



Langerhans Hücreli Histiositoz: Tek Merkez Deneyimi

Langerhans Cell Histiocytosis: A Single Center Experience

Burçak KURUCU¹ , Şule YEŞİL¹ , Ceyhun BOZKURT² , Nazmiye YÜKSEK³ , Ali FETTAH¹ ,
Gürses ŞAHİN¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²İstanbul Altınbaş Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Burçak Kurucu 0000-0003-3474-5070, Şule Yeşil 0000-0002-2328-8612, Ceyhun Bozkurt 0000-0001-6771-9894, Nazmiye Yüksek 0000-0003-2672-6662, Ali Fettah 0000-0003-4109-2143, Gürses Şahin 0000-0003-0959-1655

Bu makaleye yapılacak atıf: Kurucu B ve ark. Langerhans hücreli histiositoz: Tek merkez deneyimi. Med J West Black Sea. 2022;6(3):311-316.

Sorumlu Yazar

Burçak Kurucu

E-posta

drburcakbilgin@gmail.com

Geliş Tarihi

29.03.2022

Revizyon Tarihi

26.08.2022

Kabul Tarihi

27.09.2022

ÖZ

Amaç: Langerhans hücreli histiositoz (LHH), tüm organ ve sistemleri etkileyebilen ve çok çeşitli klinik bulgulara neden olabilen nadir bir hastalıktır. Tedavi ve prognoz organ tutulumu bölgesine ve riskine göre değişkenlik gösterir. Bu çalışmada, kliniğimizde LHH tanısıyla takip edilen hastaları değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Ocak 2000 ile Aralık 2019 arasında LHH tanısı alan 24 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastalar tanı anındaki yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, organ tutulumu, tedaviler, takip süresi ve tedavi yanıtları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı $4,7 \pm 4,6$ (0,6-16,6) yıl ve ortalama takip süresi $91,6 \pm 67,8$ (12,1-240) ay idi. Tanı anındaki en sık görülen bulgu cilt lezyonları iken, en sık görülen organ tutulumları kemik ve ciltti. Bunu sırasıyla hipofiz, karaciğer, lenf nodu, akciğer, dalak, periodontal bölge, tiroid, orbital bölge, mastoid, pankreas ve kemik iliği izledi. Hastalara risk gruplarına göre LHH-III çalışma protokolüne uygun olarak tedavi uygulandı. Progresyon gösteren altı hastanın beşine kladrinin tedavisi, bir hastaya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulandı ve hepsinde tam yanıt elde edildi.

Sonuç: LHH'de tutulan organ ve sistemlere, hastalığın yaygınlığına göre kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi seçenekleri farklı kombinasyonlarda uygulanmaktadır. Yanıtsızlık veya progresyon durumlarında bizim serimizde olduğu gibi kladrinin ve HKHN tedavileri başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Langerhans hücreli histiositoz, Kladrinin, Hematopoetik kök hücre nakli

ABSTRACT

Aim: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease that can affect all organs and systems and cause a wide variety of clinical findings. Treatment and prognosis vary according to site and risk of organ involvement. In this study, we aimed to evaluate the patients who were followed up with diagnosis of LCH in our clinic.

Material and Methods: In the study, data of 24 patients diagnosed with LCH between January 2000 and December 2019 were retrospectively analyzed. The patients were evaluated in terms of age at diagnosis, gender, initial symptoms, organ involvements, treatments, follow-up period, and outcome.

Results: The mean age at diagnosis was 4.7 ± 4.6 (0.6-16.6) years, and the mean follow-up time was 91.6 ± 67.8 (12.1-240) months. While the most common symptom at the time of diagnosis was skin lesions, the most common organ involvements were bone and skin. This was followed by the pituitary, liver, lymph node, lung, spleen, periodontal region, thyroid, orbital region, mastoid, pancreas, and bone marrow, respectively. Patients were treated in accordance with the LCH-III study protocol according to



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

risk groups. Cladribine treatment was applied to five of the six patients who progressed, and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was applied to one patient, and complete response was obtained in all of them.

