

Histiositoz Grubu Hastalıklar

(Tanım, Sınıflandırma, Klinik ve Patoloji, Vaka Örnekleri)

Dr. Selim Atakan* / Dr. Behçet Tınaztepe**

Histiositoz grubu hastalıklar; tümöral yapıya benzeyen, bazen değişken değerlerde lipid de içerebilen histiositlerin anormal proliferasyonu ile karakterize, bir gurup kliniko-patolojik tabloları belirlerler. Bir çok yazarlar bu gruba giren tüm hastalıkların, tek bir antitenin geniş bir klinik spektrumu içinde görülen değişik tabloları olduğu kanısındadırlar.^{4,5,12} Bu alt grupların da proliferasyon gösteren hücrenin matürasyonunun belli bir düzeyinde bulunmasına bağlı olarak ortaya çıktığı varsayılmaktadır.⁴ Hastalığın nedeni bilinmemekle beraber, enfeksiyöz bir ajana bağlı olduğunu söyleyen,^{3,13} ya da lösemi veya lenfoma gibi neoplastik bir hastalığa karşı, anormal bir reaksiyon şekli de oluştuğuna inanan yazarlar bulunmaktadır.^{5,13}

Histiositoz grubu hastalıklar çeşitli yazarlar tarafından sınıflandırılmaya çalışılmıştır.^{4,5,11,12} Yapılan sınıflandırmalar içerisinde kolay yorumlanabilmesi açısından Rappaport'un sınıflandırması (1966), ve ayrıca hücre matürasyonunu kriter olarak alma açısından da Cline ve arkadaşlarının sınıflandırması (1973), bugün için oldukça geçerli sınıflandırmalar olarak sayılmaktadırlar.

Rappaport'un Histiositoz Grubu Hastalıkları Sınıflandırması:

1. Malign Histiositoz
2. Ayrışmış İlerleyen Histiositoz
 - a) Akut Ayrışmış Histiositoz (Letterer-Siwe)
 - b) Kronik Ayrışmış Histiositoz (Hand-Schüller-Christian, Eozinofilik Granülom)

* H. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Asistanı.

** H. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Profesörü.

Cline ve Arkadaşlarının Histiositoz Grubu Hastalıkları Sınıflandırması:

1. Çok Az veya Değişken Hücre Ayrışımı Olan Tipler
 - a) Akut Monositik Lösemi
 - b) Retikülüm Hücreli Sarkom
2. Orta Derecede Hücresel Ayrışımı Olan Tipler
 - a) Letterer-Siwe
 - b) Histiositik Medüller Retiküloz (Scott Robb-Smith)
3. Tam Ayrışım Gösteren Histiositlerle Olan Tipler
 - a) Hand-Schüller-Christian Hastalığı
 - b) Eozinofilik Granülom
 - c) Lokalize Histiositom

Klinik

Malign histiositoz, hem çocukluk çağında, hem de adütlerde görülebilir. Adütlerde görülen tipine "Histiositik Medüller Retiküloz" denmiştir.¹⁵ Başlangıç oldukça sinsidir. İlk belirtilerle beraber kilo kaybı ve kuvvetsizlik kendini gösterir. Başlangıçta, deriyi tutan tipinde ilk olarak papüloskumaöz küçük döküntüler, daha sonra dalak, karaciğer ve lenf düğümlerinde büyüme oluşur. İlk önce viserleri tutan vakalara sık olarak rastlanır.¹² Kan tablosunda anemi, lökopeni, trombositopeni, kemik iliğinde bizar histiositlere rastlanabilir.

Letterer-Siwe; deri, viserler ve kemiği tutar, genellikle 0-1 yaşları arasında ortaya çıkar. Önceleri böcek ısırığına bağlı sanılan tek, sert ve kırmızı deri nodülleri belirir. Daha sonra, bütün vücuda yayılan bu makülopapüller döküntülerle beraber yaygın lenfadenopati, karaciğer ve dalak büyümesi ortaya çıkar. Bu devrede henüz litik kemik lezyonları ortaya çıkmamıştır. Anemi, lökopeni, trombositopeni, kanama diyezleri ve pyojenik enfeksiyonlar olur. Kemik iliğinde sıklıkla histiosit görünümünde hücrelere rastlanır.

