



# Perianal Langerhans hücreli histiyositoz

## Perianal Langerhans cell histiocytosis

• Vedat GÖRAL<sup>1</sup>, • Ece ALTUN<sup>2</sup>, • Ferhat ÖZDEN<sup>3</sup>, • Ömür Gökmen SEVİNDİK<sup>4</sup>,  
• Kerem Mert GÖRAL<sup>5</sup>

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bölümü, <sup>2</sup>Dermatoloji Bölümü, <sup>3</sup>Patoloji Bölümü, <sup>4</sup>Hematoloji Bölümü, İstanbul

<sup>5</sup>Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Langerhans hücreli histiyositoz, nadir görülen ve patogenezi henüz tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Etiyolojisinde çevresel etmenler, enfeksiyonlar, immünolojik ve genetik etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Langerhans hücreli histiyositoz, antijen sunan hücrelerin bir bozukluğudur. Monositer fagositer sistemin en sık görülen hastalığıdır. Bazen dendritik hücrelerin nasıl çalıştığını kontrol eden genlerde mutasyonlar (değişiklikler) gelişir. Bunlar BRAF, MAP2K1, RAS ve ARAF genlerinin mutasyonlarını içerir. Histopatolojisinde; Langerhans hücreleri kadar T-hücreleri, eozinofil, makrofajlar gibi inflamasyon hücreleri yanında, çok çekirdekli dev hücreler dikkati çeker. Hastalığın klinik olarak geniş bir yelpazesi vardır. Tutulan doku ve organlara göre klinik seyir çeşitlilik gösterir. Klinikte bazen kendiliğinden iyileşme olabildiği gibi, hastalık ilerleyici ve ölümcül de olabilir. Burada uzun yıllar tedavi sonunda Langerhans hücreli histiyositoz tanısı alan bir vakayı sunacağız.

**Anahtar kelimeler:** Perianal lezyon, Langerhans hücreli histiyositoz, Diabetes insipidus, hipofizer yetmezlik

Langerhans cell histiocytosis is a rare disease with an unknown pathogenesis. It is thought that environmental factors, infections, immunological and genetic factors play a role in its etiology. Langerhans cell histiocytosis is a disorder of antigen presenting cells. It is the most common disease of the monocytic phagocytic system. Sometimes mutations (changes) develop in genes that control how dendritic cells function. These include mutations of the BRAF, MAP2K1, RAS, and ARAF genes. In the histopathology; Inflammatory cells such as T-cells, eosinophils, macrophages as well as Langerhans cells, multinucleated giant cells attract attention. The disease has a wide clinical spectrum. The clinical course varies according to the tissues and organs involved. Sometimes spontaneous recovery may occur in the clinic, as well as the disease may be progressive and fatal. Here, we will present a case diagnosed with Langerhans cell histiocytosis after many years of treatment.

**Key words:** Perianal lesion, Langerhans cell histiocytosis, Diabetes insipidus, pituitary insufficiency

## GİRİŞ

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) nadir görülen ve patogenezi henüz tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Görülme sıklığı, 1-2/milyon kişi düzeyindedir. Etiyolojisinde çevresel etmenler, enfeksiyonlar, immünolojik ve genetik etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. LHH, antijen sunan hücrelerin bir bozukluğudur. Monositer fagositer sistemin en sık görülen hastalığıdır. Bazen dend-

ritik hücrelerin nasıl çalıştığını kontrol eden genlerde mutasyonlar (değişiklikler) gelişir. Bunlar BRAF, MAP2K1, RAS ve ARAF genlerinin mutasyonlarını içerir. Histopatolojisinde Langerhans hücreleri kadar T-hücreleri, eozinofil, makrofajlar gibi inflamasyon hücreleri yanında, çok çekirdekli dev hücreler dikkati çeker. Hastalığın klinik olarak geniş bir yelpazesi vardır. Tutulan doku ve

organlara göre klinik seyir çeşitlilik gösterir. Klinikte bazen kendiliğinden iyileşme olabildiği gibi hastalık ilerleyici ve ölümcül de olabilir (1).

