Case Report

LOCALIZED LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS OF THE CHEST TREATED SURGICALLY

Constantine Arvanitakis, M.D.* / Anastasios Elias, M.D.*
Christos Semoglou, M.D. / Ioannis Kostopoulos, M.D.*****
Constantine Papadimitriou, M.D.***

* *Department of Medicine, Hipprocration General Hospital, University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*
** *Department of Surgery, Hipprocration General Hospital, University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*
*** *Department of Pathology, Hipprocration General Hospital, University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*

ABSTRACT

Langerhans' cell histiocytosis is characterized by a wide spectrum of clinical manifestations, depending on the localized or diffuse form of the disease. This report describes a 27-year-old male patient, a heavy smoker, who presented with a localized bone lesion in the anterior aspect of the right 9th rib. The cardinal symptom was pain in the right lower hemithorax, aggravated by respiratory movements, without any pulmonary or systemic manifestations. A CT scan of the thorax showed a lytic lesion of the right 9th rib. Lung parenchyma was normal. A bone scan showed increased uptake by the anterior aspect of the 9th rib, but no other abnormality. Surgical excision of the involved segment of the right 9th rib was performed. Histological examination of the operative sample showed the characteristic Langerhans' cells. The diagnosis of Langerhans' cell histiocytosis was confirmed by immuno-histochemical stain of the bone tissue and detection of S-100 protein, which is considered diagnostic. During a 6-year follow-up period, the patient remained asymptomatic, without any evidence of recurrence. Localized Langerhans' cell histiocytosis of the bone, if accessible as in our case, may be treated effectively by surgical excision.

Key Words: Langerhans' cells, Bone lytic lesion, S-100 protein

INTRODUCTION

Langerhans' cell histiocytosis (LCH) is characterized by the presence of granulomatous lesions, which contain the characteristic Langerhans' cells. The term histiocytosis emphasizes the important role of histiocytes in the pathogenesis, which initiate the granulomatous reaction in response to antiges (1).

The terms eosinophilic granuloma, Hand-Schuller-Christian disease and Letterer-Siwe disease are also used, depending on the localized or diffuse form of the disease.

Marmara Medical Journal 2003;16(1):36-40

Correspondence to: Constantine Arvanitakis, M.D, - FACP, FRCP Fourth Department of Medicine, University of Thessaloniki, Hippocration General Hospital, 49 Konstantinoupoleos str. 546 42 Thessaloniki, Greece.
e.mail address: carvanit@med.auth.gr

Tek hareketle, ağrıya son!

Ecrox
Rofekoksib

Osteo-artrit, Romatoid Artrit, Dismenore ve Akut Ağrı tedavisinde ...

Ecrox 25 mg tablet / Ecrox 12,5 mg tablet
Her tablette 12,5 veya 25 mg rofekoksib bulunur. Boyar madde: Sarı demir oksit.

Endikasyonları: Osteo-artritin belgu ve belirtilerinin giderilmesi, erişkinlerde romatoid artritin belgu ve belirtilerinin giderilmesi, erişkinlerde akut ağrıların giderilmesi, primer dismenore tedavisi.

Kontrendikasyonları: Bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinenlerde kontrendikedir. Asetilsalisilik asit ya da diğer non-steroid anti-enflamatuvar ilaçları kullandıktan sonra astım, ürtiker ya da alerji benzeri reaksiyon görülen hastalarda kullanılmamalıdır.

Uyarılar/Önlemler: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaç (NSAEI) tedavisi sırasında GIS'de kanama, ülser, hatta perforasyon görülebilir. Fatal gastro-intestinal olayların çoğunun yaşlarda ve düşkünlerde görüldüğü bildirildiğinden, bu gruptaki hastalarda NSAEI kullanırken dikkatli olunmalıdır. Öyküsünde iskemik kalp hastalığı bulunan kişilerde rofekoksib kullanılırken dikkatli olunmalıdır. NSAEI kullananlarda, karaciğer enzim düzeylerinde yükselmeler görülebilir. Uzun süreli NSAEI tedavileri sırasında renal papiler nekroz ve diğer böbrek hastalıkları görülebilir. Böbrek işlevleri bozulmuş olanlar, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği bulunanlar, diüretik ve ADE inhibitörü ilaç kullananlar ve yaşlılarda risk daha yüksektir. Ağır dehidrate hastalarda rofekoksib tedavisine başlarken dikkatli olunmalıdır. Sıvı retansiyonu, hipertansiyon ya da kalp yetmezliği bulunanlarda rofekoksib tedavisine düşük dozlarda başlanmalı ve dikkatli olunmalıdır. Rofekoksib ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler trombotik olaylar (ani ölüm, miyokard enfarktüsü, stabil olmayan angina, iskemik inme, geçici iskemik atak) görülebilir. Rofekoksib tedavisi uygulanan hastalarda bazen anemi görülebilir. Rofekoksibin 18 yaşından küçük hastalardaki güvenilirliği araştırılmamıştır.

Gebelik kategorisi : C
Rofekoksibin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekte.

