

MALIGN HISTİYOSİTOZİS (VAKA SUNUMU)

Dr. Mustafa N. YENEREL*, Dr. Halil YAZICI*, Dr. Öner DOĞAN**, Dr. Tanju ATAMER*

ÖZET: Malign histiyositozis, histiyosit/makrofajlardan kaynaklanan hızlı seyirli, ateş, ikter, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve pansitopeni ile seyreden, nadir görülen hematolojik bir malignitedir. Kliniğimizde izlenen, ağır seyredip ölümlle sonlanan bir malign histiyositoz vakası bildirilmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Malign Histiyositozis

SUMMARY: MALIGNANT HISTIOCYTOSIS (CASE REPORT): Malignant histiocytosis is one of the rare hematologic malignancies which originate from histiocyte/macrophage system and characterized with fever, jaundice, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and pancytopenia. We report a case of malignant histiocytosis with unfavourable prognosis.

KEY WORDS: Malignant Histiocytosis

GİRİŞ

Malign histiyositozis, histiyosit/makrofajlardan kaynaklanan, hızlı seyirli, ateş, ikter, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve pansitopeni ile seyreden nadir bir hematolojik malignitedir (1). Bazı vakalarda tanı ancak post mortem olarak konabilir ve splenektomi sonrası dalağın histolojik ve sitolojik incelenmesi sonucu aşikar hemofagositoz ile birlikte belirgin atipik histiyosit/makrofaj infiltrasyonu saptanır (4). Burada hızlı teşhis edilen ve tedavisine başlanan ancak ağır bir seyir gösterip komplikasyonla kaybedilen bir malign histiyositoz vakası bildirilmektedir.

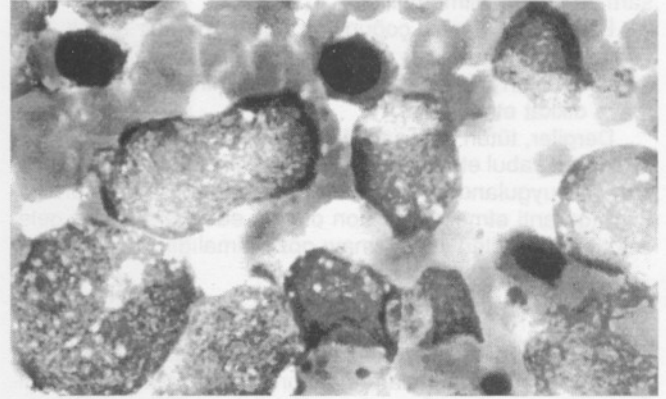
VAKA

27 yaşında erkek hasta, 2.5 aydır mevcut olan ateş, halsizlik, sarılık, ciltte morluklar, öksürük, bacaklarda şişme, karında dolgunluk hissi şikayetleri ile İstanbul'da bir devlet hastanesine yatırılmış. Pansitopeni ve hafif üremisi saptanan hasta infeksiyon hastalıkları yönünden araştırılmış ve bir etken saptanamamış. Son günlerde uykuya eğilimli olan ve idrar miktarı azalan hasta servisimize sevk ile yatırıldı.

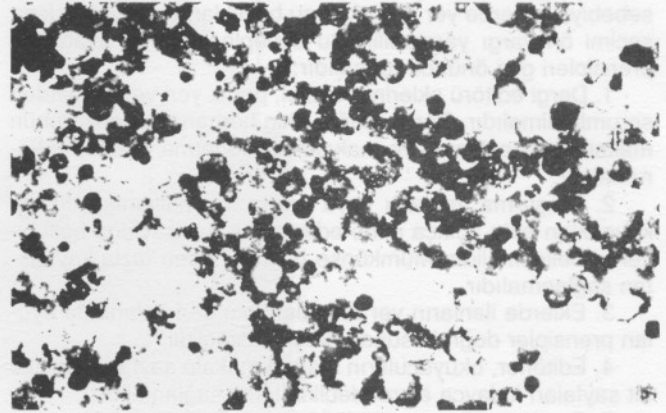
Fizik muayenede hastanın bilinci bulanık, pasif postürde, taşipneik ve soluk görünümde idi. İkter, yaygın ödem, kol ve bacaklarında ekimozlar saptandı. Aksiller ateşi 36.5°C idi. 6 cm künt kenarlı ağırlı hepatomegali ve 12 cm künt kenarlı ve ağırlı splenomegali mevcuttu. Solunum dakika sayısı 24, NDS: 96, TA: 120/80 mmHg idi.

