

LANGERHANS HÜCRELİ HISTİOSİTOZİS (LHH) (BİR OLGU NEDENİYLE)

Doç. Dr. Ziya METE (*) • Yrd. Doç. Dr. İsmail GÖÇMEN (*) • Doç. Dr. İbrahim ÖZTEK (**)
Uzm. Öğr. Emin SARAOĞLU (*) • Uzm. Öğr. Hüseyin BALOĞLU (**)

ÖZET: Başlıca şikayeti sağ bacakta aşırı hassasiyet ve ağrı olan 11 aylık bir erkek çocuğa, sağ tibiadan yapılan kemik biopsisi sonucu "Histiositozis-X" tanısı kondu. Radyolojik ve radyonüklid yöntemlerle yumuşak doku ve multipl kemik tutulumu gösterilen hastada, risk faktörleri nedeniyle kortikosteroid tedavisi uygulandı. 4 haftalık bir tedaviden sonra klinik ve radyolojik iyileşme saptanan hastanın 1 yıl süreyle yapılan takibinde relaps saptanmadı.

ANAHTAR KELİMELEER: Histiositozis-X, LCH, Kortikoterapi

SUMMARY: 11 month old male baby who was admitted with the chief complaint of tenderness and pain on the right leg was found to have "Histiocytosis-X according to the bone biopsy performed on the right tibia. The patient had soft tissue and multiple bone involvement which was demonstrated by radiological and radionuclide imaging. The presence of risk factors has led us to plan a treatment regimen of corticosteroids. Improvement was achieved both clinically and radiographically at the end of four week treatment and no relapses were detected on a 1 year follow-up.

KEY WORDS: Histiocytosis-X, LCH, Corticotherapy

GİRİŞ

Histiositozis sendromu, oldukça değişken, spesifik Langerhans hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize klinikopatolojik bir antitedir. Malign veya benign olabilen bu

hücreler ortak progenitör hücre (stem cell veya promonosit) den gelişirler. Bunlar primer fagositik olmayıp sonradan doku makrofajlarına dönüşen periferik monositler ve dendritik hücre popülasyonlarıdır (10,12). Histiositozis sendromu, histopatolojik olarak başlıca Langerhans hücreli histiositozis (CLASS I) ve Langerhans dışı hücreli histiositozis (CLASS II) olarak ikiye ayrılır. Class II'de HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZİS SENDROMU, SİNÜS HİSTİOSİTOZİSİ VE MASSİF LENFADENOPATİ, KSANTOGRANÜ-

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı

** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı



Resim 1: Sağ femur proksimal kısmında geniş litik lezyon (Tedavi öncesi).

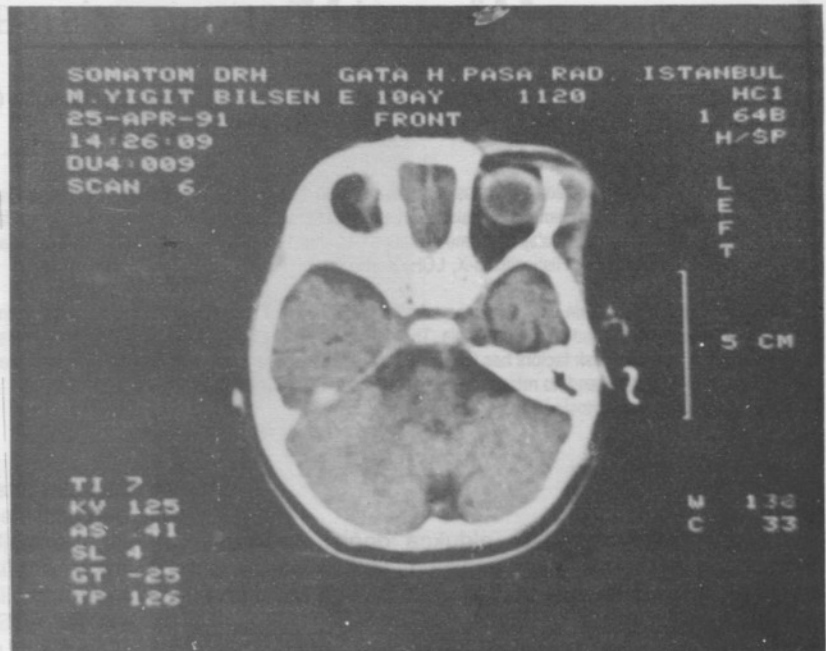
LOMA, RETİKÜLOHİSTİOSİTOMA yer alır (2,4). LHH: İnsidens; 1/200.000-1/2.000.000 arasındadır.