Yan Etkiler/Advers Etkiler: Osteo-artrit çalışmalarında, rofekoksib tedavisine bağlı olup olmadığına bakılmaksızın, gözlendiği bildirilen yan etkiler şunlardır: **Tüm vücut:** Karın ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, grip benzeri hastalık, alt ekstremitede ödem, üst solunum yolu enfeksiyonu, ateş, sıvı retansiyonu, sıcak basması, alerji, aşırı duyarlılık, iştah değişikliği, uykusuzluk. **Kardiyovasküler sistem:** Hipertansiyon, çarpıntı, taşikardi. **Sindirim sistemi:** Diyare, dispepsi, epigastrik rahatsızlık, gastro-özofajiyal reflü, bulantı, konstipasyon, kusma. **Kulak, burun, boğaz:** Sinüzit, boğaz kuruluğu. **Kas-iskelet sistemi:** Sırt ağrısı. **Sinir sistemi:** Baş ağrısı. **Solunum sistemi:** Bronşit. **Ürogenital sistem:** Üriner enfeksiyon.

Beklenmeyen Bir Etki Görüldüğünde Doktorunuza Başvurunuz.

İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimleri
ADE inhibitörleri, Asetilsalisilik asit, Furosemid, Lityum Metotreksat, Rifampisin, Teofilin, Varfarin ile etkileşim söz konusu olabilir.

Kullanım Şekli ve Dozu:
Ecrox, oral yoldan aç ya da tok karnına kullanılır. Her hastada, mümkün olan en düşük etkili doz kullanılmalıdır. **Osteo-artrit:** Tedaviye günde bir kez 12,5 mg ile başlanması önerilir. Bazı hastalarda dozun günde bir kez 25 mg'a yükseltilmesi ile ek yarar elde edilebilir. Önerilen en yüksek günlük doz 25 mg'dır. **Romatoid artrit:** Önerilen doz günde bir kez 25 mg'dır. Önerilen en yüksek günlük doz 25 mg'dır. **Akut ağrı ve primer dismenore:** Önerilen doz günde bir kez 50 mg'dır. Önerilen en yüksek günlük doz 50 mg'dır. Ağrı tedavisinde 5 günden uzun süreli kullanımı araştırılmamıştır. 50 mg'lık dozun kronik kullanımı önerilmez. Yaşlı ve/veya orta karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda tedaviye, önerilen en düşük dozda başlanmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur.

Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz.
Reçete ile satılır.

Ruhsat Sahibi ve Üretim Yeri
Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Küçükkarıştıran 39780 Lüleburgaz

Ecrox 25 mg tablet Ruhsat tarihi: 25.03.2003 Ruhsat no: 202/32
Ecrox 12,5 mg tablet Ruhsat tarihi: 25.03.2003 Ruhsat no: 202/31
Prospektüs onay tarihi: 31.03.2003

KDV dahil perakende satış fiyatı (Nisan 2003 itibariyle):

Ecrox 12,5 mg	14 tab	16.050.000 TL
Ecrox 12,5 mg	28 tab	28.890.000 TL
Ecrox 25 mg	14 tab	28.890.000 TL
Ecrox 25 mg	28 tab	56.710.000 TL

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç Sanayi

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul
www.eip.com.tr

Eczacıbaşı

Ücretsiz Danışma ve Bilgi Hattı
0800 211 70 67

- **Siprofloksasin Bayer'in yıllar süren araştırmaları sonucu geliştirdiği moleküldür.**
- **Dünyada 100'den fazla ülkede kullanılmaktadır.**