Hand-Schüller-Christian hastalığı, çocukluk çağı hastalığı olması na karşın, adült çağda da rastlanmış vakalar vardır. Hastalığın gelişimi yavaştır. Bir araştırmadan çıkarılan sonuca göre 40 vakanın yarısı yaşamakta, diğer yarısı da başlangıçtan 10-15 yıl sonra kaybedilmektedir (Oberman 1961). Klasik olarak, diabetes insipidus, ekzoftalmos ve radyolüsent kemik defektleri triadı ile tanınır. Triadın üçünün de birarada

görülebilmesi oldukça enderdir. En çok yassı kemikleri tutar. Değişik lokalizasyonlarda lezyonların oluşmasına bağlı olarak, hipofizer cücelik, adiposogenital sendrom, hidrosefali, diş etlerinin şişmesi, bollaşması yanında karaciğer, dalak ve lenf düğümlerinde büyüme ortaya çıkar.

Eozinofilik granülom; klinik gidiş olarak histiositoz grubu hastalıkların en iyi huylu tipidir. Vakaların tümüne yakın bir kısmı çocukluk, adolesans ve erken adult çağlarda görülür. Erkeklerde daha fazla olup, % 50 vakada tek odağı, geri kalanında ise iki veya daha fazla bölgeyi tutar. En çok kemiklerde rastlanmaktadır. Bir veya her iki frontal kemikte litik lezyonlar oluşur, daha ender olarak da kosta, femur ve pelvis kemiklerini tutar.

Radyolojik Bulgular: Karaciğer ve dalak büyümesine ait belirtilerden başka, kemikteki litik lezyonlar en başta gelen bulgular arasındadır (Şekil 1). Etrafında skleroz ve periost reaksiyonu olmayan, keskin kenarlı, oval veya yuvarlak radyolüsent defektler, bu tip lezyonlar için karakteristiktir. En sık kranial kemiklerde, daha az olarak da uzun kemiklerde rastlanır. Yassı kemiklerdeki küçük lezyonların birleşmesiyle ortaya çıktıkları için büyük düzensiz defektler şeklinde görülürler. Tek bir vertebra korpusunu tutan lezyonlarda, aksi kanıtlanmadıkça bu lezyonu eozinofilik granülom olarak kabul etmek gerekir.²



Şekil 1

Sol femur üst ucunda osteolitik lezyon

Gross ve Histopatolojik Bulgular:

Histiositoz grubu hastalıkların akut ve fatal seyreden tiplerinde otopsi yapıldığı zaman, akut ve subakut lösemilerde rastlanan bütün bulgular gözlenir. Dalak, karaciğer ve lenf düğümleri aşırı derecede büyük bulunur. Oral mukozada ülserasyonlar, kaslarda erime, seröz kavitelerde hemorajik efüzyonlar ve dalakta infarktüsler kaydedilen diğer bulgular arasındadır.

Mikroskopik incelemelerde özellikle deri, dalak, karaciğer, lenf düğümü ve kemik iliğinde histiosit kökenli hücreler saptanır. Bu hücreler hastalığın malignite düzeyine göre atipik veya normal görünümde olabilirler. Malign histiositoz tipinde proliferasyon gösteren sinüs histiositlerinde fagositoz, pleomorfizm, çekirdekte hiperkromazi, mitotik aktivitede artma; bu hücrelerin genç şekilleri yanısıra büyük lenfositler, nadir multinükleer dev hücreleri ve plazma hücreleri görülebilir. Lenf düğümlerinde perikapsüler infiltrasyon ve yapısal bozukluk izlenmez. Lenfomalardan farklı olarak proliferen histiositler tümöral görünümde kitleler yapmazlar. Letterer-Siwe'de oldukça iyi ayrılmış histiositler bütün retiküloendotelial sistemde çoğalmışlardır. Bunlarda fagositoz belirgin değildir ve mitoz ender olarak vardır. Olaya dev hücrelerinin de az sayıda katıldığını görürüz. Hem malign histiositoz, hem de Letterer-Siwe tanısı almış vakalarda histiositlerin ultrastrüktürel incelenmesinde, sitoplazmalarında "Langerhans Granülü" adı verilen patognomonik oluşumların bulunduğunu saptanmıştır.⁸