Laboratuvar incelemelerinde lökosit: 7400/µl, Hb: 6.6g/dl, Hct: %23, MCV: 90fl, trombosit: 13000/µl. Çevre kanı yayması nötrofil parçalı: %50, çomak: %25, miyelosit: %9, metamiyelosit: %1, promiyelosit: %1, lenfosit: %8, monosit: %2, lenfomonositler hücre: %4, ortokromatofil ve polikromatofil eritroblastlar görüldü. Eritrosit fragmentasyonuna ait bir bulgu görülmedi. Kan biyokimyasında, BUN: 131mg/dl, kreatinin: 2.8mg/dl, ürik asit: 11.4 mg/dl, Na: 131 mEq/L, K: 5.5 mEq/L, alkalen fosfataz: 234 U/L, SGOT: 1007 U/L, SGPT: 455 U/L, LDH: 6811 U/L, CPK: 903 U/L, GGT: 87 U/L, total bilirubin: 12.4 mg/dl, direkt bilirubin: 9.8 mg/dl, indirekt bilirubin: 2.6 mg/dl. Arter kan gazı incelemelerinde pH: 7.02, pCO2: 11.3, pO2: 116mmHg, HCO3: 2.8 mmol/l, Baz açığı: -28.9 mmol/l, sO2: %96 olarak saptandı.

Hemostaz testleri: PZ: 20" (13"), aPTZ: 41"(34"), fibrino-



Resim 1. Kemik iliği aspirasyonu yayma preparatında büyük, sitoplazmaları granüllü ve bol vakuollü histiyositler (May Grunwald Giemsa x1250).



Resim 2. Kemik iliği yayma preparatında vakuollü sitoplazmalı, çok sayıda atipik histiyositik hücreler (May Grunwald Giemsa x310).

jen: 108 mg/dl, FDP: >20µU/ml. Kemik iliği aspirasyonunda, eritroid seriden zengin megakaryositlerin yeterli olduğu kemik iliği örneğinde %24 oranında atipik histiyositler dikkati çekti. Atipik histiyositler büyük, sitoplazması granüllü ve bol vakuollü hücreler idi (Resim 1). Kemik iliği biyopsisi: %5 yağ dokusu, her üç seriye ait hücresel elemanlar içeren hiperselüler kemik iliği içinde yer yer küçük topluluklar oluşturmuş lenfo-histiyoitik hücreler görüldü.

* İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

** İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

TABLO 1. HASTAMIZIN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ LİTERATÜR VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

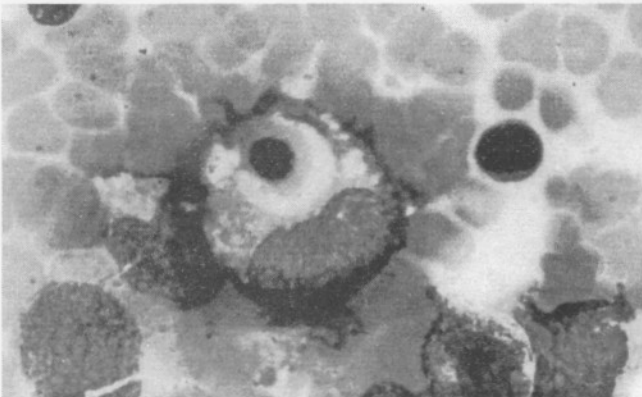
(kaynak no: 1)