Bilesimi: Ciproxin Enfuzyon Cozeltisi 100 mg 50 ml enfuzyon cozeltisi: 100 mg Siprofloksasin'e esdeğer 127.2 mg Siprofloksasin laktat. Ciproxin Enfuzyon Cozeltisi 200 mg 100 ml enfuzyon cozeltisi: 200 mg Siprofloksasin'e esdeğer 254.4 mg Siprofloksasin laktat. Ciproxin Enfuzyon Cozeltisi 400 mg 200 ml enfuzyon cozeltisi: 400 mg Siprofloksasin'e esdeğer 508.8 mg siprofloksasin laktat içerir. Ciproxin 500 mg tablet: Bir film kaplı tablet 500 mg Siprofloksasin'e esdeğer 582 mg Siprofloksasin hidroklorid. Ciproxin 750 mg tablet: Bir film kaplı tablet 750 mg Siprofloksasin'e esdeğer 873 mg Siprofloksasin hidroklorid. UroCiproxin: 250 mg Siprofloksasin'e esdeğer 291.5 mg Siprofloksasin hidroklorid içerir. **Farmakolojik özellikleri:** Siprofloksasin, kinolon grubundan bir aktif maddedir. Ciproxin geniş bir bakteri spektrumuna karşı güçlü bir antibakteriyel etkiye sahiptir. **Endikasyonları:** Siprofloksasin'e hassas patojenler tarafından oluşturulan, solunum sistemi, K.B.B., göz enfeksiyonları, böbrek ve üriner sistem enfeksiyonları, gonore dahil olmak üzere genital organ enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, safra yolları enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, jinekolojik ve obstetrik enfeksiyonlar, septisemi, peritonit, immün sistemi zayıflamış hastaların enfeksiyonlarında veya enfeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlarda profilaktik olarak, immünosupresiflerle tedavi gören hastaların selektif intestinal dekontaminasyonunda. **Kontrendikasyonları:** Siprofloksasin'e aşırı hassasiyeti olan hastalarda, hamilelik ve laktasyon sırasında, gelişme fazını tamamlamamış, çocuk ve gençlerde kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Siprofloksasin, epileptiklerde ve daha önce santral sinir sistemi rahatsızlığı olan (örn. düşük konvulsiyon eşiği, anamnezde konvulsiyon, azalmış serebral kan akımı, beyinde strüktürel değişim veya stroke) hastalarda, olası santral sinir sistemi yan etkileri nedeniyle, ancak tedavinin fayda/risk oranı gözetilerek kullanılmalıdır. Ciproxin alan hastalar iyi hidrate edilmeli ve aşırı alkali idrardan kaçınılmalıdır. **Yan etkileri:** Yan etkilere çok seyrek rastlanır. Gastrointestinal şikayetler (mide bulantısı, diyare, kusma, dispepsi, abdominal ağrı, meteorizm), merkezi sinir sistemi bozuklukları (baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, sağırlık, görme bozuklukları) ve deri reaksiyonları seyrek olarak görülebilir. Özellikle karaciğer harabiyeti geçirmiş hastalarda, karaciğer enzim değerlerinde geçici bir artış olabilir. **İlaç etkileşimleri:** Alüminyum ve magnezyum hidroksit içeren antasidler Ciproxin'in absorbsiyonunu azaltırlar. Bu nedenle aynı zamanda kullanılmamalı, antasid verilmesinden 1.5 saat önce veya 4 saat sonra Ciproxin alınmalıdır. Ciproxin veya teofilinin birlikte kullanımı plazmadaki teofilin konsantrasyonunun artmasına neden olabilir. **Dozaj:** Tablet için: Endikasyona ve enfeksiyonun şiddetine göre günde 2 defa 500 mg veya 750 mg'dır. Akut gonore tedavisinde 250 mg'lık tek bir tablet veya 100 mg'lık tek bir enfuzyon çözeltisi yeterlidir. i.v. enfuzyon için: Orta ve ciddi derecedeki infeksiyonlarda günde 2 defa 200 mg veya 400 mg'dır. **Uygulama:** Film kaplı tabletler çiğnenmeden bir miktar sıvı ile yutulmalıdır. Enfuzyon çözeltisi direkt olarak veya geçimli olduğu diğer enfuzyon solüsyonlarına ilave edilerek uygulanabilir. 200 mg i.v. enfuzyon 30 dakika içinde, 400 mg i.v. enfuzyon ise 60 dakika içinde uygulanır. Reçete ile satılır. **KDV'li perakende satış fiyatları:** Üro Ciproxin film kaplı tablet: 9.948.000 TL.(01.04.2003 itibariyle). Ciproxin 500 mg film kaplı tablet: 21.192.000 TL.(01.04.2003 itibariyle). Ciproxin 750 mg film kaplı tablet: 34.869.000 TL.(01.04.2003 itibariyle). Ciproxin enfuzyon 100 mg: 12.209.000 TL.(17.01.2001 itibariyle). Ciproxin enfuzyon 200 mg: 56.755.000 TL. (10.04.2003 itibariyle). Ciproxin enfuzyon 400 mg 72.389.000 TL. (27.02.2003 itibariyle).Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. Çakmak Mah. Balkan Cad. No:53 34770 Umraniye-Istanbul

Bayer

EPREX®
epoetin alfa

Yaşam Kalitesi İçin

Kronik böbrek yetmezliği eşliğindeki semptomatik veya transfüzyon gerektiren anemi tedavisi

EPREX®, r-HuEPO

Tavsiye edilen INN ismi: Recombinant human erythropoietin; Epoetin Alfa; en yaygın kısaltma: r-HuEPO. BİLEŞİMİ: r-HuEPO parenteral uygulama için steril bir solüsyondur (şişe ve kullanıma hazır şırınga).

FORMÜLÜ:

Dozaj şekilleri	Aktif bileşen (recombinant human erythropoietin)	İnaktif bileşenler		Hacim
		Albumin (Human) EP		
2000 I.U./ml şişe	16.8 mcg/ml	2.5 mg/ml	Sodyum, klorür, fosfat, enjeksiyonluk su q.s.	1.0 ml
4000 I.U./ml şişe	33.6 mcg/ml			1.0 ml
10000 I.U./ml şişe	84 mcg/ml			1.0 ml
1000 I.U./0.5 ml şırınga	8.4 mcg/0.5 ml	1.25 mg/0.5 ml		0.5 ml
2000 I.U./0.5 ml şırınga	16.8 mcg/0.5 ml	1.25 mg/0.5 ml		0.5 ml
3000 I.U./0.3 ml şırınga	25.2 mcg/0.3 ml	0.75 mg/0.3 ml		0.3 ml
4000 I.U./0.4 ml şırınga	33.6 mcg/0.4 ml	1.00 mg/0.4 ml		0.4 ml
10000 I.U./ml şırınga	84 mcg/ml	2.50 mg/ml		1.0 ml