### OLGU SUNUMU

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta, tarafımıza ishal ve perianal yara şikayeti ile başvurdu. Şikayetleri 2021'den beri devam etmekte imiş. 2018 yılında aniden çok susama ve su içme şikayeti olmaya başlamış. Yapılan tetkiklerde Diabetes insipidus (Dİ) tanısı konulmuş, ilaç tedavisi olarak desmopressin 120 mgr/gün tablet kullanmış. 2019 yılında tedavisi kesilmiş. Hastanın şikayetleri gerilemiş. 2021 yılının Mart ayında, perianal lezyonlar oluşmaya başlamış. Perianal lezyonlar için, Crohn hastalığı olabileceği düşünülmüş ancak ilaç tedavisi alınmamış. Hastamızın dişlerinde dökülme, kas ve kemik ağrıları ve infertilite de mevcutmuş. Şikayeti devam ettiğinden dolayı, Kazakistan'dan tetkik ve tedavi için bize başvurdu.

Fizik muayenede hastada tüylenmede azalma, anal bölgede ciltte ciddi erozyon, ülserasyon ve akıntı (Resim 1), saçlı deride kızarıklık ve yer yer kanamış lezyon (dermatit?) mevcuttu. Sağ dış kulakta krutlu lezyon (tutuluma), ağız içinde dişler eksik, dökülmüş, çarpık dismorfik görünümde (Resim 2), boyun ön kısmında 2 cm'lik açıklık (tutuluma bağlı) (Resim 3), testisleri bilateral atrofik görünümde idi. Santral sinir sistemi (SSS) doğal, kardiyovasküler sistem (KVS) doğal, batin rahat defans rebound yok, pretibial ödem yoktu.

Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde; tüberküloz [TBC (Quantiferon TB-Gold test)] negatif, C-reaktif protein (CRP) yüksek, hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV), insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), Covid-19 testi negatif idi. Hastada anemi, lökopeni (kemik iliği tutulumuna bağlı), prolaktin seviyesinde hafif yükseklik, serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), testesteron, adrenokortikotropik hormon (ACTH)



**Resim 1** Perianal bölgede ülser, erozyon ve akıntılı görünüm.



**Resim 2** Boyun ön kısmında tutuluma bağlı görünüm.



**Resim 3** Yüzen diş görüntüsü, eksik ve dökülmüş dişler.

düzeyi, T3, T4, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) seviyeleri düşük düzeyde idi. Hastadaki bulgular, hipopituitarizm olarak değerlendirildi. Serum sodyum seviyesi, 150-185 arasında değişmekte idi. Hipernatremiye nazaran hastanın susama hissetmemesi, hipotalamik tulum ile izah edildi. İdrar dansitesi 1003 idi. Karaciğer enzimleri, pankreas ve böbrek fonksiyon testleri normal idi. İnterlökin-6 (İL-6) düzeyi 47 pg/ml (n < 7pg/ml), protein elektroforezinde serum alfa-1, alfa-2 ve hafif zincir düzeyleri hafif artmış idi. 24 saatlik idrar immünfiksasyon testinde, kappa hafif zincirleri ve lambda hafif zincir düzeyleri normal idi.

Beyin magnetik rezonans (MR) incelenmesinde; hipotalamik kitle (2 x 15 cm boyutlarında, nodüller yumuşak doku yapısında), stalkta ve hipofiz glandında atrofi, Dİ lehine nörohipofiz sinyalinde kayıp, hipotalamik tutulum, hipotalamik kitlenin vazojenik ödemine bağlı mezensefalon, anterior komissür, optik kiazmada ödem mevcuttu. Dış kulak kanalında primer hastalık tutulumu lehine bulgular, mastikatör boşlukta, pterygopalatin boşlukta, sağ petröz kemikte, sfenoid kemik pterigoid platelerinde, sağ maksiller sinüste diş köküne ve sert damağa dek uzanım gösteren ve primer hastalık tutulumu lehine değerlendirilen infiltratif yumuşak dokular saptandı.

Batın ultrasonografi (USG) ve akciğer grafisi normal idi.