Erkek/Kız oranı 2/1'dir. Son yıllarda patogeneze, timus gelişim bozuklukları (9), timik hormon eksiklikleri ve bunların sonucu T-Supressor hücre sayısında azalma sorumlu tutulmaktadır (5). Karakteristik hücre, patolojik Langerhans hücreleridir. Elektron mikroskopisinde sitoplazmada endositozla ilişkili granüller (Birbeck granülleri) bulunur. Temel lezyon histiosit, granülosit ve lenfositlerden oluşan granülo madredir. Lezyon genel olarak proliferatif ve destrüktiftir. Lezyonda nekroz oluşması sonucu hasarlı doku, makrofajlar tarafından temizlenir. Ksantomatoz ve fibröz değişiklikleri oluşur. Bu aşamada Langerhans hücreleri lezyonda gösterilemezler. Klinik bulgular arasında, ateş, kilo kaybı, letarji, irritabilite gibi genel bulguların yanı sıra değişik sıklıkta görülen sistem tutulumlarına ait bulgular saptanır.

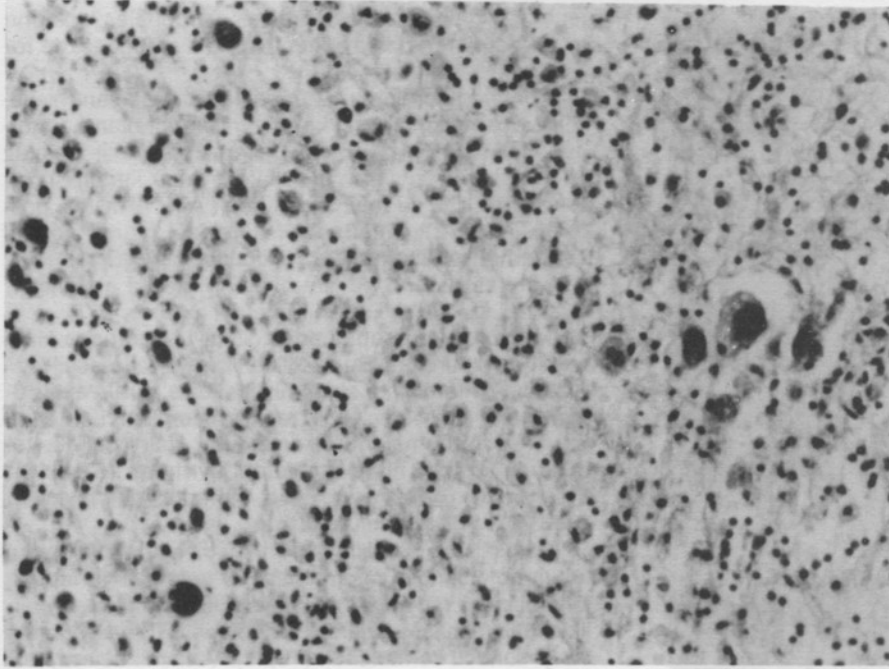
LHH'de klinik evreleme aşağıdaki şekildedir (7):

DEĞİŞKENLER	PUAN
BAŞLAMA YAŞI	
2 YAŞ ÜSTÜ	0
2 YAŞ ALTI	1
TUTULAN ORGAN SAYISI	
4'DEN AZ	0
4'DEN FAZLA	1
ORGAN DİSFONKSİYONU	
YOK	0
VAR	1
EVRELEME	TOTAL PUAN
EVRE I	0
II	1
III	2
IV	3

