

# Çocuklarda Nadir Bir Şilotoraks Nedeni: Gorham-Stout Sendromu

## A Rare Cause of Chylothorax in Children: Gorham-Stout Syndrome

Engin AYDIN<sup>1</sup>, Aysel YUCAK<sup>2</sup>, Turan YILDIZ<sup>2</sup>, Zekeriya İLÇE<sup>2</sup>, Bahri ELMAS<sup>1</sup>, Mustafa BÜYÜKAVCI<sup>1</sup>,  
Dilek BİNGÖL AYDIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye  
<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye



### ÖZ

Gorham-stout hastalığı kemik dokusunun litik lezyonları ile birlikte şilotoraks ve abdominal lenfangiomanın olabildiği kompleks bir hastalıktır. Etiyolojisi halen bilinmemektedir. Tanısı hastanın kliniği, laboratuvar bulguları ve biyopsi ile konulur. Tutulan organlara göre ölümcül seyredebilir. Birçok tedavi tariflenmiş olmakla birlikte son yıllarda interferon alfa 2b ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Biz burada şilotoraks ile başvuran, kemikte litik lezyonları olan 5 yaşındaki kız hastanın klinik tanısı ve tedavisini tartıştık.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, Gorham-Stout Sendromu, Interferon Alfa-2b, Şilotoraks

### ABSTRACT

Gorham-Stout disease is a complex disease in which lytic lesions of bone tissue are accompanied by chylothorax and abdominal lymphangioma. The etiology is still unknown. The diagnosis is made by the patient's clinical and laboratory findings and biopsy results. It may be fatal depending on the organs involved. Although many treatments have been described, successful results have been reported with interferon alpha 2b in recent years. We discuss the clinical diagnosis and treatment of a 5-year-old female patient with osteolytic lesions in the bones after she was referred with chylothorax.

**Key Words:** Child, Gorham-Stout Syndrome, Interferon Alfa-2b, Chylothorax

### GİRİŞ

Gorham-stout sendromu (GSS); yoğun osteoliz veya kemik doku kaybı olarak da bilinir (1). Vasküler yapıların benign orijinli proliferasyonu ile birlikte lokalize, masif osteoliz ile karakterize son derece nadir görülen nonfamiliar bir hastalıktır (2,3). Genellikle erişkinlerde görülmekle birlikte hayatın tüm evrelerinde karşımıza çıkabilmektedir (4). Etiyolojisi ve patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Hemangioma ve lenfanjioma gibi yumuşak doku anomalileri ile birlikte %60 sıklığında görülür (5). Tedavide radyoterapi, torasik duct ligasyonu, plörodesis, interferon 2 alfa-beta gibi değişik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (6). Ancak optimal tedavi halen tariflenememiştir (7).

Burada bronkopnömoni tanısıyla tedavi alan ve daha sonra şilöz vasıfta plevral efüzyonla başvuran, humerusta litik lezyonlarının bulunması nedeni ile Gorham-Stout Sendromu tanısı konulan hastanın klinik tanısı ve tedavisi tartışıldı.