Conclusion: Depending on the organs and systems involved in LCH and the extent of the disease; chemotherapy, radiotherapy and surgical treatment options are applied in different combinations. In cases of unresponsiveness or progression, cladribine and HSCT treatments are successfully applied, as in our series.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, Cladribine, Hematopoietic stem cell transplantation

GİRİŞ

Langerhans hücreli histiositoz (LHH), monosit-makrofaj sisteminden köken alan CD1a+/CD207+ dendritik hücrelerin anormal oligoklonal proliferasyonunun ve çeşitli doku ve organlarda aşırı birikiminin neden olduğu nadir bir hastalıktır (1,2). Çocuklarda yetişkinlerden daha yaygın olan LHH, 15 yaşından küçük 200.000 çocuktan <1'ini etkiler (3,4). En sık kemikler tutulmakla birlikte, cilt, lenf nodları, karaciğer, dalak, akciğer, merkezi sinir sistemi (MSS), hipofiz, tiroid diğer tutulum bölgeleridir. Klinik olarak tek organdan (tek sistem) çoklu organ (çoklu sistem) tutulumuna kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir (5). Multisistemik LHH, organ tutulumu ile ilişkili, ateş, sitopeni, deri ve kemik lezyonları, lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile kendini gösterir. Risk organlar olan dalak, karaciğer veya hematopoetik sistem tutulumlu hastalık LHH'nin seyrini, tedavisini ve prognozunu etkiler. Tedavide; cerrahi, birinci basamak kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi kullanılabilir gibi; dirençli ilerleyici hastalık ve nükseden hastalarda ikinci basamak tedaviler ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) gibi seçenekler de kullanılabilir. Tedavi seçenekleri, hastalığın yaygınlığına ve başlangıç derecesine göre değişir. Hastalarda, hastalık kendi kendini sınırlayabileceği gibi hızla ilerleyerek ölüme yol açabilir (6).

Bu çalışmada, akciğer tutulumu gibi nadir görülen prezanstasyonlardan sık görülen cilt bulgularına kadar pediatrik onkoloji ve genel pediatri pratiğinde karşılaşılabilen LHH hastalığındaki klinik deneyimimizi anlatmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2000 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde LHH tanısı alan, düzenli takiplerine gelen ve dosya bilgilerine ulaşılabilen 28 hastadan 24'ünün verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak yapıldı. Hastanenin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu çalışmayı onayladı (Tarih:18.02.2021, Sayı:2020-KAEK-141/107, No: E-21/02-104). Tüm katılımcılardan ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı. Hastalar tanı yaşı, cinsiyet, tanı bulguları, organ tutulumu, aldığı tedaviler, takip süresi ve tedavi sonuçları açısından değerlendirildi.

Tek organ tutulumu olan hastalar tek sistem (SS) hastalığı, çoklu organ tutulumu olan hastalar çoklu sistem (MS) hastalığı olarak tanımlandı. Dalak, karaciğer veya hematopoetik sistem tutulumu riskli organ tutulumu olarak değerlendirildi. Hastalarda riskli organ tutulumu (RO+/RO-) olup olmadığı belirlendi. Hastalara Histiyosit Derneği LHH-III çalışma protokolüne göre tedavileri verildi. Tedavi; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya tekrarlayan/dirençli hastalıkta ikinci kuşak kemoterapi ajanlarını ve HKHN'yi içeriyordu.

Genel sağkalımda (OS), tanıdan son muayeneye kadar geçen süre değerlendirilirken; progresyonsuz sağkalımda (PFS), tanıdan progresyona kadar geçen süre değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 paket programında yapıldı. Niteliksel veriler için Ki-Kare testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Takip süresi boyunca hastaların sağ kalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için parametrik değişkenler ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum), non-parametrik değişkenler ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 24 LHH hastasının 13'ü (%54,2) erkek ve 11'i (%45,8) kızdı. Ortalama tanı yaşı $4,7 \pm 4,6$ (0,6-16,6) yıl, ortalama takip süresi $91,6 \pm 67,8$ (12,1-240) aydı. Tanı anında en sık görülen bulgu cilt lezyonları (11/24; %45,8) iken, bunu şişlik (7/24; %29,2), poliüri/polidipsi (5/24; %20,8), kulak akıntısı/otit (4/24; %16,7), ağrı (3/24; %12,5) ve solunum sıkıntısı (2/24; %8,3) izledi. Cilt lezyonları olarak sıklıkla döküntü veya erüpsiyon görüldü. Histopatolojik tanı yerleri on (%42) cilt, altı (%25) kemik, dört (%17) lenf nodu, iki (%8) akciğer dokusu, bir (%4) tiroid ve bir (%4) yumuşak doku idi. Ancak radyolojik görüntüleme (röntgen, kemik survey, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi veya manyetik rezonans görüntüleme) ve kemik iliği aspirasyonu ile birlikte değerlendirildiğinde en sık görülen organ tutulumları kemik ve ciltti. Bunu sırasıyla hipofiz, karaciğer, lenf nodu, akciğer, dalak, periodontal bölge, tiroid, orbital bölge, mastoid, pankreas ve