Onkolojik pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT)'de; hipotalamusta tanımlanan nodüller yumuşak doku yapılanmasında, yoğun patolojik artmış flüorodeoksiglukoz (FDG) tutulumu izlenmekte idi. Sağ dış kulak yolunda patolojik artmış FDG tutulumu, sağ maksiller kemik üst kesiminde, sert damakta, sağ mastikatör boşlukta ve bilateral pterigoid kemikte patolojik artmış FDG tutulumu, dil ve dil kökünden başlayarak boyun ön kesiminde deriye kadar uzanan,

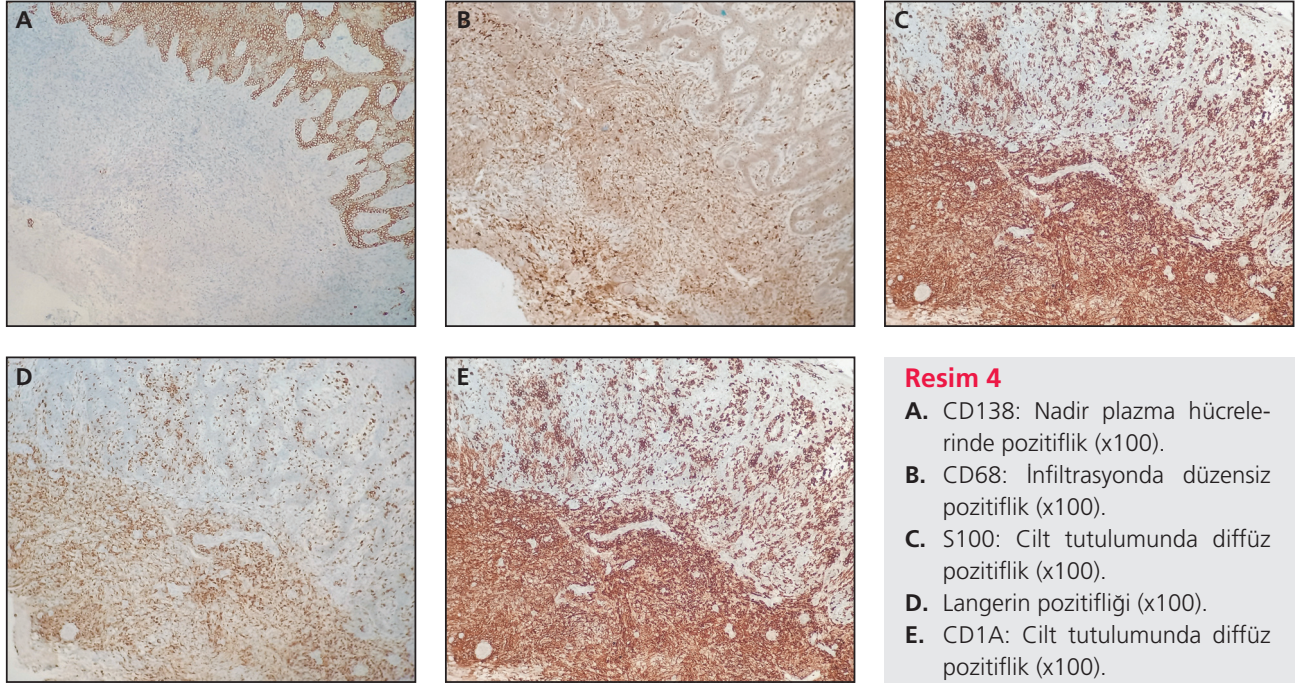
içerisinde hava ve yumuşak doku dansiteleri bulunan alanda, patolojik artmış FDG tutulumu, paratrakeal bölgede, bilateral tiroid kartilajı da destrükte eden geniş bir alanda hava dansiteleri olan patolojik hipermetabolik lezyonlar, juguler çentikten manubrium sterni posterioruna doğru uzanan yumuşak doku yapılanmasında artmış patolojik FDG tutulumu, sol gluteal bölgede, gluteus maksimus kasından başlayarak cilt altına uzanan sıvı dansitesindeki lezyonda, heterojen tarzda patolojik artmış FDG tutulumu izlenmekte idi. Rektum alt kesiminden başlayarak perineye ve sol paratestiküler alana kadar uzanan, fistül traktında artmış FDG tutulumu, diyafram ön kesiminde, sol alt kadranda karın ön duvarında, sağda karın arka duvarında, sol biceps femoris kasında, sol obturator internus ile eksternus kasları arasında ve sol gluteus maksimus kasında tanımlanan kasları tutan lezyonlarda patolojik artmış FDG tutulumu, kemik iliğinde diffüz artmış FDG tutulumu izlenmekte idi.