Hand-Schüller-Christian hastalığında görülen histiositlerin sitoplazması daha geniştir; intrasitoplazmik yağ, granüller ve daha sonra vaküoller şeklinde toplanır. Bu toplanan yağ, Sudan boyaları ile boyanabilir, polarize ışıktaki çift kırıcı olarak saptanır. Bu lipid daha çok kolesterol ve kolesterol esterleri karakterindedir. Eozinofilik granüositlere, eosinofilik granülomda olduğu gibi, bu hastalıkta da rastlanır. Eozinofilik granüloim ile Hand-Schüller-Christian hastalığının yalnız başına mikroskopik görünümleriyle ayırdedilmesi olanaksız olabilir. Ancak, eozinofilik granüositlerin eozinofilik granülomda daha yoğun olması beklenir. Radyolojik ve klinik bulgular ayırıcı tanıda bize yardımcı olur.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıyı iki ayrı grupta düşünmek gerekir:

- a) Histiositoz grubu hastalıkların kendi aralarında ayırıcı tanıları
- b) Histiositoz grubu hastalıklar ile diğer hastalıklar arasındaki ayırıcı tanıları.

Histiositoz grubu hastalıklarından özellikle Malign Histiositoz ve Letterer-Siwe karıştırılabilmektedir. Rappaport'a göre; Letterer-Siwe'de deri lezyonlarının incelenmesinde, neoplastik histiositler derminin yüzeyinde, Malign Histiositoz'da ise derminin derinlerinde ve adnekslerin çevresinde bulunmaktadır.

Ayrıca, ayırıcı tanıda; yaşın, klinik ve laboratuvar bulgularının yanısıra, hastalığın klinik gidişi de önemli rol oynar.

Diğer hastalıklardan ayırdedilebilmesinde ise, Histiositoz grubu hastalıkların yanında, lenf düğümünün reaktif histiositik proliferasyonunu, Hodgkin hatağıını, imünoblastik lenfadenopatiyi ve histiositik tip malign lenfoma gibi hastalıkları ön planda düşünmek gerekir. Aşağıdaki tabloda, Cline ve arkadaşları ile⁴ Yam ve arkadaşlarının¹⁶ birbirlerinden ayrı olarak yaptıkları araştırmalar birleştirilmiş ve ayrıca histokimyasal reaksiyonlardan faydalanılarak, ayırıcı tanıda kuvvetli kriterler elde edilmiştir. (Tablo I)

TABLO I: AYIRICI TANIDA HİSTOKİMYASAL REAKSİYONLAR (Cline -Yam)

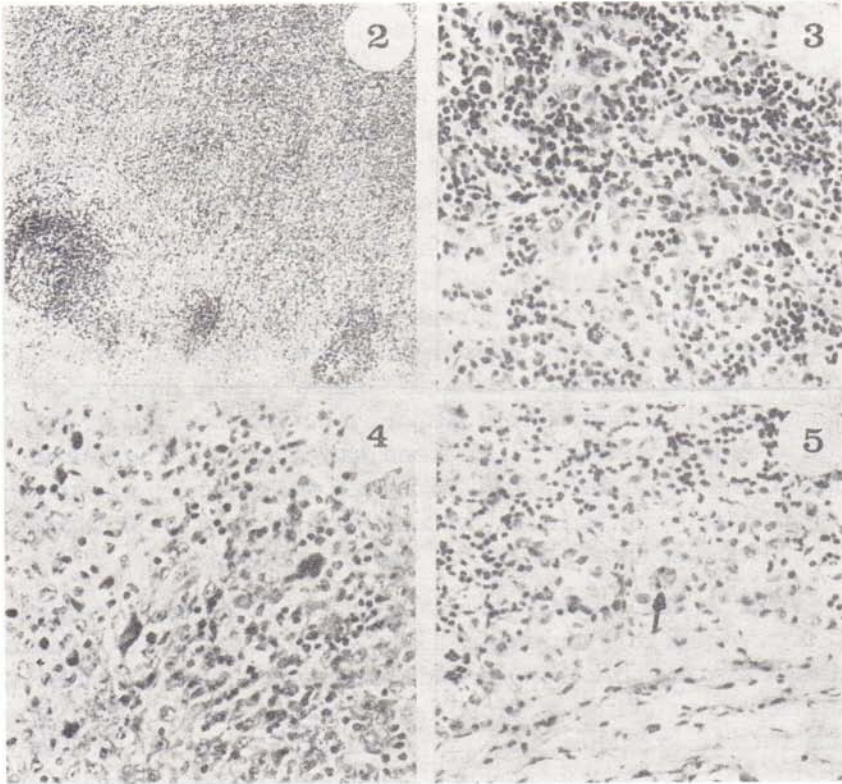
BOYA	Normal Monosit	Malign Monosit	Malign Histiosit	Granülosit	Lenfosit
Alkalen fosfataz	0	0	0	3+	0
Asit fosfataz ¹	3+	2+	3+	3+	0-1+
Asit fosfataz ²	?	0	3+	?	?
P.A.S.	diffüz 2+	?	diff 1+	diff 2+	granüle 3+
Sudan siyah	2+	0-1+	1+	3+	0
β-Glükuronidaz	1+	0-1+	0-1+	3+	0
Esteraz ASD Klorasetat	0	0	?	4+	0
Esteraz a-naftil Asetat	4+	2+	0-1+	0	0
Peroksidaz	2+	0-2+	0	4+	0