kemik iliği izledi. Beş (%20,8) hastada diyabetes insipidus (Dİ) saptandı. Sekiz (%33,3) hastada tek sistem (SS) tutulumu, 8 (%33,3) hastada riskli organ tutulumsuz (MS/RO-) ve 8 (%33,3) hastada riskli organ tutulumlu (MS/RO+) multisistem hastalık saptandı. Hastaların demografik özellikleri,

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, başvuru semptomları, organ tutulum bölgeleri ve uygulanan tedaviler.

Demografik ve Klinik Bulgular	n(%)
Cinsiyet	
Erkek	13 (54,2)
Kız	11(45,8)
Başvuru Semptomları	
Cilt lezyonları	11(45,8)
Şişlik	7(29,2)
Poliüri/polidipsi	5(20,8)
Kulak akıntısı/otit	4(16,7)
Ağrı	3(12,5)
Solunum sıkıntısı	2(8,3)
Organ Tutulum Bölgeleri	
Kemik	12(50,0)
Cilt	10(41,6)
Hipofiz	5(20,8)
Karaciğer	4(16,6)
Lenf nodu	4(16,6)
Akciğer	2(8,3)
Dalak	2(8,3)
Periodontal bölge	1(4,1)
Tiroid	1(4,1)
Orbital bölge	1(4,1)
Mastoid	1(4,1)
Pankreas	1(4,1)
Kemik iliği	1(4,1)
Uygulanan Tedaviler	
Tedavisiz izlem	3 (12,5)
Kemoterapi	19 (79,1)
Radyoterapi	1 (4,1)
Kemoterapi+Radyoterapi	1 (4,1)

başvuru semptomları ve organ tutulum bölgeleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kemik tutulumu ve akciğer tutulumu olan LHH hastalarının radyolojik görüntüleri Şekil 1'de sunulmuştur.

Hastalar organ tutulumu ve risk gruplarına göre LHH-III çalışma protokolü ile tedavi edildi. Sadece kemik tutulumu olan ve kemik lezyonunun total eksizyonu ile kür olan üç (%12,5) hasta tedavisiz izlenirken, ondokuz (%79,1) hasta kemoterapi, bir (%4,1) hasta radyoterapi, bir (%4,1) hasta da kemoterapi+radyoterapi aldı (Tablo 1). Akciğer tutulumu olan iki hastaya akciğer kama rezeksiyonunun yanı sıra kemoterapi verildi. Diyabetes insipidusu olan beş hasta desmopressin tedavisi aldı. Tedavinin birinci aşamasında prednizon, vinblastin ± metotreksat/merkaptopürin kombinasyonu ve rekürren/progresif LHH'de ikinci kuşak kemoterapi ajanı kladribin (2-klorodeoksiadenozin (2-CdA)) ve HKHN kullanıldı. Relaps-refrakter seyreden altı hastanın beşine kladribin tedavisi, intravenöz olarak 5 mg/m²/gün, ardışık 5 gün boyunca, 3-4 hafta arayla dört kür verildi. Kemik iliği tutulumlu (MS/RO+) bir hastaya ise HKHN uygulandı.

Tek sistem tutulumlu iki hastada, MS/RO negatif iki hastada ve MS/RO pozitif iki hastada olmak üzere altı hastada (%25) rekürrens/progresyon izlendi. Sistem ve risk organ tutulumu ile progresyon gösterme açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=1,000) (Tablo 2). Ayrıca rekürrens/progresyon gösteren ve göstermeyen hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet ve tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p:0,813; p:0,161) (Tablo 3). Rekürrens/progresyon bölgesi, üç hastada kemik, iki hastada cilt ve bir hastada kemik iliği idi. Kemik iliği tutulumu olan bir hastaya HKHN yapıldı. Bu hastaların beşine kladribin tedavisi uygulandı ve hepsinde tam yanıt alındı.