ENDİKASYONLARI: Kronik böbrek yetmezliği eşliğindeki semptomatik veya transfüzyon gerektiren aneminin tedavisinde, kemoterapi uygulanan kanser hastalarında aneminin önlenmesi ve tedavisinde. KONTRENDİKASYONLARI: Kontrol altına alınmamış hipertansiyonu olan hastalar ile bu preparatın herhangi bir bileşenine karşı aşırı hassasiyet göstermiş olanlarda kullanılmamalıdır. İSTENMEYEN ETKİLER: Kronik böbrek yetmezliği, Baş ağrısı, eklem ağrıları, halsizlik, baş dönmesi, yorgunluk gibi grip benzeri semptomlar özellikle tedavinin başlangıcında görülebilir. r-HuEPO tedavisi sırasında en sık görülen istenmeyen etki dozla bağlı olarak kan basıncının yükselmesi veya mevcut hipertansiyonun şiddetlenmesidir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, EPREX, veya diğer eritropoietinlerle tedaviden aylar, yıllar sonra çok nadiren saf kırmızı hücre aplazisi (eritroblastopeni) bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunda, eritropoietinlere karşı antikor gözlenmiştir. Kanser hastaları: Her ne kadar klinik çalışma raporlarında, hipertansiyon insidansının EPREX, (%5) ve plasebo (%4) da benzer olduğu rapor edilmişse de, şahsi vaka hikayeleri göstermiştir ki hemoglobinde anlamlı artış görülen bazı hastalarda hipertansiyon oluşabilir. KULLANIM İÇİN ÖZEL UYARILAR: r-HuEPO, iskemik vasküler hastalıklı, epilepsi nöbet hikayesi olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. r-HuEPO, epilepsi, trombositoz ve kronik karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır. B12 vitamini ve folik asit eksikliği r-HuEPO etkinliğini azalttığı için ortadan kaldırılmalıdır. r-HuEPO tedavisi gören bütün hastalarda stabil bir düzeye ulaşana kadar en azından haftalık hemoglobin düzeyleri ölçülmeli ve daha sonra buna periodik olarak devam edilmelidir. Birçok vakada, serum ferritin seviyeleri hücre hacmi artışı ile aynı anda düşmektedir. Bu sebeple transferin saturasyon indeksi %20'nin altında ve serum ferritin seviyesi 100 ng/ml'nin altında olan her hastada demir tedavisi önerilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, EPREX, veya diğer eritropoietinlerle tedaviden aylar, yıllar sonra çok nadiren saf kırmızı hücre aplazisi (eritroblastopeni) bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunda, eritropoietinlere karşı antikor gözlenmiştir. İlaç etkisinde ani azalma gelişen hastalarda cevapsızlığın tipik nedenleri (örneğin; demir, folik asit, vitamin B12 eksikliği, alüminyum intoksikasyonu, infeksiyon veya inflamasyon, kan kaybı ve hemoliz) araştırılmalıdır. Hiçbir neden belirlenmiyorsa, kemik iliği incelemesi dikkate alınmalıdır. Saf kırmızı hücre aplazisi teşhis edilirse, eritropoietin antikorları için tahlil yapılmalı ve EPREX, tedavisi kesilmelidir. Hastalara başka bir eritropoietin verilmemelidir. Saf kırmızı hücre aplazisinin diğer nedenleri araştırılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır. GEBELİK ve LAKTASYON SÜRESİNCE KULLANIMI: r-HuEPO gebelik ve laktasyon süresince sadece olası yarar fetus üzerine olası riskten önemli ise uygulanmalıdır. ETKİLEŞİMLER: r-HuEPO tedavisinin, diğer ilaçların metabolizması üzerinde etkisi olduğuna dair bulgu yoktur. Ancak, siklosporin, kırmızı kan hücrelerine bağlandığı için ilaç etkilesimi ihtimali vardır. Eğer r-HuEPO siklosporin ile birlikte uygulanacak ise; siklosporin kan seviyesi monitorize edilmeli ve siklosporin dozu hematokrit yükselmesine göre ayarlanmalıdır. DOZAJ ve REJİM: Kronik böbrek yetmezliği hastaları; Hemodiyaliz hastaları: Tedavi 2 bölüme ayrılmıştır: Düzelme safhası: İntravenöz veya subkutan olarak haftada 3 kere 50 I.U./kg'dır. Doz