

SEA-BLUE HISTİOSİT SENDROMU

Necdet Üskent • Mehmet Danacı • Nuri Haksever • Oğuz Gülecek
İbrahim Öztekin • Nevzat Akvatan • Mustafa Yaylacı

ÖZET: Kemik iliği ve retikuloendotelial sistemde mavi granüllü "deniz mavisi" renkli histiositlerin varlığı ile karakterize bu sendrom genellikle benign klinik gidişli splenomegaliler arasında yer alan nadir bir klinik antitedir. Granüllerde biriken madde glycosphingolipid ve phospholipidlerdir. Klinik olarak, genellikle benign bir seyir izleyen olguların bir kısmında trombositopeni gelişebilir. Bugün kadar literatürde sadece 17 olgu bildirilmiştir. Burada hepatosplenomegalinin etiyolojik araştırması sırasında kemik iliği biopsisinden tanıya gidilen bir "Sea Blue Histiosit Sendromu", ilginç klinik ve laboratuvar bulguları ile tanıtılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sea Blue, Histiocytosis, Splenomegali

SUMMARY: This syndrome is a rare clinical entity which is classified among benign splenomegalies, characterized by the presence of numerous histiocytes, in the bone marrow and reticuloendothelial system, containing bright sea-blue coloured cytoplasmic granules. The material accumulated in the granules are glycosphingolipids and phospholipids. Clinically, patients with the disease, generally run a benign course apart from mild thrombocytopenia. 17 cases of this storage disease have been reported thus far. In this article, a case of Sea-Blue Histiocyte Syndrome, disclosed during the diagnostic work up of a patient with hepatosplenomegaly, have been reported with its distinct clinical and laboratory features.

Key Words: Sea-Blue, Histiocytosis, Splenomegaly

GİRİŞ

1954 yılında Sawitsky, hepatosplenomegali nedeni ile incelediği iki genç erişkinin kemik iliğinde, Wright boyası ile, deniz mavisi granüller içeren retikuloendotel hücreler saptadığını bildirdi (10). Kimliği belirlenemeyen bu hücreler daha önceleri Moschlin ve Wewalka tarafından dalak aspiratları ve kemik iliğinde tespit edilmiş, ancak orjinleri ve nicelikleri konusunda kesin bir yargıya varılamamıştı (6). Malinin, çeşitli immünohistoşimik yöntemler kullanarak granüllerde depo olan metaryalin mukopolisakkarid olduğunu gösterdi (4). 1970 yılında Silverstein o zamana kadar yayınlanmış 8 olguyla kendi tanımladığı son olgusunun klinik, histoşimik ve doku lipid analizlerini yaparak granüllerdeki karakteristik renk nedeniyle ilk defa "Sea-Blue Histiosit Sendromu" adını kullandı (41). Bu makede, hepatosplenomegalinin etiyolojik araştırması sırasında rastlantı sonucu saptanan bir Sea-Blue Histiosit Sendromu yer almaktadır.

OLGU BİLDİRİMİ

M.P. 21 yaşında erkek, Aralık 1988'de hepatosplenomegalinin etiyolojik araştırması için GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine yatırıldı. Başlıca yakınması sol hipokondriumda dolgunluk hissi ve eforla, özellikle koşarken, bu bölgede ağrı, çabuk yorulma ve efor dispnesi olan hastaya ilk defa 10 yaşında iken dalağın oldukça büyük olduğunun söylendiği belirlendi. Onbir yıldır birçok kereler doktora başvurmasına rağmen dalak büyüklüğünün nedeninin saptanamadığı ifade edildi. Öz geçmişinde diğer bir özellik 9 yaşında akciğer tüberkülozu geçirmesi ve bir yıl süreli tedavi gördüğünün öğrenilmesi idi. Soy geçmişinde kayda değer ailesel özellik saptanmadı. Fizik muayenede 160 cm. boyunda, 60 kg. ağırlığında, sağlıklı görünümde, koopere ve zeka kapasitesi normal