Perianal lezyondan yapılan biyopsinin patolojik incelenmesinde, Langerhans hücreli histiyositoz [CD1a pozitif, S100 pozitif, Langerin pozitif, CD 68 pozitif, CD 138 az sayıda Langerhans hücrelerinde pozitif, lezyonda negatif, düz kas antikoru (SMA) negatif] saptandı (Resim 4A-E).

Tedavi olarak; desmopressin dozu spray 0.1 mgr intranasal, hidrokortizon 20 mgr (total) tablet, pantoprazol 40 mgr 1 x 1 sabah aç, levotiroksin 50 mgr tablet 1 x 1, testosteron tedavisi planlandı.

Yara sürüntüsü kültüründe aerobik kültürde, oksasiline duyarlı *Staphylococcus aureus* üredi ve ampicilin/sulbaktam tedavisi başlandı. Hematoloji/Onkoloji servis hekimine konsülte edilerek, ilaç tedavisi planlandı. Hasta, tedavisine kendi ülkesinde devam edeceği için taburcu edildi. Vaka sunumunun yayınlanması için hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.





#### Resim 4

- A. CD138: Nadir plazma hücrelerinde pozitiflik (x100).
- B. CD68: İnfiltrasyonda düzensiz pozitiflik (x100).
- C. S100: Cilt tutulumunda diffüz pozitiflik (x100).
- D. Langerin pozitifliği (x100).
- E. CD1A: Cilt tutulumunda diffüz pozitiflik (x100).

## TARTIŞMA

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) nadir görülen ve patojenezi henüz tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır (1-10). Etiyolojisinde çevresel etmenler, enfeksiyonlar, immünolojik ve genetik etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. LHH, antijen sunan hücrelerin bir bozukluğudur. Nadir görülen bir hastalık olup, sıklığı 1-2/milyon kişi sıklığındadır. Monositer fagositer sistemin en sık görülen hastalığıdır (8-10). Histopatolojisinde Langerhans hücreleri kadar, T-hücreleri, eozinofil, makrofajlar gibi inflamasyon hücreleri yanında, çok çekirdekli dev hücreler dikkati çeker. Hastalığın klinik olarak geniş bir yelpazesi vardır. LHH tek bir klinik sunum yapabileceği gibi, birçok sistemi de tutabilir (11-25). Tutulan doku ve organlara göre farklı klinik seyir gösterir. Klinikte bazen kendiliğinden iyileşme olabildiği gibi, hastalık ilerleyici ve ölümcül de olabilir.

Yetişkin kutanöz LHH lezyonları, sıklıkla kafa derisi, yüz ve dış genital bölgede bulunur ve en yaygın olarak seboreik dermatite çok benzeyen kaşın-

tılı deri lezyonları olarak ortaya çıkar ve genelde fleksural ve intertriginöz bölgeyi etkiler. Kutanöz lezyonlar ayrıca kırmızı veya mor nodüller, eritematöz papüller, ülserasyonlar ve apseler olarak da görünebilir. Şiddetli akut formlar, kaşıntılı ve eroziv lezyonlarla birlikte nekrotizan plaklar olarak ortaya çıkabilir LHH'de kulak arkası, koltuk altı ve kafa derisi gibi intertriginöz ve seboreik alanlar, seboreik dermatite benzer kaşıntılı cilt lezyonları, en sık görülen cilt bölgeleridir. Akut formlar; ağrılı, kaşıntılı, pullu veya eroziv lezyonlara ek olarak, hemorajik ve hatta nekrotizan plaklar olarak ortaya çıkabilir. LHH tipik olarak; biyopside, CD1a, S100 proteini ve langerin ekspresyonu ile birlikte.