ayarlaması gerekli olduğunda 4'er haftalık aralıklarla yapılmalıdır. Dozdaki her ayarlama 25 I.U./kg'a eşit olmalıdır. İdame safhası: Alışılmış doz haftada 3 kere 30-100 I.U./kg arasındadır. Bununla birlikte genellikle 30 kg altındaki çocuklar, 30 kg üstü çocuklar ve erişkinlerden daha yüksek idame dozuna ihtiyaç duyarlar (örneğin, haftada 3 kez 60-150 I.U./kg). Bu hasta grubunda maksimum dozaj haftada 3 kez 200 I.U./kg'ı aşmamalıdır. Subkutan uygulamada, ortalama doz intravenöz doza oranla %20-30 daha düşüktür. Subkutan yoldan kullanım intravenöz yoldan kullanıma tercih edilmelidir. Gene de subkutan uygulama ile cevap zayıf ve hastanın durumu ile açıklanamıyor ise zayıf cevabın ürünün hasta tarafından yetersiz absorpsiyonuna bağlı olup olmadığını kontrol etmek için geçici olarak intravenöz uygulama kullanılabilir. Peritoneal diyaliz hastaları: Düzelme safhası: 100 I.U./kg/hafta, 2 subkutan injeksiyona bölünerek. Doz ayarlaması gerektiğinde bu en az 4 hafta aralıkla yapılmalıdır. İdame safhası: Olağan doz 50 ve 100 I.U./kg/hafta arasında, iki eşit injeksiyona bölünerek. Azami doz: Haftada 3 defa, 200 I.U./kg'ı geçmemelidir. Predyaliz hastaları: Düzelme safhası: Subkutan yolla uygulanan, haftada 3 defa 50 I.U./kg. Dozda her ayarlama 25 I.U./kg'a eşit olmalıdır. İdame safhası: Olağan doz 50 ve 100 I.U./kg/hafta, 3 injeksiyona bölünerek. Azami doz: Haftada 3 defa 200 I.U./kg'ı geçmemelidir. Kanser hastaları Başlangıç dozu: Subkutan olarak haftada 3 kez 150 I.U./kg'dır. Doz arttırma: Tedavinin ilk 4 haftasında hemoglobin seviyesi haftalık olarak kontrol edilmelidir. Eğer hemoglobin 4. hafta sonunda 1 g/dl yükselmemişse EPREX, dozu haftada 3 kez 300 I.U./kg'a yükseltilmelidir. Maksimum doz haftada 3 kez 300 I.U./kg'ı aşmamalıdır. Doz ayarlaması: Hemoglobin ayda 2 g/dl'den fazla artarsa, r-HuEPO dozu %25 azaltılarak hemoglobin seviyesi ayda 2 g/dl'den daha az artacak şekilde ayarlanmalıdır. Eğer hemoglobin seviyesi 14 g/dl'yi aşarsa tedavi 12 g/dl'ye düşünceye kadar durdurulmalı ve tedaviye önceki dozun %25 altında başlanmalıdır. Kemoterapi tamamlandıktan sonra r-HuEPO tedavisine devam edilip edilmeyeceği periyodik olarak değerlendirilmelidir. Tüm hastalarda, demir seviyeleri tedavi öncesi ve süresince kontrol edilmeli ve gerekli ise demir tedavisi uygulanmalıdır. İlave olarak, B12 eksikliği, folat eksikliği gibi diğer anemi sebepleri tedaviye başlamadan önce ortadan kaldırılmalıdır. Saklama için özel uyarılar: 2 -8 °C'de saklayınız. Dondurmayınız veya çalkalamayınız ve ışıktan koruyunuz. TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ ve AMBALAJ; MUHTEVASI: EPREX, parenteral injeksiyon için, 2000 I.U./ml şişe; 6 şişelik ambalajlarda, 4000 I.U./ml şişe; 6 şişelik ambalajlarda, 10000 I.U./ml şişe; 6 şişelik ambalajlarda, 1000 I.U./0.5 ml şırınga; 6 şırıngalık ambalajlarda, 2000 I.U./0.5 ml şırınga; 6 şırıngalık ambalajlarda, 3000 I.U./0.3 ml şırınga; 6 şırıngalık ambalajlarda, 4000 I.U./0.4 ml şırınga. FİYATI ve FİYAT ALDIĞI TARİH: EPREX 2000 U/ML: 323.878.000 T.L. (14.04.2003), EPREX 4000 U/ML: 793.170.000 T.L. (14.04.2003), EPREX 10000 U/ML: 1.626.000.000 T.L. (14.04.2003), EPREX 2000 IU/0.5 ML: 331.348.000 T.L. (31.07.2002), EPREX 3000 IU/0.3 ML: 498.026.000 T.L. (31.07.2002), EPREX 4000 IU/0.4 ML: 793.170.000 T.L. (14.04.2003). DAĞITIM: CILAG AG. International 6300 Zug/Switzerland. Sağlık Bakanlığı'nın 15.2.1989 tarih ve 2039 sayılı izni ile GÜREL İLAÇ TİCARET A.Ş. tarafından ithal edilmiştir. *YALNIZ KLİNİKLERDE ve MUTLAKA DOKTOR NEZARETİNDE KULLANILACAKTIR.* Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz.