Hastalık doğal olarak remisyon ve relapslarla seyreder. Spontan iyileşme olabilir. Kemoterapi; 3'den fazla organ tutulumunun olduğu, organ disfonksiyonu olan vakalarda yapılabilir (15). Hastalığın erken yaşta, özellikle 6 aylıktan önce başlaması, multisistem tutulum olması kötü prognoz belirtileridir (1)



Resim 2: Sol periorbital kitlenin BT görünümü (Tedavi öncesi).



Resim 3: Arada dev tipte olanların da bulunduğu histiositik hücrelerin diffüz infiltrasyonu. (HE x 100)

OLGU SUNUMU

Normal bir perinatal seyir gösteren hastada ilk kez 3 aylıkken sağ bacakta dokunmakla hassasiyet olduğu fark edilmiş. 5 aylıkken her iki meme başında şişlik ve sertlik oluşan ve kendiliğinden geçen hastanın 6 aylıkken sağ femurda ve sol frontal bölgede şişlik olduğu belirtiliyor. Fizik Muayene: sol orbitofrontotemporal bölgede, sağ femura ve tibia bölgesinde diğer tarafa kıyasla şişlik ve altta kemik yapıda düzensizlik dışında bulgular tabii. Laboratuvar: Tam kan sayımında demir eksikliğine bağlı anemi mevcut; SERUM İMMÜNGLOBULİNLERİ: IgG: 11.1 gr/l (7-15) IgA: 0.17 gr/l (0.8-4) IgM: 0.67 gr/l (0.4-2.6); Prolaktin 22.5 ng/ml (3,17) dışında yaşla uyumlu normal.

RADYOLOJİ: Sol orbita üst lateralinde, sağ femura, sağ tibia marjinal skleroz göstermeyen litik lezyonlar mevcut (Resim 1).

TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİ: Sol orbitanın üst lateralinde fronto-temporal bölge, sol scapula, sağ femur ve sağ tibia'nın 1/2 alt bölümü hiperaktif durumdur.

BBT: Sol orbital bölgedeki kitte ve coğrafik kranyum görünümü Hand-Schüller-Christian Hst. ile uyumludur (Resim 2).

PATOLOJİ: (MAKROSKOPİ): 11 ayrı parça halinde alınan en

büyüğü 0.7* 0.5* 0.5 cm. ölçülerinde kirlı sarı, kahverengi düzensiz şekilli tamamen yumuşak dokulardan oluşan küretaj materyeli.

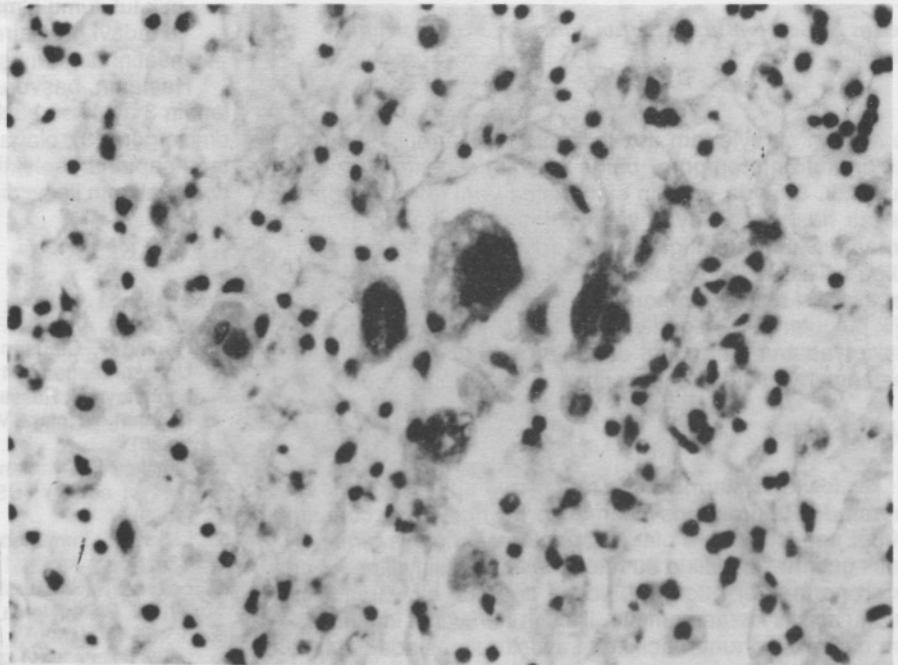
(MİKROSKOPİ): Dokunun hemen hemen tamamı retiküler tipte veya histiositik hücrelerin yoğun olduğu, daha az olarak lenfosit, plazmasit, eosinofil, çok nadiren de nötrofil PNL'lerin oluşturduğu bir infiltrasyonla kaplıdır.