### OLGU

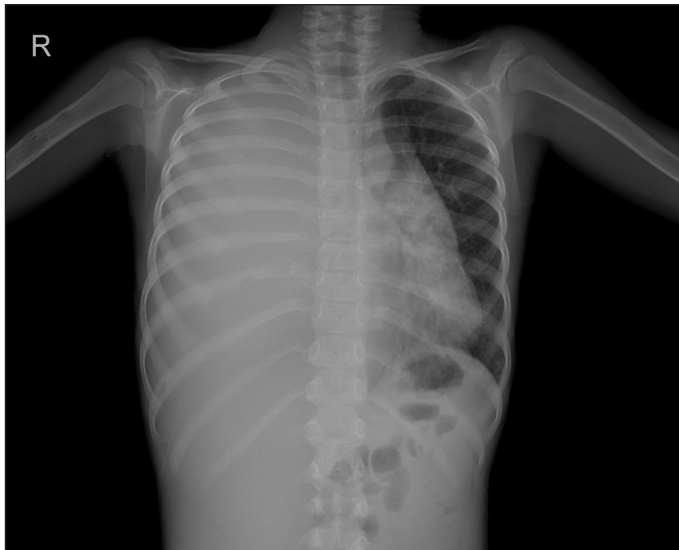
Bronkopnömoni tanısıyla 2 haftadır ayaktan tedavi alan ve cevap alınamadığı için sevk edilen 5 yaşındaki kaşektik görünümlü kız hasta, fizik muayenesinde sağ hemitoraksda solunum sesleri azalmış olup perküsyonla matite saptandı. Akciğer grafisinde sağ hemitoraksı kaplayan konsolidasyon gözlemlendi (Şekil 1). Torasentezde alınan sıvıda transüda-eksüda ayırımı Light kriterleri kullanıldı. Bu kriterlere farklı seçenekler önerilmiş olsa da Light kriterlerinin bu ayırımı sağlamada en duyarlı kriterler olduğu anlaşılmıştır (8). Light kriterleri mayi incelemesinde kullanıldığında eksüda ayırımı duyarlılık %98 bulunmuştur (9). Hastamızın plevral mayisi; eküsuda niteliğinde olup hastaya kültür örneği alınarak geniş spektrumlu antibiyoterapi başlandı. Plevral mayinin sonrasında kültür mikrobiyolojik incelemesinde bir etken saptanamadı. Biyokimyasal incelemede şilotoraksda plevral sıvı tipik olarak süt benzeri ve pıhtısız nitelikteydi. Şilöz

sıvıya tanı koymada anahtar nokta Sudan 3 boyasıyla boyanarak şilomikronların varlığının gösterilmesidir. Bu zor tekniğin yerine günümüzde daha sık örnekten trigliseritlerin araştırılması tercih edilmektedir. Plevral sıvı trigliseritlerin konsantrasyonunun 1.1 mmol/L üzerinde olmasıyla tanı kondu (10). Devam eden sürede gün aşırı yapılan toraks USG'de sıvı miktarında azalma görülmemesi ve konsolidasyon yoğunluğunda değişmemesi üzerine hastanın solunum sıkıntısının artması sebebiyle 3. günde sağ plevral alana toraks tüpü takıldı ve su altı drenajı ile takibine başlandı. Yirmi günlük antibiyotik tedavisine rağmen toraks tüpünden şilöz vasıfta sıvı drenajı devam etmesi üzerine pnömoniye sekonder şilotoraks ön tanısıyla hastaya sırasıyla total parenteral nutrisyon ve somatostatinin infüzyonu uygulandı. Lenfatik drenajı devam eden hastanın bu sırada sol femur başında ve sağ humerus proksimalinde litik lezyonlar olduğu fark edilmesi üzerine Gorham-Stout Sendromu tanısı konuldu (Şekil 2-3).