(1) Tartrat'a dirençli değil (2) Tartrat'a dirençli

Vaka 1: Aşağıdaki vaka Malign Histiositoz tipine bir örnektir ve hastahanemizce takip edilmiştir.

C.Ö. 558005 protokol numaralı, Hacettepe Çocuk Sağlığı Enstitüsünün 35. bölümünde yatmış 3 yaşında bir erkek çocuktur. 27.9.1974 tarihinde iştahsızlık, kaşıntı ve karın şişliği yakınmaları ile başvuran hastanın fizik muayenesinde; büyüme geriliği, solukluk, hepatomegali (7 cm), splenomegali (8 cm) ve yaygın mikrolenfadenopati bulunmuştur. Yapılan laboratuvar çalışmalarında, patolojik olarak, kemik iliği yaymasında eritrosit serisi azalmış ve megakaryositler kaybolmuş olarak görülmüştür.

Akciğer filminde staz bulguları gözlenmiş, kemik grafileri normal olarak saptanmıştır. Bir lenf düğümü tanı için çıkarılmış ve pediatrik patoloji bölümüne gönderilmiştir. Mikroskopik muayenede (Şekil 2-5) lenf düğümünün yapısının korunmakla beraber, sinüs histiositlerinin proliferasyonuna ikincil olarak bozulduğu, birbirleriyle sinsitiyal yapı göstermeyen, tek çekirdekli, pleomorfik, kalın kromatin ağına sahip sitoplazmaları geniş hücreler ve bunların genç şekilleriyle kaplandığı görülmüştür. Ayrıca bu alanlarda eritrofagositoz matürasyon gösteren histiositlerde izlenmiş, ender mültnükleer dev hücreleri, plazma hücreleri ve lenfositler de dikkati çekmiştir. Rappaport sınıflandırmasına göre bu vaka malign histiositozun visceral formuna girmektedir.



Şekil 2-5

Malign histiositoz vakasında lenf düğümünden hazırlanan kesitlerde sinüzoidlerde proliferen histiositler foliküler yapıyı yer yer bozmakta fakat kitleler oluşturmamaktadır (Şekil 2: X 64) Prolifere histiositlerde ayrışım gösterenler, göstermeyenler ve genç histiositler, plazmositler, ender birden fazla çekirdekli histiositler ve eritrofagositoz veya nükleer fagositoz, mitoz, karakteristik yapıyı oluşturur. (Şekil 3,4,5 : X 400)

Hastaya biyopsi tanısını izleyen günlerde iki kür vinblastin verilmiş ve, evine taburcu edildikten bir hafta sonra şiddetli bir kanama sonrası exitus olduğu öğrenilmiştir. Hastanın hastahaneye başvurmasından exitus olduğu güne kadar geçen süre yaklaşık olarak kırk gündür.