Histiositik hücreler geniş asidofilik dendritik uzantılara sahip sitoplazmaları olan, kromatinden fakir, çentikli bir ya da bazen çok çekirdekli, bir kısmı dev hücre yapısındadır. Lenfositlerden zengin alanlarda bu histiositik hücrelerin oluşturduğu fokal granülomatöz tipte yapılarada rastlanmaktadır. Bazı kısımlarda hafifçe bağ doku elemanlarının artımı, hemosiderin birikimi ve çok dar kemik spikülleri izlenmektedir (Resim 3,4).

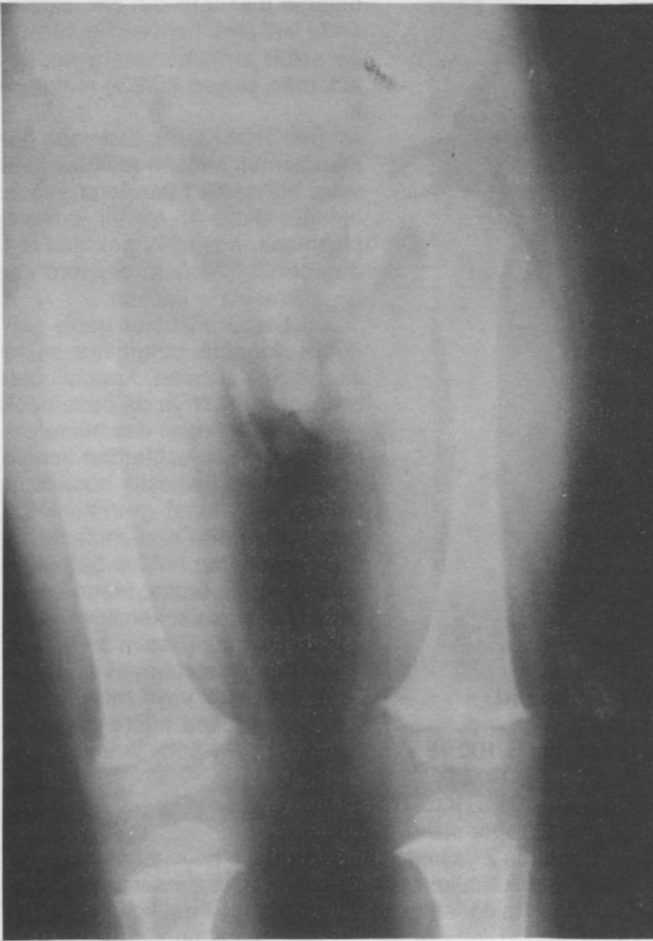
İmmünohistokimyasal tetkiklerde histiositik veya retiküler tipteki Langerhans hücre sitoplazmalarında S-100 ve Vimentin (+), LCA (-) olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: HİSTİOSİTOZİS-X; olarak rapor edilmiştir.