	Bulgular	Sıklık %	Hastamızdaki durum
Klinik bulgular	Ateş	76-90	+
	Lenfadenopati	72-80	-
	Hepatomegali	40-76	+
	Splenomegali	36-72	+
	Halsizlik ve güçsüzlük	34-40	+
	Akciğer/plevra tutulumu	30	+
	Kilo kaybı	17-28	+
	Sarılık	28	+
	Terleme	14-24	+
	Yumuşak doku kitleleri	12-17	-
	Göğüs ağrısı	10-12	-
	Deri döküntüsü	8-10	-
Laboratuvar bulguları	Anemi	66	+
	Lökopeni	38	-
	Trombositopeni	38	+
	Lökositoz	10	-
	Lökoeritroblastoz	sık	+
	LDH artışı	sık	+
	Hiperbilirubinemi	30-40	+
	Hemofagositoz	sık	+

İmmünofenotiplemede kemik iliği mononükleer hücrelerle yapılan incelemede daha büyük ve az granüllü olarak görülen histiyositlere uyan hücrelerin de içinde bulunduğu alan çerçevelenerek yapılan incelemede hücrelerin CD16, CD14 ve CD11c'yi sırasıyla %44, %34, %42 oranında ekspres ettikleri görüldü.

Batın bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinde bir özellik saptanmadı. Akciğerden geçen kesitlerde iki taraflı plevra epanşmanı ve solda plevra kalınlaşması saptandı.

Klinik seyir ve tedavi: Hastaya malign histiyositozis, akut böbrek yetersizliği ve metabolik asidoz tanılarıyla hidrasyon, diüretik tedavi ve yatışının 3. gününde CHOP tedavisi uygulandı. Bu tedaviden sonra bol diürez sağlanan hastanın üre ve kreatinin retansiyonu ve transaminaz artışları tamamen düzeldi, hiperbilirubinemisi azaldı. Hepatosplenomegalisi geriledi. Toplam 3Ü eritrosit süspansiyonu ve aferez ile 1 Ü trombosit süspansiyonu verildi. Yatışının 12. günü nötropenik dönemde ateşi yükseldi. Hastaya Neupogen (G-CSF) (5µg/kg/gün) başlandı ve hemokültür, idrar ve boğaz kültürleri alınarak sefepime, flukonazol ve klaritromisin eklendi.



Resim 3. Eritroblast fagosite etmiş olan bir histiyosit (Hemofagositoz). (May Grunwald Giemsa x1250).

Kemik iliği aspirasyonu 18. günde tekrarlandı ve bu kez aşikar hemofagositoz ile birlikte %41 oranında atipik histiyositik hücreler görüldü. Hücreler büyük ve sitoplazmalarında çok sayıda vakuoller vardı. Çekirdekte 1-2 nukleol görülmüyordu (Resim 2,3). Tekrarlanan AC BT'sinde sağ alt lob pnömonisi saptanan hastanın solunum sıkıntısı arttı. Hastaneye yatırılışının 21. gününde ARDS tablosu ile kaybedildi.

TARTIŞMA

Malign histiyositozis her yaşta görülebilir, vakalarının yaş dağılımı 1-90 yaş (ort. 35), erkek/kadın 2.2/1 olarak bildirilmiştir (1). Hastalık sinsi başlangıçlı olabileceği gibi, akut bir seyirle haftalar içinde ölümler sonlanabilir. Deri ve akciğer gibi ektranodal bölgelerin tutulumu sıklıkla. Plevra efüzyonu veya akciğer parankim infiltrasyonu %30 oranında bildirilmiştir (3,4). Hastamızın klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de literatür bilgileri ile karşılaştırılmıştır (1). Burada da görüldüğü gibi bu bulgular büyük ölçüde