GÜREL

JANSSEN-CILAG

The purpose of this report is to describe a male patient who developed a localized form of LCH, with a solitary lesion in the anterior aspect of the 9th right rib, who was treated effectively with surgical excision of the involved rib without evidence of recurrence during a 6-year follow-up period.

CASE REPORT

A 27-year-old man, carpenter, presented with a 2-month history of boring, intense, persistent pain, localized in the anterior right side of the chest. The pain extended to the right upper quadrant, it was aggravated by respiratory movements and radiated posteriorly to the lumbar spine. There was no history of fever, weight loss, anorexia, sweating, cough, dyspnea, hemoptysis or other systemic manifestations.

Past medical history was significant in that he had undergone cholecystectomy for gallstones 5 years previously. The patient was a heavy smoker (1ppd for 8 years). There was no history of drug use, foreign travel or any exposure to chemicals or toxins.

Physical examination revealed tenderness and pain to pressure at the lower right costal area of the chest at the level of the 8th-9th rib. There was no peripheral lymphadenopathy, arthritis, jaundice, hepatomegaly or splenomegaly. Examination of the chest and heart was unremarkable. Abdomen was soft, non-tender, without palpable masses. System review was normal. Testicles were of normal size and consistency. There were no other symptoms of musculo-skeletal origin.

Laboratory tests

Hematocrit was 43,7 percent, hemoglobin 14,3 g/dl, white blood count 9,300/mm^3 (70 percent neutrophils, 25 percent lymphocytes, 2 percent eosinophils, 1 percent monocytes and 2 percent basophils). Platelet count was 309,000/mm^3. Erythrocyte sedimentation rate was 20 mm/hr and C-reactive protein 5,2 mg/l.

Microscopic examination of the urine for protein, hemoglobin, red blood cells, white blood cells, casts, crystals and microorganisms was negative. Blood glucose was 100 mg/dl, SGOT 18 U/l (normal range 8-40), SGPT 38 U/l (normal range 8-40), total serum protein 7,2 g/dl, albumin 4,8 g/dl, globulin 3,4 g/dl, serum bilirubin 0,8 mg/dl, alkaline phosphatase 118 U/l (normal range 30-117), glutamyl transpeptidase 34 U/l (normal range 5-50 U/l), and serum calcium 9,5 mg/dl (normal range 9,0-10,5 mg/dl). Serum creatinine, ures, potassium, sodium and amylase were within normal range.

Diagnostic examinations

Electrocardiogram was normal. Radiograph of the chest showed clear lung fields, normal contour of the heart and no evidence of pleural fluid. The bony structure of the chest and particularly the anterior right costal area, where the pain was located did not show any obvious abnormality. Radiograph of the skull was normal.

Ultrasonography of the upper abdomen showed absence of gallbladder due to previous cholecystectomy, normal liver and biliary tract, pancreas and kidneys. Upper gastrointestinal endoscopy was normal.

CT scan of the chest showed a lytic lesion in the anterior aspect of the right 9th rib with an inflammatory reaction of the pleura (Fig. 1). A radioisotope bone scan with 99m-technetium showed increased uptake by the anterior aspect of the right 9th rib, the area corresponding to the anatomic location of the lesion demonstrated by CT scan.

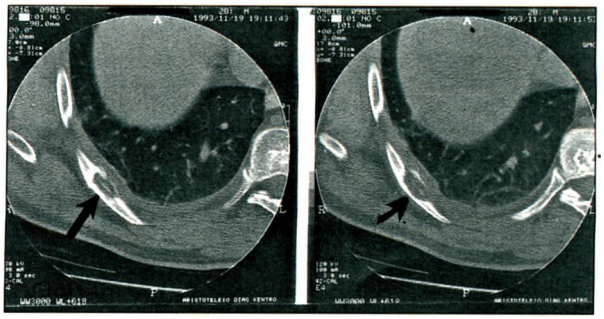


Fig. 1: CT scan of the thorax demonstrates a lytic lesion of the anterior aspect of the right 9th rib (arrow).

Clinical course

The patient was submitted for diagnostic thoracotomy. A 5,5 cm segment of the anterior aspect of the involved 9th right rib with an adjacent inflammatory mass was excised. The patient had an uneventful postoperative course and recovered fully.

Pathology

A decalcifying procedure of the surgical specimen of the excised rib segment was performed with 10% nitric acid before multiple paraffin embedded sections were processed for histology. A mixed cellular infiltrate of the connective tissue and the osseous part of the surgical specimen was observed. On hematoxylin-eosin stain the majority of the cell population was Langerhans' cells, eosinophils, neutrophils, giant cells and foamy histiocytes (Fig. 2). Langerhans' cells with the characteristic linear groove of the nuclei were identified (Fig. 3A).

The PAP-complex method was applied for immunohistochemical staining for detection on S-100 protein and lysozyme. Langerhans' cells were positive for S-100 protein (Fig. 3B) and negative for lysozyme. This finding is characteristic for the diagnosis of Langerhans' cell granulomatosis or eosinophillic granuloma (2,3).