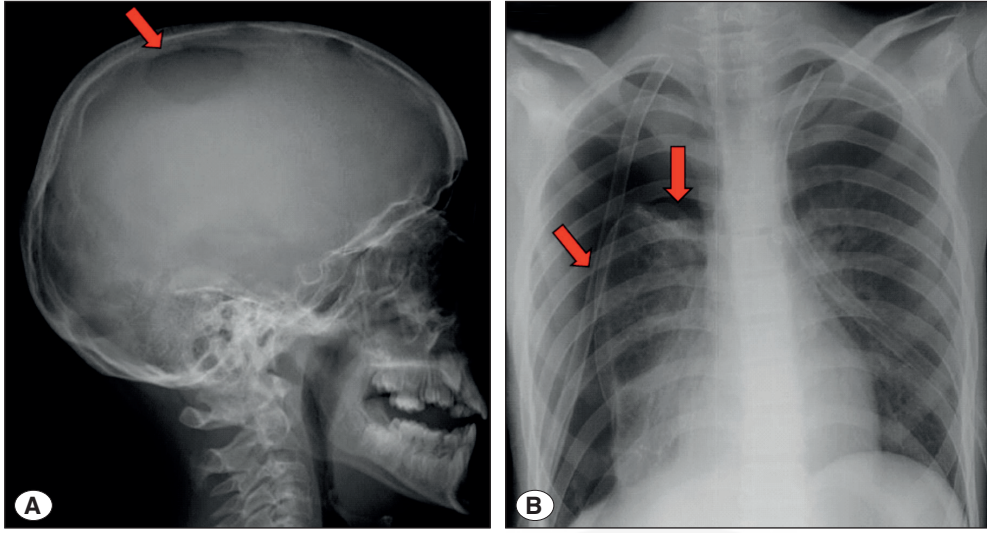
Tablo 2: Hastaların, sistem ve risk organ tutulumu ile progresyon gösterme açısından karşılaştırılması.

Sistem tutulumu, n(%)	Rekürrens/progresyon	
	Var (n=6)	Yok (n=18)
Tek sistem	2 (33,3)	6 (33,3)
MS/RO*	2 (33,3)	6 (33,3)
MS/RO+**	2 (33,3)	6 (33,3)

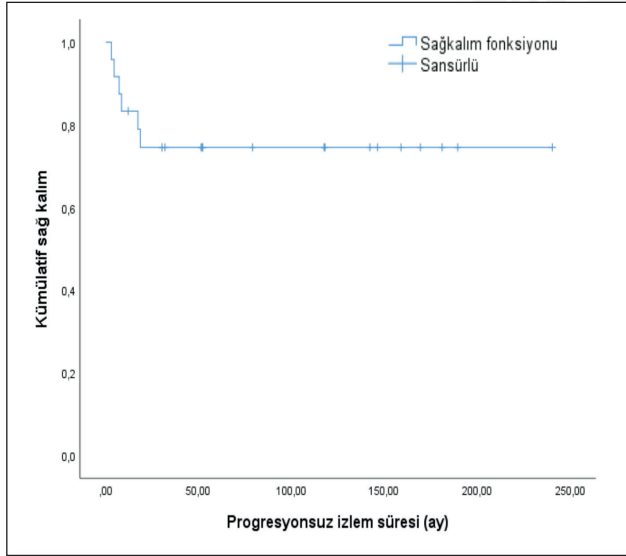
*Riskli organ tutulumsuz multisistem, **Riskli organ tutulumlu multisistem

Tablo 3: Rekürrens/progresyon gösteren ve göstermeyen hastaların cinsiyet ve tanı yaşı açısından karşılaştırılması.

Cinsiyet ve yaşa göre regresyon/progresyon	Rekürrens/progresyon gösteren hastalar (n=6)	Rekürrens/progresyon göstermeyen hastalar (n=18)	p
Cinsiyet, n(%)			
Kız	3 (50)	8 (44,5)	0,813
Erkek	3 (50)	10 (55,5)	
Tanı yaşı (ay), medyan (alt-üst sınır)	15 (6-187)	37 (6-198)	0,161



Şekil 1: A) Parietal kemikte litik lezyonu olan LHH hastasının yan kafa grafisi. **B)** Spontan pnömotoraks ile başvuran, bilateral göğüs tüpü takılan, akciğer tutulumlu LHH hastasının ön-arka akciğer grafisi.



Şekil 2: Hastaların progresyonsuz izlem süresi.