LHH, soliter lezyondan multisistem tutulumuna kadar oldukça geniş bir spektrumda görülür (1-7). LHH'de klinik bulgular çok değişkendir. Klinik tablo bir organ tutulumundan, birçok organ tutulumuna kadar değişebilir. LHH'de klinik belirti ve bulgular, tutulan organa ve etkilenme derecesine

göre farklılık göstermektedir. Hastalık, tutulan organ ve sistem sayısına göre lokalize veya sistemik form olarak isimlendirilir. Büyük çocuklarda genellikle, kemik tutulumu ile lokal şişlik, ağrı ve fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği lokalize form görülür. En sık tutulum yerleri sırası ile; kemik, cilt, merkezi sinir sistemi (MSS), karaciğer, dalak, kulak, akciğer, endokrin sistem, gastrointestinal mukoza ve gözlerdir (18). Diğer gözlenen belirtiler; anemi, trombositopeni, ekzoftalmi, diş eti lezyonlarıdır. Hastalara tanı konmasıyla semptomların başlangıcı arasındaki süre 1-4 yıl kadar olabilirken, bazı olgularda bu süre 20 yıla kadar uzayabilmektedir. Tedaviye dirençli pürülan otitis media varlığında, dış kulak yolunda da eşlik eden cilt lezyonları varsa, LHH'den şüphelenmek gerekir.

Multisistem tutulumu olan hastaların %10-20'sinde MSS tutulumu vardır (10-12). Langerhans hücreli histiyositoz, MSS'de en sık hipotalamik/hipofizer aksı tutar. Tutulum üç şekilde olabilir; yer kaplayıcı lezyon, nörodejeneratif değişiklikler ve endokrin sistem tutulumu. Yer kaplayıcı lezyonlar, genellikle MR'da serebral kortekste çevresi ödemli bir görüntü oluştururlar. Nörodejeneratif tutulumda ise, progresif serebellar disfonksiyon (nistagmus, dizartri, hipotoni, spastik tetraparezi, psödobulber paralizi, kranyal sinir tutulumu gibi) vardır. Bu durumda MR görüntüleme, serebellumun dentat nükleus bölgesinde artmış sinyal intensitesi görülür. Daha sonra sıklıkla serebellar atrofi gelişir. Ayrıca bazal ganglionlar, pons ve orta beyinde de benzer değişiklikler olabilir. Serebral

hemisferler, koroid plexus, spinal kord, optik traktus ve sinirler de etkilenebilmektedir (11,12). Lezyon hipofiz bezinde olabileceği gibi, hipotalamus düzeyinde de olabilir. Dİ gelişiminin sıklığı, farklı serilerde çok geniş bir aralıkta verilmektedir (%2-40). Dİ, LHH tanısı konulmadan, aylar veya yıllar önce görülebilir. Dİ için risk faktörleri; hastalığın sistemik formu, özellikle frontal, orbital, orta kulak ve mastoid kemik gibi kraniyofasial kemik lezyonlarının görülmesi olarak sıralanabilir.

Hastalıkta oluşan Dİ, hastalığın bazen ilk bulgusu olabilir ve hipofizin histiyositik infiltrasyonunu gösterir. Genelde Dİ'den yıllar sonra cilt lezyonları ve özellikle perianal tutulum olmaktadır. Perianal bölgenin tutulması, klinik olarak kondiloma akuminata veya kondiloma latayı taklit edebilir. Mikroskopideki ayırıcı tanıda, lenfoma, taşlı yüzük karsinomu ve melanom dikkate alınmalıdır. Kesin tanı, CD1a, S100 proteini ve langerin (CD 207) için yaygın pozitiflik ile doğrulanır. Biyopsiler genellikle tekrarlanan topikal terapötik girişimlerin, başarısızlığı nedeniyle yapılır. Bildirilen vakaların çoğu vinkristin, vinblastin, prednizolon, etoposid, siklofosfamid, doksorubisin ve metotreksat kullanımından sonra remisyona girmektedir. Bazen de, abdominoperineal rektum rezeksiyonu ve kolostomi gibi agresif tedaviler de bildirilmiştir (26-30).

Sonuç olarak, LHH nadir bir hastalıktır. Dİ olan genç hastalarda, lokal tedavilere cevap vermeyen perianal ülserasyon veya lezyon varsa, ayırıcı tanıda Langerhans hücreli histiyositoz hastalığı düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Field M, Inston N, Muzaffar S, Cruickshank N. Perianal Langerhans cell histiocytosis. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1141-2.
2. Mango JCC, D'Almedia DG, Magalhaes JP, et al. Perianal Langerhans cell histiocytosis case report and review of literature. *Rev Bras Coloproctol* 2007;27:1.
3. Hamdan M, Qiao JC, Fikfak V. Adult-onset perianal Langerhans cell histiocytosis presenting as pruritus ani: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2021;15:357.
4. Chauffaille Mde L, Valério RM, Diniz CM, et al. Langerhans cell histiocytosis. *Sao Paulo Med J* 1998;116:1625-8.