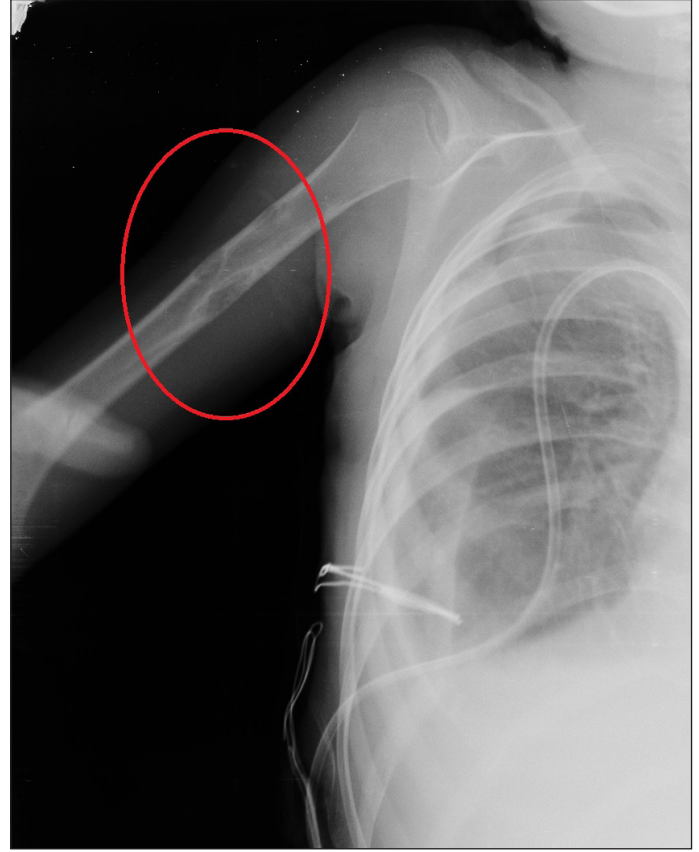
Şilotoraksa yönelik intra kaviter bleomisin ve tetrasiklin uygulandı. Mevcut tedavilere rağmen yeterli cevap alınamayan hastaya subkutan interferon alfa-2b (1.5 milyon ünite/m<sup>2</sup>, haftada 3 kez) tedavisi başlandı. Bu tedaviden sonra lenfatik drenajı kesilen hasta halen tedavinin üçüncü ayında ve stabil olarak izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Jackson tarafından 1838'de bildirilen ilk olgudan sonra Gorham-Stout Sendromunun klinik ve histolojik özellikleri Gorham ve Stout tarafından 1955'te bildirilmiştir (11). Fantom kemik, masif osteolitik kemik yıkımı, kaybolan kemik hastalığı, Gorham hastalığı gibi adlarla da anılmaktadır. Tüm yaş gruplarında ve cinsiyetlerde görülebilmekle birlikte olguların büyük çoğunluğu 40 yaşın altındadır (12,13). Ortalama görülme yaşı 25'dir, çocuklarda daha nadir görülür. Kız ve erkekler arasında eşit



Şekil 1: PAAC.



Şekil 2: Sağ humerusta osteolitik alan.



Şekil 3: Femurda osteolitik alan.

sıklıkta görülür (1,3). Bizim hastamız 5 yaşında bir kız çocuğu hastasıydı.

Olgularda bilinmeyen bir nedenle vasküler yapılarda benign proliferasyon ve kemik dokularda spontan, progressif rezorbsiyon gözlenir. Massif ve progressif kemik rezorbsiyonu, ince duvarlı endotelle kaplı vasküler veya lenfatik orijinli kapillerlerin anormal proliferasyonu ile oluşmaktadır. Lenfatik damar endotel hücrelerinin formasyon, büyüme, fonksiyon ve proliferasyonunda birçok büyüme faktörü rol almaktadır. Özellikle VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, basic fibroblast growth faktör (bFGF) ve platelet derive büyüme faktörü (PDGF-b) önemli faktörlerdendir (6.) Ayrıca tanısında lenfanjioma, iskelet anjiyomasi, anjiyo sarkom, esansiyel osteolizis ve sistemik hastalıklar düşünülmelidir (12). Tanı klinik, radyolojik ve histopatolojik inceleme ile konulur (3).

GSS ile birlikte lenfatik malformasyonlarda görülebilmektedir. Lenfatik lezyonlar alt toraks duvarında, karaciğerde ve dalakta görülebilmektedir. Literatürde GSS ile birlikte lenfatik lezyon iki olguda bildirilmiştir (5). Bizim hastamızın hikâyesinde 2 yaşında iken intraabdominal lenfangioma nedeni ile opere edilmişti. Hastamızın raporlarında mezenterik lenfangioma nedeni ile opere edildiğini tespit ettik. Literatürde GSS ile birlikte mezenterik lenfangioma olgusu bildirilmemiştir.