Hastalarda kladribine bağlı toksisite gelişmedi. Hastaların ortalama progresyonsuz izlem süresi 79,7±71,7 (3-240,5) ay idi. Takip süresi boyunca ölen hasta olmadı (PFS: %75, OS: %100) (Şekil 2).

TARTIŞMA

Langerhans hücreli histiositoz, tüm organ ve sistemleri etkileyebilen ve çok çeşitli klinik bulgulara neden olabilen nadir bir hastalıktır (3). Hastalarda, etkilenen organ sayısı veya karaciğer, dalak ve hematopoetik sistem olarak tanımlanan risk organlarının tutulumuna göre prognoz değişkenlik gösterir (7). Hastaların %80'inde en sık tutulum kemikte görülür ve buna bağlı ağrı ve şişlik semptomlarına rastlanır (8). Bunu sırasıyla cilt (%30-60), hipofiz bezi (%15-30), karaciğer (%16), kemik iliği (%15), dalak (%14) ve lenf düğümü-

leri (%13) izlemektedir (5, 9-16). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en fazla etkilenen organlar kemik, cilt ve hipofizdi. Bu tutumlara bağlı hastaların tanı anındaki en sık semptomları, cilt lezyonları, şişlik ve poliüri/polidipsi idi. Langerhans hücreli histiositozlu hastalarda tiroid, pankreas ve böbrek tutulumu gibi nadir tutulumların bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17,18). Bizim çalışmamızda da nadir etkilenen organlar olan tiroid ve pankreas tutulumu birer hastada saptandı.

İzole akciğer tutulumu, LHH'li çocukların %1'inden azını etkilemekle beraber, tutulum genellikle multisistem hastalığının bir parçası olarak ortaya çıkar (19,20). Odame ve ark. nın yaptıkları çalışmada, 178 LHH hastasının verileri incelenmiş ve multisistem tutulumlu 40 hastanın 13'ünün pulmoner LHH olduğu ayrıca hastaların bazılarının respiratuvar semptom göstermediği için tanıda zorlanıldığı bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda ise, akciğer tutulumu olan MS/RO pozitif 2 hasta spontan pnömotoraks bulgularıyla başvurdu ve hızlıca tanı aldı.

Çocuklarda kulak ve temporal kemik tutulumlu LHH kulak akıntısı semptomu ile ortaya çıkabilir. Literatürde bu tutulumun %14-61 arasında olduğu bildirilmiştir (21,22). Çalışmamızda, kulak akıntısı; cilt lezyonları, şişlik, poliüri/polidipsiden sonra dördüncü sıklıkta görülen semptomdu. Diyabetes insipidusa neden olan hipofiz tutulumu (%15-30), MSS tutulumlu LHH'nin en yaygın şeklidir. Hastalarda sıklıkla izole Dİ veya diğer organ tutulumlarıyla birlikte olabilir (23,24). Çalışmamızda ikisi izole, ikisi cilt, biri tiroid tutulumlu 5 Dİ'li hastamız vardı.

Risk organlardan olan karaciğer veya dalağın tutulumu, LHH'li çocuklarda hepatosplenomegali ile sonuçlanabilir (2). Bizim çalışmamızda da MS/RO pozitif olan sekiz hastanın; dördünde karaciğer, ikisinde dalak, birinde karaciğer ve dalak, birinde karaciğer ve kemik iliği tutulumu vardı.

Langerhans hücreli histiositozda önemli bir prognostik faktör olan kemik iliği tutulumu, hematopoetik sistemde sitopenilere neden olabilir (14,25). Çalışmamızda MS/RO pozitif olan 1 hastanın takibinin onikinci ayında hastalığı progrese olup kemik iliği tutulumu oldu ve sitopenisi gelişti.