Vaka 2: A.C. 280502 protokol numarası ile bölüm 37'de yatmıştır. Dört aylık erkek hasta, bir aydan beri ağız içinde, el ayaklarında, tabanda, sırtta daha belirgin olmak üzere peteşi şeklinde çıkan morluk yakınmalarıyla kliniğimize getirilmiştir. Hastanın soluk olduğu, hematemez, melena, hematüri izlendiği, iştahsız olduğu öğrenilmiştir. Fizik muayenede kraniotabes, solukluk, irritabilite, yaygın peteşiler, gingival hipertrofi, gingival ülserasyon, servikal lenfadenopati, raşitik rozari, karın, göğüs ve sırtta makülopapüller lezyonlar, hepatosplenomegali, epispadias ve bilateral hidrosel bulunmuştur.

Laboratuvar muayenesinde hemoglobin 4,39 gm.; hematokrit % 19; beyaz küre 4500/mm³; trombosit 108000/mm³; kemik iliğinden yapılan yaymalarda retikülüm hücrelerinde artma, eritroid hiperplazi; akciğer grafilerinde minimal infiltrasyon; çene ve uzun kemik grafilerinde litik lezyonlar; intravenöz pyelografide hepatosplenomegali ve karında 5-6 cm. çaplı yumuşak doku dansitesi görülmüştür.

Alınan eksizyonel deri biyopsisinde, (Şekil 6) dermisin yüzeysel kısımlarını tutan, büyük, asidofilik sitoplazmalı, veziküllü çekirdekli histiositlere rastlanılmıştır. Dev hücreleri görülmemiştir. Hücrelerde atipi saptanmamış ve klinikopatolojik değerlendirme yapılarak vakanın Letterer-Siwe olduğuna karar verilmiştir. Bunun üzerine hastaya, hemoglobini yükseltmek için eritrosit süspansiyonu verilmiş, akciğer enfeksiyonu nedeniyle antibiyotik tedavisine başlanmıştır. Letterer-Siwe yönünden de 2 mg/kg diltiazem ve 2,5 mg. metotratsat gün aşırı verilmeye başlanmış, ancak hasta, hastahaneye başvurmasından dokuz gün sonra hemorajik diyatezler sonucu eksitus olmuştur.

Vaka 3: H.E. 546874 protokol numarası ile bölüm 37'de yatmıştır. Karın şişliği ve vücudundaki lekeler yakınmalarıyla hastahanemize getirilen hastanın fizik muayenesinde hepatosplenomegali, vücutta yaygın peteşiler, umbilikal ve skrotal herni bulunmuştur. Laboratuvar çalışmalarında hemoglobin 4,07 gm.; hematokrit % 17; beyaz küre 22700/mm³; demir/demir bağlama oranı % 14; kemik iliğinden yapılan yaymada megakaryositlerin yokluğu; uzun kemik grafilerinde femur distalinde genişleme bulunmuştur.

Deri ve karaciğerden alınan doku örneklerinden hazırlanan biyopsiler tanı için yararlı olmamış, en sonunda lenf düğümünden hazırlanan kesitlerin incelenmesinde hastaya Letterer-Siwe tanısı konmuştur. Bu-

nun üzerine hastaya antibiyotik tedavisi yanında 0,5 mg/kg vinkristin ve 2 mg/kg . prednizolon verilmeye başlanmış, hasta ailenin isteği üzerine çok kötü bir durumda taburcu edilmek zorunda kalmıştır.

Vaka 4: S.C. 473589 protokol numarası ile bölüm 35'de yatmıştır. 2,5 yaşındaki kız hastanın başvurma nedeni 8 aydan beri solukluk, halsizlik ve büyüyememe olmuştur. Fizik muayenede genel durum bozuk bulunmuş, kaşeksi, palpasyonla pariyetal kemikte defektler, göğüste kırmızı renkli maküler lezyonlar, lenf düğümlerinde büyüme, kalpte üfürüm, karaciğerde kosta kenarını 3 cm. aşma, dalakta 9 cm'lik bir büyüme gözlenmiştir.