Hastanın 2 yaşından küçük olması, başvuru anında multifokal kemik tutulumu ve yumuşak doku tutulumunun varlığı gibi risk faktörleri gözönüne alınarak 2 mg/kg Prednisolone



Resim 4: Histiositik veya retiküler tipte, bazıları geniş dendritik sitoplazmalı multinükleer Langerhans hücreleri. (HE x 200)



Resim 5: Sağ femurun tedavi sonrası (3 ay) normale dönüşü.

ne 4 hafta süreyle tam doz kullanıldı. Bu sürenin sonunda sol orbitofrontotemporal bölge şişliğinde belirgin azalma saptandı. 3. ayda yapılan sintigrafide yeni lezyon saptanmayan hastanın 6. ayda yapılan tetkiklerinde yeni lezyon olmadığı; kemik sintigrafisinde sol orbitofronto temporal bölge ve sağ skapuladaki tutulumun çok azaldığı, femura ve tibia'daki aktivitenin normale döndüğü saptandı. Radyolojik bulgular da sintigrafide destekler şekildedir (Resim 5). Biokimyasal ve hormonal değerleri normal sınırlarda olan hastanın 1 yıl süreli kontrollerinde relaps saptanmadı.

TARTIŞMA

Histiositozis, karmaşık ve tam olarak anlaşılamamış bir kavramdır. Langerhans hücrelerinin bu hastalıkta çoğalan primer patolojik hücre olarak tanımlanması olaya biraz aydınlık getirmekle birlikte bu hücrenin immün sinyallere yanıt veren normal bir hücre mi, yoksa anormal bir varyant mı olduğu açıklık kazanmamıştır. Bu sorunun yanıtı immün sistem disfonksiyonunun açıklığa kavuşturulmasında yatmaktadır (10). Histiositozis-X'li hastalarda rapor edilen timus patolojilerinin (displazi, dismorf, nonspesifik involusyon) hastalığın seyriyle ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte vakamızda bu bulguya rastlanmamıştır (9). Ayrıca timik faktörle-

rin eksikliği ve bunların T-lenfosit subpopülasyonlarına (supressör oranında azalma) etkisinin patogeneze rolü olduğu bildirilmektedir (5).

Lenfoid hücrelerin bazı antijenlerini taşıyan, histiositik veya retiküler hücrelerin ayrı bir tipi olan Langerhans hücreleri; histokimyasal olarak zayıf asit fosfataz ve nonspesifik esteraz aktiviteleri, buna karşılık Lölil β -Naftil Amilaz ve membrana bağlı ATP aktivitesi gösterebilirler (12). İmmünohistokimyasal olarak normal Langerhans hücreleri ve Histiositozis-X hücreleri S-100 protein, Leu 6, Ia-like antijen, Peanut agglutinin, siyalize Leu-M1 antijen ve Vimentin (+)'dir.

Makrofajlarda saptanan lizozim, Langerhans Hücrelerinde bulunmaz. Bu özellikleri ile ayrıca; massif lenfadenopati ile birlikte sinüs histiositozis, viral veya parazitik ajanlara bağlı Atipik reaktif hiperplazi, Lenfomalar, Metastatik melanom-karsinoma, Hairy cell leukemia ve Malign histiositozisten ayrılırlar (5,12,16). Vakamızda S-100 protein ve Vimentin belirleyicileri kuvvetli (+) olarak bulunmuştur.

Patolojik olarak LHH tanısı alan bir hastada diğer tutulum bölgelerini saptanması ve tedaviye yanıtın izlenmesinde, radyolojik ve radyonüklid yöntemlerin birlikte kullanılması ve gerekli bölgelerin CT ile taranması en iyi sonucu vermektedir (13,17). Vakamızda radyolojik olarak normal değerlendirilen sağ skapula tutulumu Tc 99 m kemik sintigrafisi ile ortaya konmuştur.

Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış bu hastalığın tedavisinde kombine kemoterapi, radyoterapi, intralezyonel steroid tedavisi, immünoterapi gibi yaklaşımlar mevcuttur (8,14,15). Burada, McLelland'ın çalışmasında olduğu gibi (8), diğer agresif tedavi yaklaşımlarına göre niseten daha az riskli olan tek başına kortikoterapi uygulanmış ve bundan olumlu sonuç alınmıştır. Tek olan vakamızdan aldığımız olumlu sonuç, genelleme yapılsa da bu tip bir tedavi protokolünün ağır sistemik tutulumu olmayan, fakat multipl tutulumlar nedeniyle tedavi gerektiren vakalarda uygulanabilir olduğu kanaatini doğurmuştur.

Hastanın, başvuru 11 aylık olmasına karşın, şikayetlerinin 3 aylıkken başlaması, bizim literatürde tespit ettiklerimize göre (3), olağandışı bir başlama yaşıdır. Ayrıca hastada saptanan selektif IgA eksikliği ve geçici hiperprolaktinemi vakanın ilginç diğer bir yönünü oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bezaalinn JL, Moya E, Navajas A. Histiocytosis X. Apropos of 18 cases. An. Esp. Pediatr. 27 (2): 122-126 (1987).
2. Herling T, Clausen N. Histiocytosis syndrome in children. Ugeskr. Laeger. 151 (4): 225-228 (1989).
3. Langmayr JJ, Russegger L. Eosinophilic bone granuloma in an 8-month-old infant. Wien. Klin. Wochenschr. 102 (18): 547-549 (1990).
4. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 1st ed. NY, US Churchill Livingstone Inc. p: 359-373 (1989).
5. Leikin SL. Immunobiology of histiocytosis-X. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1 (1): 49-61 (1987).
6. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia, London, Tokyo JB. Lippincott Company. p: 436-440 (1990).
7. Levin PT, Osband ME. Evaluating the role of therapy in histiocytosis-X. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1: 35 (1990).
8. McLelland J, Broadbent V, Yeomans E, Malone M, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: the case for conservative treatment. Arch. Dis. Child. 65 (3): 301-303 (1990).

9. Newton WA Jr, Hamoudi AB, Shannon BT. Role of the thymus in histiocytosis-X. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1 (1): 63-74 (1987).
10. Osband ME. Histiocytosis X. Langerhans cell histiocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1 (4): 737-751 (1987).
11. Rabkin MS, Kjeldsberg CR, Wittwer CT, Marty J. A comparison study of two methods of peanut agglutinin stainig with S100 immunostaining in 29 cases of histiocytosis-X (Langerhans' cell histiocytosis). *Arch. Pathol. Lab. Med.* 114 (5): 51-515 (1990).
12. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology* 7th ed. St. Louis, Toronto, Washington, DC, The CV Mosby Company. p: 1298-1300 (1989).
13. Schaub T, Ash JM, Gilday DL. Radionuclide imaging in histiocytosis X. *Pediatr. Radiol.* 17 (5): 397-404 (1987).
14. Selch MT, Parker RG. Radiation therapy in the management of Langerhans cell histiocytosis. *Med. Pediatr. Oncol.* 18 (2): 97-102 (1990).
15. Starling KA. Chemotherapy of histiocytosis. *Med. Pediatr. Oncol. Clin. North. Am.* 1 (1): 119-122 (1987).
16. Stingl G, Wolff K. Origin and functions of Langerhans Cells and their role in disease. In *lymphoproliferative diseases of the skin*. Ed. Goos M, Christopters E. Berlin, Heidelberg, New York. Springer Verlag. p: 34-40 (1982).
17. Wagenknecht C, Lips H, Nitz I, Hilgenfeld E. Diagnostic evaluation of skeletal scintigraphy in comparison to roentgen studies in histiocytosis X in childhood. (Case report). *Kinderarztl. Prax.* 58 (7): 355-362 (1990).
18. Wirtschafter JD, Nesbit M, Anderson P, McClain K. Intraleisional methylprednisolone for Langerhans' cell histiocytosis of the orbit and cranium. *J. Pediatr. Ophtalmol. Strabismus.* 24 (4): 194-197 (1987).