literatür ile uyumludur. Hastalığa, neden olan neoplastik hücrelerin kaynağı hakkında net bir bilgi yoktur. Çoğu vakada bu hücrelerin T veya B lenfosit dizisinden kaynaklandığı gösterilmiştir (2,5). Vakamızın immünofenotipik incelemede lenfositik belirtilere rastlanmamasına karşın monositik diziyeye ait antijenik özelliklerin saptanmasını ilginç bulduk. Gerçekten de nadir vakalarda bu özelliğe değinen araştırmacılar vardır (5). Kemik iliği aspirasyonunun ve biyopsisinin tanıya yardımcı olamayabileceği ve tanının ancak lenf gangliyonu veya diğer dokulardan alınan biyopsilerle konulabileceği de unutulmamalıdır (6). Biz vakamızda kemik iliği biyopsisi ve kemik iliği aspirasyon örneklerinde büyük, granüllü ve sitoplazmaları bol vaküollü olan histiyositik hücrelerin görülmesi ile tanıya ulaştık. Hastalığın ayırıcı tanısında Hodgkin dışı lenfoma, Hodgkin hastalığı, infeksiyon veya ilaçlara bağlı hemofagositik histiyositozis düşünülmelidir (2). Toraks ve karın BT'lerinde de lenfadenomegali saptanmayan hastada lenfoma tanısından uzaklaşmıştır. Serolojik incelemelerinde viral veya bakteriyel bir infeksiyona ait bulgu saptanmamıştır. Aylardır devam eden ve klinik durumu kötüleşen hastada daha selim seyirli olan ve haftalar içinde kendiliğinden düzelebilen infeksiyonla ilişkili hemofagositik histiyositozdan da uzaklaşmıştır. Tedavi edilmeyen vakalarda mortalite oranı %100 olarak bildirilmektedir (3,6). Çoğu hastada büyük hücreli lenfomalarda kullanılan tedavi protokolleri önerilmektedir. Tedavi sırasında da fulminan bir seyir ve erken ölüm olabilir ancak hastaların yarısında bu tedavilerle kısa süreli remisyonlar sağlanabilmektedir (3). Multipl organ tutulumu ve bunlara bağlı pansitopeni, azotemi, ikteri olan hastamızda bu bulgular destekleyici tedavi ve 1 kür CHOP tedavisinden sonra belirgin düzelme gösterdi. Ancak kısa süre içinde dalak ve karaciğerin büyümesi MH'un kötü seyrettiğini düşündürdü. Henüz 2. tedavi siklusunu yapmadan ortaya çıkan febril nötropeni hastamızda ölüm nedenini oluşturmuştur. Tanısını hasta hayattayken koyduğumuz, seyir ve komplikasyonunu izlediğimiz bu nadir vakayı ilginç bulduğumuzdan dolayı sunmayı uygun bulduk.

KAYNAKLAR

- Hess CE. Hairy cell leukemia, malignant histiocytosis, and related disorders. In: Lee GR editor. Wintrobe's clinical hematology. 9th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, p: 2170, 1993.
- Sonneveld P, van Lom K, Kappers Klunne M, Prins ME, Abels J. Clinicopathological diagnosis and treatment of malignant histiocytosis. Br J Haematol 1990; 75(4): 511-516.

- Tseng A. The treatment of malignant histiocytosis. Blood 1984; 64:48.
- Warnke RA. Malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis) I. Clinicopathologic study of 29 cases. Cancer 1975; 35:215.
- Cattoretti G, Villa A, Vezzoni P, Giardini R, Lombardi L, Rilke F. Malignant histiocytosis. A phenotypic and genotypic investigation. Am J Pathol 1990; 136(5): 1009-1019.
- Lichtman MA, Komp DM. Inflammatory and malignant histiocytosis. In William's Hematology/editors Beutler E et al. 5th ed. McGraw-Hill International edition. p885, 1995.

İmmünotenonizmde kemik iliği monoklonal hücrelerle yapılan incelemede daha büyük ve az sayıda olarak görülen histiyositlere uyum hücrelerin de içinde bulunduğu alan gerçekleştirilerek yapılan incelemede hücrelerin CD15, CD14 ve CD117'yi sırasıyla %44, %64, %42 oranında ekspres ettikleri görüldü.

Bütün bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinde bir diziyle sağlanmadı. Akciğerden geçen kesitlerde ki lümenal plevra epigamni ve solda plevra kalınlaşması saptandı.