idi. Arteriyel kan basıncı 120/70 mm-Hg, vuru: 80/dak, ritm düzenli, baş boyun muayenesi, solunum sistemi ve kardiovasküler sistem muayenesi normal sınırlarda bulundu. Karın muayenesinde karaciğerin MCH üzerinde kot kenarını 5 cm. geçtiği, kenarının künt, düzgün ve normal sertlikte olduğu belirlendi. Dalak kot kenarını ön koltuk altı çizgisinde 8 cm geçmekteydi. Normal sertlikte ve üzeri düzgündü. Diğer sistem muayeneleri normal olup, lenfadenopati, ikter, ödem, asit, palmar eritem, peteşi ve nörolojik defisit saptanmadı. Bilateral median ve peroneal uyarılmış somatosensoryel cevap çalışması da tamamen normal sınırlarda bulundu.

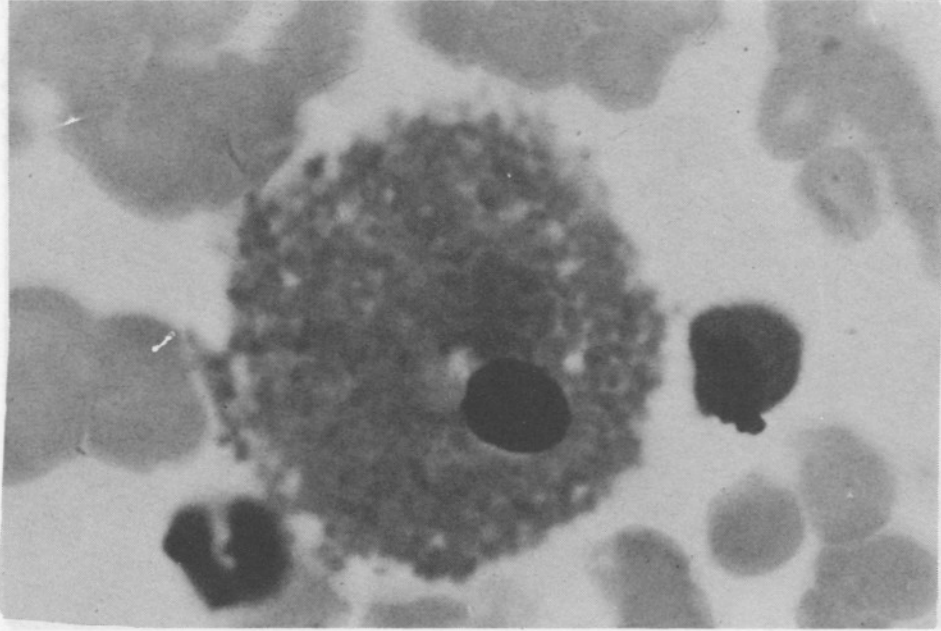
Laboratuvar muayenesinde sedimantasyon 6 mm/saat, Hemoglobin :% 13.9 gr eritrosit :4.700.000/mm³ lökosit :6800/mm³ trombosit :184.000/mm³, hematokrit :% 40, eritrosit morfolojisi mikrositöz (+) hipokromi (+), anizositoz (+) MCV: 80fl (82-97) MCH: 29.5 pg (27-33) MCHC: % 34.7 (32-36), trombositler küme yapıyor. Formül lökositlerde; nötrofil parçalı: % 58, band % 1, lenfosit % 24, monosit % 6, eozinofil % 11, kan biokimyasında; alkalen fosfat 3 kez 345,257 ve 256 MÜ/ml (30-80), gibi yüksek değerlerde belirlendi. SGOT: 33 ü/lt (5-40) SGPT: 22Ü/1t (8-40), direkt bilirübin: % 0.4mg indirekt bilirübin % 0.6 mg Zn bulanıklık: 18.5 Ü(4-12), γ -GT: 18 Ü/1t (11-51) protrombin zamanı: 12"(K=13"). Total Protein: % 7.8 gr., (5.5-7.5), albümin % 4.5 gr (3-4.5), serum kalsiyumu: % 9.1 mg (9-11), Fosfor: % 3 ve 5.2 (3-4.5), kolesterol: % 160 mg (150-270), trigliserid: % 339 mg (50-150), serum amilaz: % 197 KÜ (50-180), ürik asit: % 4-7 (2.5-5.5), HDL-kolesterol: % 65 mg (45-60), asit fosfat: 0.7 BLÜ (0-0.6), protein elektroforezinde; albümin: % 47-7 (55-65), alfa-1: % 4.4 (3-5), alfa-2: % 12.6 (6-9), beta: % 12.3 (9-13), gamma: % 23 (11-18), CRP (-) RF: (-), ANA: (-), gaitada gizli kan: (-) ancak parazit muayenesinde Giardia İntestinalis kistleri saptandı HBSAg(-) idi ve Anti HBS (-) Hematolojik testlerden hemograma ilave olarak hemoglobin elektroforezi, kemik iliği biopsisi LAPA skoru ve immüno-histoşimik boyama yöntem ile total T lenfosit, helper ve supressör fraksiyonları belirlendi. Hemoglobin elektroforezinde; Hb A₁: % 96.3 Hb A₂: % 2.5, CA: % 1.2, saptandı. LAPA skoru: 32 (11-90), olarak belirlendi. T-Lenfosit: % 74, supressör T-Lenfosit: % 26, helper-inducer T-lenfosit: % 52, C3: 82 mg/dl (20.5-49), serum demiri: % 97 ug (50-150) SDBK: % 414 ug (250-400), transferrin saturasyonu: % 23 (% 20) olarak saptandı. PPD deri testi 17 mm., olarak ölçüldü. EKG'de V₁ ve V₂'de yüksek ve R ve derin S, V₄, V₅, V₆'da yüksek R, standart ekstremita derivasyonlarında (I, II, III) derin Q saptandı. Bunun üzerine yapılan ekokardiografide patoloji saptanmadı.