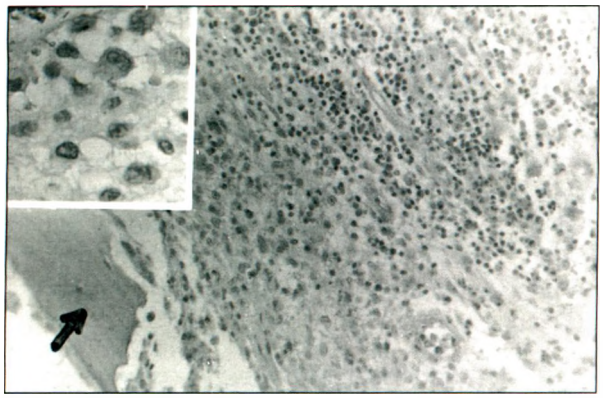
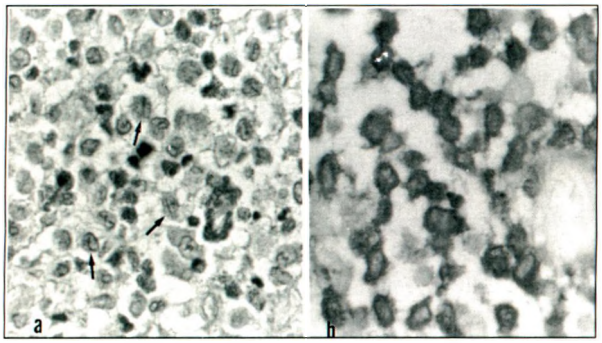


Fig.2: Light microscopy shows mixed cellular infiltrate, consistent of Langerhans' cells, neutrophils, giant cells and foamy histiocytes. At the left lower part of the panel (arrow) osseous tissue is recognized (HE x 250). At the left upper panel (inset). Langerhans' cells are shown (HE x 250).



A B

Fig.3: ***A.*** Clusters of Langerhans' cells with characteristic linear groove of the nuclei (HE x 250).
B. Langerhans' cells positive for S-100 protein by immunoperoxidase stain (HE x 400).

DISCUSSION

The case presented is of interest for several reasons. First, it represents a case of Langerhans' cell histiocytosis (LCH) localized in the rib without any pulmonary or systemic involvement. Second, the diagnosis of LCH was confirmed by histological and immunohistochemical examination of the involved segment of the excised rib. Third, surgical treatment proved effective due to the localized nature of the disease and the accessible lesion for resection without any evidence of recurrence in the 6-year follow-up period.

The term Langerhans' cell histiocytosis emphasizes the role of Langerhans' cells in the initiation of the immune reaction and the granulomatous nature of the disease (4). The term includes the entities a) eosinophilic granuloma localized to one or more sites, usually bone and lung, b) Hand-Schuller-Christian disease with multiple bone involvement and c)Letterer-Siwe disease, with diffuse visceral and systemic manifestations.

Our patient represents the type of LCH, which is localized to one bone site, similar to eosinophilic granuloma. These clinical entities represent proliferation of the Langerhans' cells which derive from histiocytes. They are antigen modulators necessary for immune response.Langerhans' cells are present in the skin and other tissues and are related to dendritic cells of the T-zone of lymph nodes (5). However, they differ from these cells by the presence of characteristic cytoplasmic organelles, called Birbeck granules, seen on electron microscopy (6). Langerhans' cells are positive for S-100 protein on immunohistochemical stain (3) and express HLA-DR antigens (7).

Eosinophilic granuloma is the most common form of the disease, which usually affects young adults and is localized in the skull, ribs, mandible and long bones (7-9). It may also involve the lungs, skin, lymph nodes and buccal mucosa. It is the least severe form of Langerhans' cell granulomatosis characterized by lytic lesions in one or more bony sites.

The pulmonary form of LCH may manifest with respiratory symptoms (cough, dyspnea, pleuritic

pain), attacks of recurrent pneumothorax and diffuse pulmonary infiltrates on routine chest radiograph. Our patient presented with pain in the lower right hemithorax, aggravated by deep inspiration without any pulmonary or systemic manifestations. The finding of an osteolytic lesion in the 8th rib of the right hemithorax on CT scan raised the possibility of metastatic bone disease, osteomyelitis, or Ewing's sarcoma.

The diagnostic role of CT in establishing the diagnosis in patients with bone lesions is well recognized. CT shows soft tissue masses and lytic lesions of the bones.

More recently, magnetic resonance imaging has been used as a diagnostic examination for the assessment of lesions which raise the clinical suspicion of eosinophilic granuloma (10,11). The most common MRI manifestation of localized lesions is reaction of bone marrow and soft tissue due to edema, with low signal intensity on T2-weighted images. However, the MRI manifestations of eosinophilic granuloma, especially during the early stage of the disease, are not specific and may simulate other bone lesions, such as Ewing's sarcoma, osteomyelitis or benign bone tumors (osteoid osteoma or chondroblastoma). Fine needle aspiration and cytology has also been used for diagnosis (12,13). However, there are significant limitations in the interpretation of cytology and histological examination is required to establish the diagnosis. We selected to proceed with excision of the involved segment of the rib, which confirmed the diagnosis of Langerhans' cell granulomatosis and proved therapeutic.

The diagnostic and therapeutic dilemmas of the solitary Langerhans' cell histiocytosis or eosinophillic granuloma are outlined by Greis and Hankin (14). Solitary bone lesions respond well to excision, curettage and radiation, provided that bone involvement is not a manifestation of systemic disease. Surgical excision provides excellent results, as was the case in our patient.