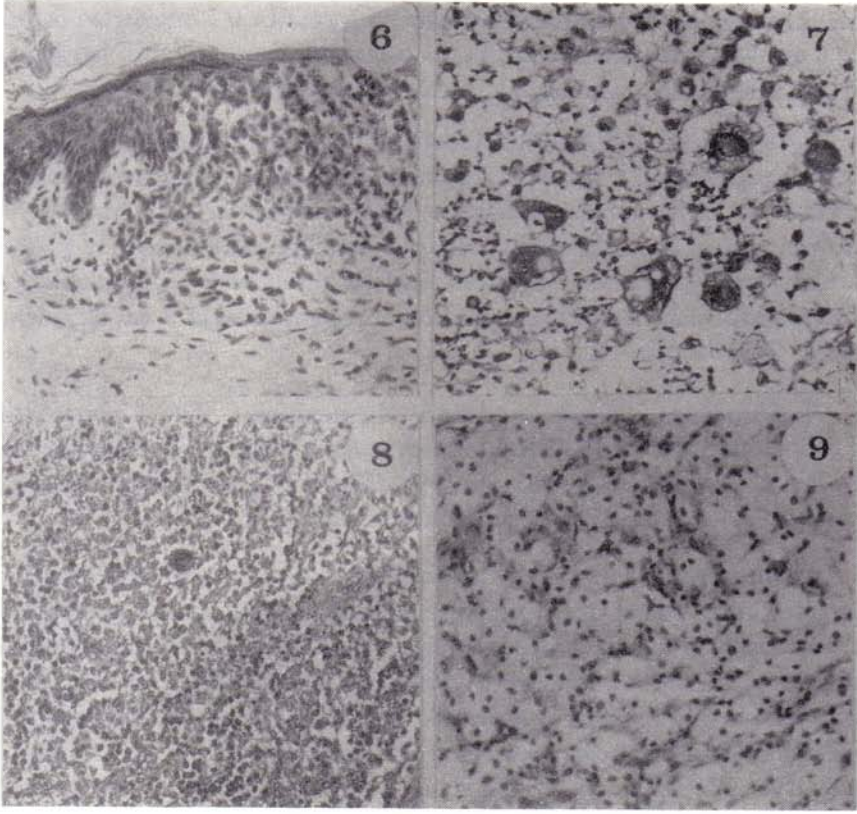
Laboratuvar bulguları arasında hemoglobin: 2,21; hematokrit: % 13; beyaz küre: 12600/mm³; intravenöz pyelografide bilateral hidronefroz, hidroüreter; pelvik kemik grafisinde bilateral kistik lezyonlar; kafa grafilerinde litik lezyonlar bulunmaktadır.

Temporopariyetal bölge kemik dokusundan alınan örneklerin incelenmesinde, bütün alanlarda histiositlerin normal kemik arşitektürünü bozduğu, sitoplazmalarının geniş ve asidofilik görüldüğü; bol miktarda dev hücreleri ve içlerinde piknotik hücre artıkları, eritrositler ve hemosiderin pigmentleri bulunduğu saptanmıştır. Büyük dev hücrelerinde yağ birikimine ait vaküoller göze çarpmıştır (Şekil 7). Dondurulmuş kesitlerde Scharlach ve Oil Red-O boyası ile pozitif sonuç, polarize ışıktaki çift kırıcı kristaller izlenmiştir. Hand-Schüller-Christian hastalığı olarak tanımlanan hastaya transfüzyon yapıldıktan sonra 0,1 mg/kg vinblastin başlanmıştır. İki ay sonra kontrole gelmek üzere taburcu edilen hasta hakkında bilgi alınamamıştır.

Vaka 5: 65/29081 protokol numarası ile 15 günden beri sol bacağının üzerine basamama, sol kalçada ağrı yakınmalarıyla getirilen M.P., 2,5 yaşında bir erkek çocuktur. Fizik muayenede, sol kalça eklemünde şişlik, ağrı, hareket kısıtlılığı saptanmıştır.

Radyografik araştırmada, sol femur trokanterik bölgede litik lezyon ve kırık saptanmış, ön tanı olarak eozinofilik granülom düşünülen hastaya küretaj ve biyopsi uygulanmıştır.

Mikroskopik incelemelerde (Şekil 8-9) eozinofillerle karakterize granümatöz olaya retikülüm hücreleri, yuvarlak hücreli dev hücrelerinin de katıldığı gözlenmiş; eozinofilik granülom tanısı doğrulanmıştır. Hasta pelvi-pedal alçıya alındıktan sonraki ilk altı aylık kontrollerinde tamamen iyi bir durumda saptanmıştır.