Dispne, ağrı, şişlik, kemik deformitesi veya ekstremitelerde patolojik kırık gibi klinik bulgularla seyrebilmektedir (5,14). Klinik semptomları tutulan kemik yerine göre değişebilmektedir. Etkilenen kemikler zayıflar, progressif ağrı olur ve bir süre sonra fraktür meydana gelir (1). Spinal kord tutulması sonucu paraplejide raporlanmıştır. Kafatası tutulumu olanlarda duyma kaybı, fasial paralizi ve cerebellum herniasyonu ortaya çıktığı raporlanmıştır (7). Dispne tek taraflı veya bilateral inatçı şilotoraks nedeni ile meydana gelmektedir. Şilotoraks torasik ductusun ve plevranın invazyonu sonucu oluşur (1,2). Nörolojik komplikasyonlar veya solunum sorunları ölüme neden olabilmektedir (1). Hastamızda tek taraflı şilotoraks mevcuttu. Ayrıca gelişme geriliği mevcuttu. Hastamız da ekstremitelerde ağrı mevcut değildi.

Radyolojik bulgular kemiklerde oluşan lezyonun evresine göre değişmektedir (5). Kemik graflerinde subkortikal ve intermedullar yama tarzında radyolusent osteolitik lezyonlar tespit edilir. Bu amaçla direkt grafi, MR ve BT kullanılır (3). Osteolitik lezyonlar baş, klavikula, vertebrada, kostalarda, pelviste ve alt ekstremitelerde görülebilmektedir (2,3). Hastamızda humerus ve femurda osteolitik lezyonlar tespit edildi.

GSS hastalarında spesifik bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Hastalığın tuttuğu sistemlerin yaygınlığına bağlı olarak laboratuvar bulgularında anormallikler olabilir. Ancak sıklıkla kan tetkikleri genellikle normaldir. Alkalen fosfataz kemik fraktürü olanlarda yüksek olabilir (1). D-Dimer yüksekliği lenfatik anomalili hastalarda sık görülür. Nadiren fibrinojen düşüklüğü ile PT ve PTT'nin uzaması görülebilmektedir. Hafif trombositopeni mevcut olabilir (15). Olgumuzda laboratuvar anomalisi mevcut değildi.



Şekil 4: Interfeon öncesi BT.



Şekil 5: Interfeon sonrası BT.

Gorham-Stout Sendromu'nun spesifik bir tedavisi olmamakla beraber son yıllarda interferon alfa 2b ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (3,13,14). İnterferon alfa 2b bir immün modülatör ve antianjiyogenetik olarak daha önce de hemanjioma tedavisinde kullanılmış bir bileşiktir (16). İnterferon alfa birçok etkisinin yanında son birkaç yılda anti anjiyogenetik özelliği ile birçok hastada kullanılmış, mekanizması tam olarak bilinmese de, muhtemelen VEGF ekspresyonunun down regülasyonunda rol aldığından, uzun süreli kullanımda damar proliferasyonunu durdurduğu bilinmektedir (6). Özellikle fibroblast growth faktör ve makrofaj üzerindeki FGFR üzerine inhibitör etkisi damar proliferasyonunu nedeniyle interferon alfa 2b tercih edilmiştir (13). Takahashi ve ark.(14) tarafından 2005 yılında GSS ve şilotoraksı bulunan 2 yaşında bir kız hastaya diğer tedavilere cevap alınamaması nedeni ile pulse kortikosteroid ve interferon alfa 2b uygulandığı ve iyi cevap alındığı bildirilmiştir. Sonraki yıllarda interferon, şilotorakslı olgularda bifosfonat, radyoterapi, oktreotide, pleruo desis, tafoxiparin, bevacizumab, diüretik, filgrastim gibi tedavilerin yanında yer almıştır. Torasik GSS'de de tek başına interferon tedavisinin yer aldığı ve gereğinde bifosfanatlarla güvenli şekilde kombine edildiği bildirilmektedir (17). Olgumuzda da intrakaviter uygulanan bleomisin ve tetrasiklin tedavisine cevap alınamayarak subkütan interferon

alfa 2b kullanılmış ve şilotoraks kademeli olarak azalmış ve kesilmiştir. Yine Türkiye'deki Kose ve ark. (11) şilotoraksli GSS olgusunda öncelikli olarak interferon alfa 2b; 1.5 milyon units/m<sup>2</sup> haftada üç sefer ardından doz tolerasyonu ile 3 milyon ünite m<sup>2</sup>'ye çıkarılmıştır.