Klinik seyre ve tedavi: Hastaya malign histiyositosis, akciğer metastazı ve metabolik asidoz tanılarıyla hastaya, diüretik tedavi ve yatışının 3. gününde CHOP tedavisi uygulanı. Bu tedaviden sonra bol diüretik sağlanan hastanın örnekleme ve transfüzyon ve transaminaz artışları tamamen düzeldi, hiperlipidemi azaldı. Hiperkalsemi de düzeldi. Toplam 30 eritrosit süspansiyonu ve ağırlıkta 10 trombosit süspansiyonu verildi. Yatışının 15. gününde nörolojik nöbetler başladı. Hastaya 10 gün 10-0.5 (500mg/gün) başlandı ve hemodinamik olarak düzeldi. 10 gün sonra 10-0.5 (500mg/gün) başlandı ve hemodinamik olarak düzeldi.

İmmünotenonizmde kemik iliği monoklonal hücrelerle yapılan incelemede daha büyük ve az sayıda olarak görülen histiyositlere uyum hücrelerin de içinde bulunduğu alan gerçekleştirilerek yapılan incelemede hücrelerin CD15, CD14 ve CD117'yi sırasıyla %44, %64, %42 oranında ekspres ettikleri görüldü.

Bütün bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinde bir diziyle sağlanmadı. Akciğerden geçen kesitlerde ki lümenal plevra epigamni ve solda plevra kalınlaşması saptandı.

Klinik seyre ve tedavi: Hastaya malign histiyositosis, akciğer metastazı ve metabolik asidoz tanılarıyla hastaya, diüretik tedavi ve yatışının 3. gününde CHOP tedavisi uygulanı. Bu tedaviden sonra bol diüretik sağlanan hastanın örnekleme ve transfüzyon ve transaminaz artışları tamamen düzeldi, hiperlipidemi azaldı. Hiperkalsemi de düzeldi. Toplam 30 eritrosit süspansiyonu ve ağırlıkta 10 trombosit süspansiyonu verildi. Yatışının 15. gününde nörolojik nöbetler başladı. Hastaya 10 gün 10-0.5 (500mg/gün) başlandı ve hemodinamik olarak düzeldi. 10 gün sonra 10-0.5 (500mg/gün) başlandı ve hemodinamik olarak düzeldi.

İmmünotenonizmde kemik iliği monoklonal hücrelerle yapılan incelemede daha büyük ve az sayıda olarak görülen histiyositlere uyum hücrelerin de içinde bulunduğu alan gerçekleştirilerek yapılan incelemede hücrelerin CD15, CD14 ve CD117'yi sırasıyla %44, %64, %42 oranında ekspres ettikleri görüldü.

Bütün bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinde bir diziyle sağlanmadı. Akciğerden geçen kesitlerde ki lümenal plevra epigamni ve solda plevra kalınlaşması saptandı.

Klinik seyre ve tedavi: Hastaya malign histiyositosis, akciğer metastazı ve metabolik asidoz tanılarıyla hastaya, diüretik tedavi ve yatışının 3. gününde CHOP tedavisi uygulanı. Bu tedaviden sonra bol diüretik sağlanan hastanın örnekleme ve transfüzyon ve transaminaz artışları tamamen düzeldi, hiperlipidemi azaldı. Hiperkalsemi de düzeldi. Toplam 30 eritrosit süspansiyonu ve ağırlıkta 10 trombosit süspansiyonu verildi. Yatışının 15. gününde nörolojik nöbetler başladı. Hastaya 10 gün 10-0.5 (500mg/gün) başlandı ve hemodinamik olarak düzeldi. 10 gün sonra 10-0.5 (500mg/gün) başlandı ve hemodinamik olarak düzeldi.



Şekil 3. İmmünotenonizmde kemik iliği monoklonal hücrelerle yapılan incelemede daha büyük ve az sayıda olarak görülen histiyositlere uyum hücrelerin de içinde bulunduğu alan gerçekleştirilerek yapılan incelemede hücrelerin CD15, CD14 ve CD117'yi sırasıyla %44, %64, %42 oranında ekspres ettikleri görüldü.