Radyolojik muayenesinde akciğerlerde yaygın mikretetikülönodüler görünüm saptandı. Kardiyotorasik indeks normal idi, perihiler alanda mikrokalsifikasyon mevcuttu. Bunun üzerine yapılan balgamda AARB ve sitolojik araştırmalarda pozitif bulguya rastlanmadı. Tüm abdominal ultrasonografide hepatomegali ve splenomegali teyit edildi. Karaciğerin eko yapısı homojen, intra ve extra hepatic safra yolları normal, portal ven çapı normal, splenik ven a. mesenterika superior'un solunda 12 mm. olarak ölçüldü. Dalağın uzun eksenini 203 mm. olarak belirlendi.

Bu klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile tanıya gidilemediğinden hastaya karaciğer iğne biopsisi, kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi, cilt biopsisi yapıldı. Karaciğer biopsisi hidropik dejenerasyon olarak yorumlandı. Kemik iliği aspirasyonu ve biopsisinde normocellüler, normoaktif ve M/E oranı 3/1, normopoetik eritropoez gösteren bir ilik gözlemlendi. Miyelositer ve eritrositer seride bir maturasyon defekti saptanmadı. Eozinofilik prekürsörlerde relatif bir artış vardı. Megakaryositler sayıca normaldi. Özellikle gösteren bulgu her sahada çok miktarda geniş sitoplazmalı mavi renkte granüllü, eksantrik nükleuslu, yaklaşık 20 çapında histiositlerin görülmesiydi (Resim 1).

Preparatlar Giemsa ile olduğu gibi Wright, PAS, Oil red, Sudan-B, alfa Naphtyl Acetate Esteraz, non spesifik esterase, asit fosfat ve Methyl green pyronin histoşimik teknikleri ile de boyandı. Giemsa ve Wright ile deniz mavisi renk alan granüllerin Oil Red, PAS ve alfa-naphthylamine (OTAN) boya ile parlak kırmızı renk aldığı gözlemlendi (Tablo 1).