Tedavi, hastalığın tutulum bölgesine ve risk organ tutulumuna bağlıdır. Lokal tutulumlu kemik lezyonlarında cerrahi küretaj tedavi için yeterli olabilirken, çoklu sistem hastalığında kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları kullanılabilir. Tuysuz ve ark., LHH'de 25 yıllık tek merkez deneyimlerini paylaştıkları çalışmalarında, unifokal kemik lezyonu olan 22 LHH'li hastanın 16'sının cerrahi küretaj/eksizyon ile tedavi edildiğini bildirmişlerdir (26). Benzer olarak çalışmamızda, diğer organ tutulumlarıyla beraber kemik tutulumu olan 12 hastadan, sadece kemik tutulumu olan üç hasta, lezyonlu bölgenin eksizyonu ile başarılı bir şekilde kür oldu. Histiosit Derneği LHH-III protokolünde, genellikle tedavinin ilk aşamasında prednizon, vinblastin ± metotreksat/merkaptopurin kombinasyonu başlangıç veya idame tedavisi olarak uygulanır (27,28). Yağcı ve ark., 217 LHH hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında; tedavide cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi tek başına veya kombinasyon halinde kullandıklarını, prednizon ve vinblastinin en yaygın kullandıkları kemoterapi rejimi olduğunu, hastalardaki OS oranının %84 olduğunu belirtmişlerdir (25). Bizim çalışmamızda da kombinasyon tedavisi alan hastalarımız tedaviye iyi yanıt vererek PFS oranı %75, OS oranı %100 saptanmıştır.

Bir nükleozid analogu olan kladribin, yanıt vermeyen veya tekrarlayan hastalıkta ikinci basamak kurtarma tedavisi olarak başarıyla kullanılabilir (29). Weitzman ve ark. başlangıç tedavisine yanıt vermeyen LHH'li hastaları, 2-6 kür kladribin ile tedaviden sonra yanıt ve sağkalım açısından değerlendirmişler ve riskli organ tutulumuz multisistemik hastalığı olan veya multifokal kemik hastalığı olan vakalarda, kladribin tedavisine yüksek yanıt olduğunu bulmuşlardır (29). Çalışmamızda, dirençli/ilerleyici multisistemik hastalığı olan beş hastaya kladribin tedavisi uygulanarak, bir hastaya ise HKHN uygulanarak kür sağlandı.

Literatürde, çocuklarda düşük riskli LHH'nin genel sağkalımı %99 olarak tahmin edilmektedir, ancak yüksek riskli LHH için bu oran %80 civarındadır ve yüksek nüks olasılığı vardır (30). Çalışmamızda progresif hastalığı olan tüm hastalarda tam yanıt alındı ve takip süresinde nüks gözlenmedi (PFS: %75, OS: %100).

Pediyatrik onkologlar, çocuk doktorları ve diğer uzmanlar, zamanında tanı koymak, uygun tedavi ve en iyi sonuçları sağlamak için LHH'nin farklı prezantasyonlarını bilmeli ve hastalığı akıldaki tutmalıdır. Çalışmamızdaki hasta serisi çok büyük olmamasına rağmen özellikli bir hasta grubu olduğu için literatüre katkı sağlayacaktır. Sonuç olarak; bu çalışma

ile, hastalığın semptomlarının heterojenliğini vurgulamayı, yönetim ve tedavi seçeneklerini sunmayı ve sağlık çalışanlarının klinik şüphelerini artırmayı amaçladık.

Teşekkür

Yok

Yazar Katkı Beyanı

Fikir, tasarımı: **Burçak Kurucu**, Veri ve literatür taraması: **Burçak Kurucu, Şule Yeşil, Ceyhan Bozkurt, Nazmiye Yüksek, Gürses Şahin**, Analiz ve Yorum: **Burçak Kurucu, Şule Yeşil, Ali Fettah**, Makale yazımı: **Burçak Kurucu**.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Finansal Destek

Bu çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni ile gerçekleştirildi (Tarih:18.02.2021, Sayı:2020-KAEK-141/107, No: E-21/02-104).

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Emile JF, Abba O, Freitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, Requena-Caballero L, Jordan MB, Abdel-Wahab O, Allen CE, Charlotte F, Diamond EL, Egeler RM, Fischer A, Herrera JG, Henter JI, Janku F, Merad M, Picarsic J, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ, Tazi A, Vassallo R, Weiss LM. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016; 127(22): 2672-2681.
- Jeziarska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, Lange M. Langerhans cell histiocytosis in children-a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Adv Dermatol Allergol/ Postepy Dermatol Alergol*. 2018; 35(1): 6-17.
- Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(1):71-75.
- Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter JI. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: A population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(1): 76-81.
- Papo M, Cohen-Aubart F, Trefond L, Bauvois A, Amoura Z, Emile JF, Haroche J. Systemic histiocytosis (Langerhans cell histiocytosis, Erdheim-Chester disease, Destombes-Rosai-Dorfman disease): from oncogenic mutations to inflammatory disorders. *Curr Oncol Rep*. 2019; 21(7): 1-10.

6. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, Egeler M, Janka G, Micic D, Rodriguez-Galindo C, Gool SV, Visser J, Weitzman S, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(2): 175–184.
7. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M. Pulmonary Involvement in Pediatric-Onset Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: Effect on Course and Outcome. *J Pediatr*. 2012; 161(1): 129–133.
8. Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, Lambilliotte A, Ares GS, Cotten A, Boutry N. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging*. 2013;4(5): 569-579.
9. Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans histiocytosis. *Pediatr Int*. 2014; 56(4): 451-461.
10. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(1): 82-89.
11. Fahrner B, Prosch H, Minkov M, Kruschmann M, Gadner H, Prayer D, Grois N. Long-term outcome of hypothalamic pituitary tumors in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58(4): 606-610.
12. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, Henter JI, McClain K, Lassmann H, Nanduri V, Prosch H, Prayer D. Central nervous system disease in Langerhans histiocytosis. *J Pediatr*. 2010; 156(6): 873-881.
13. Yi X, Han T, Zai H, Long X, Wang X, Li W. Liver involvement of Langerhans' cell histiocytosis in children. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(5): 7098-7106.
14. Minkov M, Pötschger U, Grois N, Gadner H, Dworzak MN. Bone marrow assessment in Langerhans histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(5): 694-698.
15. Grana N. Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Control*. 2014; 21(4): 328-334.
16. Edelweiss M, Medeiros LJ, Suster S, Moran CA. Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and histochemical study of 20 cases. *Hum Pathol*. 2007; 38(10): 1463-1469.
17. Lin CH, Lin WC, Chiang IP, Ho YJ, Peng CT, Wu KH. Langerhans cell histiocytosis with thyroid and lung involvement in a child: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32(4): 309-311.
18. Goyal R, Das A, Nijhawan R, Bansal D, Marwaha RK. Langerhans histiocytosis infiltration into pancreas and kidney. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(5): 748-750.
19. Braier J, Latella A, Balancini B, Castañes C, Goldberg J. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis presenting with recurrent pneumothorax. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2): 241-244.
20. Odame I, Li P, Lau L, Doda W, Noseworthy M, Babyn P, Weitzman S. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a variable disease in childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(7): 889-893.
21. Nelson BL. Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone. *Head Neck Pathol*. 2008; 2(2): 97-98.
22. Nicollas R, Rome A, Belaïch H, Roman S, Volk M, Gentet JC, Michel G, Triglia JM. Head and neck manifestation and prognosis of Langerhans' cell histiocytosis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010; 74(6): 669-673.
23. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1): 26-35.
24. Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, Henter JI, Janka-Schaub G, Ladisch S, Ritter J, Steiner M, Unger E, Gadner H. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46(2): 228-233.
25. Yağci B, Varan A, Çağlar M, Söylemezoğlu F, Sungur A, Orhan D, Yalçın B, Akyüz C, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Langerhans cell histiocytosis: retrospective analysis of 217 cases in a single center. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25(5): 399-408.
26. Tuysuz G, Yildiz I, Ozdemir N, Adaletli I, Kurugoglu S, Apak H, Dervisoglu S, Bozkurt S, Celkan T. Langerhans cell histiocytosis: single center experience of 25 years. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019; 11(1): e2019035.
27. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children. Current treatment and future directions. *Pediatr Drugs*. 2011; 13(2): 75-86.
28. İnce D, Demirağ B, Özek G, Erbay A, Ortaç R, Oymak Y, Kamer S, Yaman Y, Kundak S, Vergin C. Pediatric langerhans cell histiocytosis: single center experience over a 17-year period. *Turk J Pediatr*. 2016; 58(4): 349-355.
29. Weitzman S, Braier J, Donadieu J, Egeler RM, Grois N, Ladisch S, Pötschger U, Webb D, Whitlock J, Arceci RJ. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as Salvage Therapy for Langerhans Cell Histiocytosis (LCH). Results of the LCH-S-98 Protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53(7):1271–1276.
30. Papadopoulou M, Panagopoulou P, Papadopoulou A, Hatzipantelis E, Efstratiou I, Galli-Tsinopoulou A, Papadopoulou-Alataki E. The multiple faces of Langerhans cell histiocytosis in childhood: a gentle reminder. *Mol Clin Oncol*. 2018; 8(3): 489–492.