Yeni yaklaşımların ışığında hastaların üzerindeki deneyimler arttıkça lenfanjiyogenetik büyüme faktörlerinin incelenmesi tedavide yeni hedefler ortaya koymaktadır. Lenfojenik büyüme faktörlerine karşı klinik tedavilerde interferonun yanında şilotoraks tedavide bifosfanatlarla başarılı bir şekilde kombine imatinib mesilat ve bevazulimab da kullanılmıştır (18,19).

Nadir görülen bir hastalık olan GSS'da, klinik durumlarına göre kemik lizisi ve lenfoproliferasyon her hasta için farklı olarak değerlendirilmeli, güncel literatür ve potansiyel tedaviler bireysel anlamda göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim olgumuzda steroid, antibiyotik tedavisi ve intrakaviter bleomisin'e cevap vermeyen olguda tek başına interferon 2b subkutan 3 milyon UI/kg dozunda etkin bir şekilde şilotoraksı durdurmuş yeni litik lezyon oluşumunu engellemiştir (Şekil 4-5).

## SONUÇ

Şilotoraksli olgularda nadir görülen bir antite olan Gorham-Stout Sendromu da akla gelmelidir.

Yazarlar arası çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

- Noda M, Endo C, Hoshikawa Y, et al. Successful management of intractable chylothorax in Gorham-Stout disease by awake thoracoscopic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61(6):356-8.
- De Smet K, De Maeseneer M, Huijssen-Huisman E, Van Gorp V, Hachimi-Idrissi S, Ernst C. A rare cause of dyspnea due to chylothorax. *Emerg Radiol* 2010;17:503-5.
- Kuriyama DK, McElligott SC, Glaser DW, Thompson KS. Treatment of Gorham-Stout disease with zoledronic acid and interferon- $\alpha$ : A case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:579-584.
- Brodzki N, Länsberg J-K, Dictor M, et al. A novel treatment approach for paediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax. *Acta Paediatr* 2011;100:1448-53.
- Deveci M, Inan N, Çorapçioğlu F, Ekingen G. Gorham-Stout syndrome with chylothorax in a six-year-old boy. *Indian J Pediatr*. 2011;78:737-9.
- Brodzki N, Länsberg JK, Dictor M, et al. A novel treatment approach for paediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2011;100:1448-53.
- Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T. Gorham-Stout disease of the skull base with hearing loss: Dramatic recovery and antiangiogenic therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:931-4.
- Gorham Lw, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangiomas. *J Bone Joint Surg Am* 1955;37-A(5):985-1004.
- Patel DV. Gorham's disease or massive osteolysis. *Clin Med Res* 2005;3:65-74.
- Kakhaki AD, Khodadad K, Pejhan S, Karimi S, Arab M, Saghebi R, et al. Gorham's Disease with chest wall involvement: A case report and a review of the literature. *Iran Red Crescent Med J* 2014;16. e12180.
- Kose M, Pekcan S, Dogru D, Akyuz C, Ozcelik U, Ozsurekci Y, et al. Gorham-Stout syndrome with chylothorax: Successful remission by interferon alpha-2b. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:613-5.
- Trenor CC, Chaudry G. Complex lymphatic anomalies. *Semin Pediatr Surg* 2014;23:186-90.
- Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon Alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-63.
- Takahashi A, Ogawa C, Kanazawa T, Watanabe H, Suzuki M, Suzuki N, et al. Remission induced by interferon alfa in a patient with massive osteolysis and extension of lymph-hemangiomas: A severe case of Gorham-Stout syndrome. *J Pediatr Surg* 2005;40:E47-E50.
- Timke C, Krause MF, Oppermann H, Leuschner I, Claviez A. Interferon alpha 2b treatment in an eleven-year-old boy with disseminated lymphangiomas. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:108-11.
- Hagberg H, Lamberg K, Aström G. Alpha-2b interferon and oral clodronate for Gorham's disease. *Lancet* 1997;350:1822-3.
- Grunewald TGP, Damke L, Maschan M, Petrova U, Surianinova O, Esipenko A, et al. First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomas (Gorham-Stout) with bevacizumab in a child. *Ann Oncol* 2010;21:1733-4.