Bu bulguların ışığında hastaya "Sea Blue Histiosit Sendromu" tanısı kondu. Karaciğer biopsi materyali yeniden incelendiğinde ilk incelemede hidropik degenerasyon olarak yo-



Resim 1: Kemik iliğinde Sea-Blue Histiosit

Tablo: Uyguladığımız histoşimik boyama yöntemleri

Metod	Renk	Reaksiyon
Hemotoxylene-Eosin	-	-
Periodic-Acid Schiff	Koyu kırmızı	+++
Wright	Mavi	++++
Giemsa	Mavi	++++
Oil-Red	Parlak kırmızı	+++
Sudan-Black	Siyah	++
OTAN	Kırmızı	++++
Toluidine	-	-

rumlanan Hemotoxylene-Eosin ile boyanmış preparatta, histiositlerin sinüzoidlerde ve periorbital alanlarda bulunduğu, ancak H+E boyası ile granüller renk almadığından gözden kaçtığı belirlendi. Deri biopsisinde özellik saptanmadı. Literatürün gözden geçirilmesinden sonra ayrıntılı göz muayenesi ve nörolojik muayene yapıldı. Fundus muayenesinde makula çevresinde beyaz bir halka saptandı (Resim 2).

Arka kordon aracılığı ile iletilen somatosensoryel uyarılmış cevaplar bilateral median ve peroneal Evok ile kontrol edildi. Değerler normal sınırlar içinde bulundu.

TARTIŞMA

Köpük hücreleri (Foam cells) olarak adlandırılan lipid yüklü histiositler, lipid depo ha-



Resim 2: Fundusta makula etrafında halka şeklinde diskolorasyon görülmektedir.

stalarının ortak bir bulgusu olarak klinikte zaman zaman karşımıza çıkarlar (9). Lösemi ve immün trombositopeni gibi, artmış hücre yıkımı ile seyreden kan hastalıklarında da görülebilen köpük hücrelerinin, yıkılan hücrelerden açığa çıkan intracellüler fosfolipid içeriğini fagosite eden histiositler olduğu ileri sürülmektedir (8). İlk defa 1954 yılında Sawitsky tarafından iki genç erişkinin kemik iliğinde gösterilen ve 1970 yılında Silverstein tarafından mavi granülleri nedeniyle "Sea-Blue Histiosit" olarak adlandırılan hücreler, lipid depo hastalıklarında görülen "foam" hücrelerinden morfolojik ve histoşimik olarak kesin ayrıcalık gösterirler. Bu sendromda görülen histiositler kemik iliği, karaciğer, dalak ve lenf bezlerinde yaygın olarak ve çok miktarda bulunurlar. Hücreler, çapları 20μ 'a kadar varabilen genişlikte, çekirdekleri eksantrik yerleşimlidir. Sitoplazmadaki granüller Wright ve Giemsa ile mavi renkte boyanırlar. Granüller $3=4 \mu$ çapındadırlar (3). Granüller PAS (Periodic Acid Schiff) ile kırmızı renk alırlar. Diastaz dijesyonu reaksiyonu etkilemez. Bu özellik granüllerdeki biriken karbonhidrat materyalinin glikojen olmadığını gösterir. Granüllerin Oil-Red, Sudan Black B ile boyanması ve Toluidine Blue reaksiyonunun negatif olması granül içeriğinin glycolipid veya phospholipid olabileceğini düşündürmüştür (11). Asit fosfataz, DNA ve demir boyası ise negatif bulunmuştur.