The prognosis of localized LCH is favorable. By contrast, lung involvement and pneumothorax are associated with poor prognosis. The natural history of pulmonary LCH varies. Patients with progressive pulmonary disease develop persistent symptoms and progressive loss of pulmonary function due to fibrosis, bullous formation, recurrent pneumothorax, cor pulmonale and respiratory failure. A high incidence of pulmonary and other neoplasms has also been observed in patients with Langerhans' cell histiocytosis (15).

The patient described in our case had a history of heavy smoking (1ppd for 8 years). Cigarette smoking is strongly associated with LCH, especially in patients with pulmonary involvement and it is considered a significant risk factor. Smoking on a regular basis is a more important factor than total number of packs/year. Cigarette smoking causes hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity, which is associated with LCH (16). Bombesin-like peptides stimulate fibroblasts resulting in fibrosis and exert a chemotactic effect on monocytes and Langerhans' cells. It is likely that cigarette smoking is an important risk factor in the pathogenesis of eosinophilic granuloma through neuroendocrine cell hyperplasia and fibrogenesis.

Tobacco glycoprotein (TGP), isolated from cigarette smoke, is a potent immunostimulator with production of cytokines, which may cause histiocyte proliferation in the form of Langerhans' cell histiocytosis (17). The implication of smoking in the pathogenesis of LCH is related primarily to parenchymal lung disease, but the effect on localized disease cannot be excluded, as was the case in our patient. Discontinuation of smoking is imperative in the management of patients with LCH to prevent recurrences, although there are no prospective studies regarding the effect of cigarette cessation on the natural history of the disease.

Recently, cytokines have been implicated in the pathogenesis of LCH (5). IL-3, IL-7, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), lymphocyte regulatory cytokines IL-2, IL-4 and IL-10, inflammatory regulators IL-1 alpha and tumor necrosis factor alpha (TNF-a) are produced in large amounts. These cytokines may be involved in LCH features, such as fibrosis, necrosis and osteolysis. Further research in this area may shed more light in the clinical expression of the disease and possibly in the therapeutic management.

REFERENCES

1. Beckstead JH, Wood GS, Turner RR. Histiocytosis X cells and Langerhans' cell: enzyme, histochemical and immunologic similarities. Human Pathol 1984;15:529-533.
2. Flint A, Loyd RV, Colby TV, Wilson BW. Pulmonary histiocytosis X. Immunoperoxidase staining for HLA-DR antigen and S-100 protein. Arch Path Lab Med 1986;110:930-933.
3. Weber D, Tron V, Askin F, Churg A. S-100 protein staining in the diagnosis of eosinophilic granuloma of lung. Am J Clin Path 1985;84:447-453.
4. Papadimitriou C. Textbook of Pathology. Athens: Litsas Editions, 1990:412-414.
5. Egeler RM, Favara BE, Van Meurs M, Laman SD, Claasen E. Differential in situ cytokine profiles of Langerhans' cell histiocytosis. Abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment. Blood 1999;94:4195-4201.
6. Mierau GW, Favara BE, Brenman JM. Electron microscopy in histiocytosis X. Ultrastruct Pathol 1982;3:137-142.
7. Hance AJ, Bassat F. Langerhans' cell granulomatosis. In: Stein JH, ed. Internal Medicine. St Louis: Mosby, 1994:1701-1704.
8. Fernandez-Lattore F, Menor-Serrano F, Alonso-Charterina S, Arenas-Jimenez J. Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone in pediatric patients. Imaging and follow-up. Am. J Roentgenol 2000;174:217-221.
9. Makley JT, Carter JR. Eosinophilic granuloma of bone. Clin Orthop 1986;204:37-44.
10. Beltran J, Aparisi F, Bonmati LM, Rosenberg ZS, Present D, Steiner GC. Eosinophilic granuloma. MRI manifestations. Skelet Radiol 1993;22:157-161.
11. De Schepper AM, Ramon F, Van Marck E. MR imaging of eosinophilic granuloma. Report of 11 cases. Skeletal Radiol 1993;22:163-166.
12. Elsheikh T, Silverman JF, Wakely PE, Holbrook CT, Joshi VV. Fine needle aspiration cytology of Langerhans' cell. Diagn Cytopathol 1991;7:261-266.
13. Shabb N, Fanning CV, Carrasco CH, et al. Diagnosis of eosinophilic granuloma of bone by fine needle aspiration with concurrent institution of therapy. A cytologic, histologic clinical and radiographic study of 27 cases. Diagn Cytopathol 1993;9:3-12.
14. Greis PE, Hankin FM. Eosinophilic granuloma. The management of solitary lesions of bone. Clin Orth 1999;257:204-221.
15. Tomashefski JF, Khiyami A, Kleinerman J. Neoplasms associated with pulmonary eosinophilic granuloma. Arch Pathol Lab Med 1991;115:499-506.
16. Aguayo SM, King TE, Waldron JA, Sherritt KM, Kane MA, Miller YE. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. J Clin Invest 1990;86:838-844.
17. Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z, Chang CJ, Rosenstreich DL. Decreased tobacco-glycoprotein-induced lymphocyte proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. Am. J Resp Crit Care Med 1995;151:145-150.