**Şekil 6**

Letterer-Siwe tanısı almış bir vakanın deri biyopsisinde dermisin yukarı kısımları ile epidermisi infiltre eden proliferen histiositlere genellikle diğer hücresel elemanların katılmadığı görülmektedir. Dermis adnekslerinde histiosit infiltrasyonu yoktur. Bu, malign histiositozlardan ayırıcı tanıda yararlıdır. (X 200)

Şekil 7

Proliferasyon gösteren histiositlerin ayrışım gösterdiği vakalardan biri görülmektedir. Burada, Hand-Schüller-Christian tanısı almış bir hastanın litik kemik lezyonundan alınmış biyopsi materyelinden hazırlanmış kesitler görülmektedir. Lenfosit, polimorfonükleer lökositlerle beraber bol sayıda makrofaj yapısında dev hücreleri karakteristik yapıyı oluşturur. Dondurulmuş kesitlerde bu makrofajların lipid içerdikleri gösterilmiştir. (X 400)

Şekil 8-9

Proliferasyon gösteren histiositler ayrılmıştır. Bunlara eşlik eden eozinofiller boldur ve ana karakteristik yapıyı oluşturmaktadırlar (X 160). Ender olarak yavaş seyirli vakalarda lipid içeren histiositler (Köpük hücreleri) görülebilirler. (X 400)

Özet

Histiositoz grubu hastalıklar en geçerli sınıflandırmaları ve patolojisi de dahil olmak üzere ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir. Pediatrik

Patoloji Bölümünden alınan vakalar örnek olarak sunulmuş ve ayırıcı tanı kriterleri daha açık bir duruma getirilmeye çalışılmıştır.

Summary

A detailed review of the histiocytic disorders with current classifications and pathological concepts is presented. Examples are mentioned as brief case studies collected from the Pediatric Pathology Department.

An attempt is made to clarify the differential diagnostic criteria.

KAYNAKLAR

1. Ackerman, Lauren V. Surgical Pathology; IV. Edition, Mosby, 1968, p. 814.
2. Aegerter-Kirckpatrick Orthopedic Diseases; III. Edition, Saunders, 1969, p. 223-242.
3. Balouet G. et al. Caractère A. P. S. positif des cellules géantes. Annales d'Anatomic Pathologique, **20**: 75-83, 1975.
4. Cline Martine J. et al. A review and reevaluation of the histiocytic disorders. American Journal of Medicine, **55**: 49-60, 1973.
5. Dehner Louis P. Pediatric Surgical Pathology; Mosb., 1975, p. 649-655.
6. Einhorn Arnold H. Barnett's Pediatrics, XV. Edition, Appleton Century Crofts; 1972, p. 1245-1250.
7. Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Enstitüsü Eğitim Arşivi.
8. Imamura Masakatsu et Al. Malignant histiocytosis: A case of generalized histiocytosis with infiltration of "Langerhans Granule Containing Histiocytes" Cancer, **28**: 467-475, 1975.
9. Kingdon Henry et al. Malign histiocytosis. Annals of Internal Medicine, **72**: 705-709, 1970.
10. Lukes R. J., Tindle B. H. Immunoblastic lymphadenopathy. New England Journal of Medicine, **292**: 1-8, 1975.
11. Newton W. A., Hamoudi A. B. Histiocytosis: A histologic classification with clinical correlation. Year Book Medical Publishers, 1973, p. 251-283.
12. Rappaport, Henry. Tumors of the Hematopoietic System. Armed Forces Institute of Pathology, Section III, Fascicle 8: 1966, p. 48-90.
13. Robbins, Stanley L. Pathologic Basis of Disease, I. Edition, Saunders, 1974, p. 305-308, .
14. Schultz D. R., Yunis A. A. et al. Immunoblastic lymphadenopathy with mixed cryoglobulinemia. New England Journal of Medicine, **292**: 8-12, 1975.
15. Scott, Robb-Smith. Histiocytic medullary reticulosis, Lancet, **2**: 194-198, 1939.
16. Yam L. T. et al. Tartrate resistant acid phosphatase isoenzyme in the reticulum cells of reticuloendotheliosis. New England Journal of Medicine, **284**: 360 1971.