratif otit tanısıyla takip edilmekteydi.

Retrooküler tutulumla bağlı egzozalmi, kemik iliği tutulumuna bağlı anemi, gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı ishal, sarılık gibi semptom ve bulgular görülebilir.

Gross olarak LHH'nın lezyonları granülo-matöz ve sarı-kahverengi olup, en iyi citte görülür. Lezyon genellikle proliferatif, lokal destruktif olup patolojik Langerhans hücreleri (PLH) birikmiştir. PLH derin çentikli nukleusa ve düşük nukleus/stoplazma oranına sahiptir. LHH lezyonunda ya tek histiositler ya da histiosit-eosinofiller karışık şekilde bulunur. En iyi kemik lezyonunda görülür. Ayrıca multinükleer dev hücreler de bazen bulunabilir. PLH normal Langerhans hücrelerinin fenotipik özelliklerini gösteren, S-100 proteini, CD1 antijeni pozitif ve elektron mikroskopta birbek granülleri içeren hücrelerdir. LHH'da temel patolojik bulgu, lezyon hücrelerinde elektron mikroskopisi ile tespit edilen birbek granüllerinin gösterilmesidir<sup>(3)</sup>. Hastalarımızın diğer klinik ve laboratuvar özellikleri tanı koydurucu olduğu için immunohistokimyasal ve patolojik tetkikleri yapılmamıştır. Ancak imkanlar dahilinde bu tetkiklerin yapılmasında fayda vardır. Uluslararası histiosit sosyetesindeki patolojiler LHH'da diagnostik kriterleri aşağıdaki gibi formüle etmiştir<sup>(3)</sup>.

**I. Muhtemel tanı:** Geleneksel yöntemlerle elde edilen bulgular literatürdeki kriterlere uyuyorsa,

**II. Orta derecede tanı:** I'e ilave olarak hücrelerde S-100 proteini,  $\alpha$  mannosidaz, ATP'aze pozitif ise,

**III. Kesin tanı:** Lezyon hücreleri bir-bek granülleri içeriyorsa ve CD1 pozitif ise kesin tanı konur.

LHH'nin tedavisi cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve immunoterapiden oluşur. Hastaların %50'si bu tedavilerden fayda görür. Kötü prognozlu vakalarda kemik iliği transplantasyonu deneme aşamasındadır. Cerrahi küretaj unifokal kemik lezyonlarında tercih edilir. Radyoterapi ise kritik organ fonksiyon bozukluklarında (görme, işitme, spinal kort basısı) uygulanır. 450-1000 cGy çocuklarda etkili dozlardır. Kemoterapide en sık vinblastin, etoposid, prednisolon tedavisi başlangıç tedavisi olarak kullanılırken, 6- merkaptopurin ve metotroksat ile idame tedavisi de yapılabilir<sup>(3)</sup>.

Siklosporin ve interferonun LHH'da etkili olduğuna dair yayınlar da vardır<sup>(3)</sup>. Ancak her hastanın klinik seyrine göre tedavi protokolü belirlenmelidir. Etkili tedavi için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

İki yaşın altında, dissemine hastalığı olanlarda ve organ disfonksiyonu olanlarda hastalığın prognozu kötüdür<sup>(8,14)</sup>. Hastalığın lokalize veya yaygın oluşuna ve uygulanan tedaviye göre prognoz değişmekle birlikte bu hastaların yaşam süreleri diğer çocukluk çağı malign tümörlerine göre daha fazladır. Her hastalıkta olduğu gibi erken tanı ve tedavi, prognozu belirler. Son yıllardaki teknolojik ilerlemeler sayesinde bu hastalara yapılacak immunohistokimyasal ve elektronmikroskopik çalışmalarla hastalığın etiyolojisi ve fizyopatolojisi belirlenebildiği zaman, hastalığın tedavi şansının da artacağı kanısındayız.

**Geliş Tarihi:** 08.03.1993

**Yayına Kabul Tarihi:** 21.03.1994

#### KAYNAKLAR

1. Chu T, D'Angio GJ, Favara P, et al. (Writing group of the histiocyte society): Histiositosis syndromes in children. *Lancet* 1989; 10:208-209.
2. D'Angio GJ, Farava BE, Ladisch S. Workshop on childhood histiocytosis: Concepts and Controversies. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14:101-117.
3. Ladisch S- Jaffe ES. The histiocytoses. In Pizzo PA, Poplack GD (sec ed): *Pediatric Oncology* LB Lippincott Company Philadelphia 1990; pp 617-31.
4. Liken SL. Immunobiology of histiocytosis-X: *Hematol/Oncol Clin N Amer* 1987; 1:49-61.
5. Murphy GF, Messodi D, Fonferko E, et al. Phenotypic cells in the skin. *Am J Pathol* 1986; 1230:401-406.
6. Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, et al: Malignant lymphoma and erythrophagocytosis stimulating malignant histiocytosis. *Am J Med* 1983; 1741-1749.
7. Lucaya J. Histiocytosis X. *Am J Dis Child*. 1971; 12:289-295.
8. Raney RB JR, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X): Experience at the children's Hospital of Philadelphia 1974-1984. *Med Pediatr Oncol*. 1989; 17:20-28.
9. Nezelof C, Frileux-Herbert F, Cronier-Sachot J. Disseminated histiocytosis X Analysis of prognostic factors based on a retrospective study of 50 cases. *Cancer* 1979; 44:1824-34.
10. Callihan TR: The surgical pathology of the differentiated histiocytoses. In Jaffe ES [ed]: *Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related Organs* Philadelphia, WB Saunders 1985; pp: 357-380.
11. Karadeniz C.: Langerhans cell histiocytosis. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2: 1992; 96-105.
12. Berry DH, Becton DL, Natural History of Histiocytosis-X. *Hem Oncol Clin North Am* 1987; 1(11):23-34.
13. Newton WA, Hamoudi AB. Histiocytosis of histologic classification with clinical correlation in perspectives in pediatric pathology. *Year Book Medical, Chicaco Publishers, Inc*, 1973; pp: 251-283.
14. Karadeniz C, Büyükpamukcu M, Sarılioğlu F, et al. Langerhans cell histiositosis: A report of 99 cases. *Türk J Cancer* 1992; 22(1):25-38.