5. Weitzman S, Egeler RM. Histiocytic disorders of children and adults: introduction to the problem, overview, historical perspective and epidemiology. In: Weitzman S, Egeler RM, editors. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press 2005. p. 1-13.
6. Donadieu J, Egeler RM, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: a clinical update. In: Weitzman S, Egeler RM, editors. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 95-129.
7. Nakamine H, Yamakawa M, Yoshino T, Fukumoto T, Enomoto Y, Matsumura I. Langerhans cell histiocytosis and Langerhans cell sarcoma: current understanding and differential diagnosis. *J Clin Exp Hematop* 2016;56:109-18.
8. Murakami I, Matsushita M, Iwasaki T, et al. Interleukin-1 loop model for pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Cell Commun Signal* 2015;13:13.
9. Rizzo FM, Cives M, Simone V, Silvestris F. New insights into the molecular pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Oncologist* 2014;19:151-63.
10. Harmon CM, Brown N. Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic review and molecular pathogenetic update. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:1211-4.
11. Prosch H, Grois N, Prayer D, et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:594-9.
12. Liu YH, Fan XH, Fang K. Langerhans' cell histiocytosis with multisystem involvement in an adult. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:765-8.
13. Bank A, Christensen C. Unusual manifestation of Langerhans' cell histiocytosis. *Acta Med Scand* 1988;223:479-80.
14. Moroz SP, Schroeder M, Trevenen CL, Cross H. Systemic histiocytosis: an unusual cause of perianal disease in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:309-11.
15. Kader HA, Ruchelli E, Maller ES. Langerhans' cell histiocytosis with stool retention caused by a perianal mass. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:226-8.
16. Foster A, Epanoimeritakis M, Moorehead J. Langerhans cell histiocytosis of the perianal region. *Ulster Med J* 2003;72:50-1.
17. Gul OO, Sisman P, Cander S, et al. An unusual case of adult-onset multi-systemic Langerhans cell histiocytosis with perianal and incident thyroid involvement. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017;2017:16-0087.
18. Sabri M, Davie J, Orlando S, Di Lorenzo C, Ranganathan S. Gastrointestinal presentation of Langerhans cell histiocytosis in a child with perianal skin tags: a Case report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:564-6.
19. Oguzkurt P, Sarialioglu F, Ezer SS, et al. An uncommon presenting sign of Langerhans cell histiocytosis: focal perianal lesions without systemic involvement. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:915-6.
20. Akbayram S, Akgun C, Ozen S, et al. A case of Langerhans cell histiocytosis with anal fistula. *Kurume Med J* 2009;56:79-83.
21. Tinsa F, Brini I, Kharfi M, et al. Perianal presentation of Langerhans cell histiocytosis in children. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:95-7.
22. Kanik A, Elacik K, Yesiloglu S, et al. An unusual presentation of Langerhans cell histiocytosis: perianal lesion. *Paediatrics Today* 2014;10:43-6.
23. Dere Y, Şahin C, Çelik SY, et al. Perianal presentation of Langerhans cell histiocytosis. *Dermatol Sin* 2016;34:99-101.
24. Waters J, Fajardo A, Holcomb B, et al. Langerhans cell histiocytosis with anorectal involvement: a rare manifestation of adult disease. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:707-8.
25. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M; German Society for Pediatric Hematology and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr* 2012;161:129-33. e1-3.
26. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015;126:26-35.
27. Zerbini MC, Sotto MN, Campos FP, et al. Indeterminate cell histiocytosis successfully treated with phototherapy. *Autops Case Rep* 2016;6:33-8.
28. Marchand I, Barkaoui MA, Gareil C, Polak M, Donadieu J. Writing Committee. Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1352-60.
29. Shahidi-Dadras M, Saeedi M, Shakoei S, Ayatollahi A. Langerhans cell histiocytosis: an uncommon presentation, successfully treated by thalidomide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:587-90.
30. Mittal T, Davis MD, Lundell RB. Perianal Langerhans cell histiocytosis relieved by surgical excision. *Br J Dermatol* 2009;160:213-5.