Silverstein, 1970 yılına kadar literatürde yer alan 9 olgunun klinik histoşimik ve doku lipid analizlerinin ortak özelliklerini bildirmiştir (11). Splenektomi yapılan 3 olgunun dalak ekstraktlarında, Marshall fosfolipid ve glikolipid içeriğinin normalin iki misli olduğunu tespit etmiştir (5). Cogan ve Federman total lipid, fosfolipid ve sfingomyelinde artma (1), Swaiman ceroid-lipofuscin depolanmasını bildirmişlerdir (12). Silverstein'in bildirdiği siroz, trombositopeni ve sarılık ile seyreden son olgunun karaciğer ekstraktında daha ileri teknik kullanılarak yapılan lipid analizlerinde depo olan major elemanın spesifik fosfolipidler ve glikosfingolipidler olduğu açıklık kazanmıştır (11). Olguların birçoğunda idrarla mukopolisakkarid itrahının arttığı saptanmıştır (10,11,13). 1975'de Golde, Sea-Blue Histiositosis saptadığı 3 kardeşle, fibroblastlardan enzim analizleri yapmayı başarmış ve sfingomi-

yelinaz enzim aktivitesinin çok düşük olduğunun belirlemiştir (12).

Bugüne kadar literatürde bildirilen 17 olgudaki ortak klinik özellikler benign klinik giriş, hepatosplenomegali, bazı olgularda hafif trombositopeni, sarılık, anemi ve arka kordon bulguları olmuştur (11,12). 3 olguda ilave olarak tüberküloz saptanmış, ancak sendromla ilişkisi kurulamamıştır (7). Saidi, bir olgunun fundusunda, makula etrafında halka şeklinde gri bir diskolorasyon saptadığını ve bu bölgenin foveadan ve periferden sarı renkte bantlarla ayrıldığını bildirmiştir (8). Erişkin Niemann-Pick hastalığında ve Tay-Sacks hastalığı gibi Lipid depo hastalıklarında da benzer makula değişiklikleri görülebilmektedir (2,8,9,10). Ailevi seyir gösteren "Sea-Blue Histiositosis"li olgularda yapılan genetik çalışmalar hastalığın X'e bağlı olmadığını ve otozomal resesif geçiş gösterdiğini düşündürmektedir (3). Swaiman arka kordon disfonksiyonları şeklinde klinik bulgu veren bir ailenin bireylerinde yaptığı taramada 5 olgunun 2'sinde serum vitamin E düzeylerini düşük bulmuş ve bunun sonucu depolanan ceroid-lipofuscin materyalinin progressif nörolojik bulguları oluşturduğunu ileri sürmüştür (12).

Sea-Blue Histiositlerin ultrastrüktürü erişkin Niemann-Pick hastalığında bildirilen lipid yüklü histiositlere çok benzemektedir. Her iki hastalıkta sonuçta bir lizozomal lipid depo hastalığıdır. Sea-Blue Histiositlerden lipidlerin ekstraksiyonu, sendroma ismini veren mavi granüler materyali değiştirmemektedir. Lipid ile tamamen dolu Niemann Pick hücrelerinde Sea-Blue granüller görülmektedir. Niemann-Pick hastalığının klasik infantil formunda mavi granüllerin görülmemesi belki de total enzim (sfingomiyelinaz) yetersizliği sonucu histiositlerin lipid ile tamamen dolmasıdır. Ceroid akümüülasyonun granüllerin mavi rengini veren ana madde olduğu görüşü kuvvetlenmektedir (12).

Olgumuz, kemik iliğinde ve karaciğerde çeşitli histoşimik boyama yöntemleri ile gösterdiğimiz tipik hücreleri ve literatürde tanımlanan ilginç göz bulgusu ile yayınlanmaya değer bulunmuştur. Sfingomiyelinaz enzim tayini ve doku ekstraktlarından lipid analizleri yapılamadığından etyoloji konusunda yorum yapabilmek olanaksızdır. Literatürde 3 olguda sendroma tbc.'nin eşlik ettiği hatırlanırsa, olgumuzdakik Tbc. anamnezi ve akciğer radyogramlarındaki açıklanamayan mikroretiküler görünüm bu histiositlerin etiyolojisi konusundaki tartışmalara yeni boyutlar kazandırmaya adaydır.

KAYNAKLAR

- 1- Cogan, DG.: Retinal Involvement with Reticuloendotheliosis of Unclassified Type. Arch. Ophthal, (Chicago) 71: 489-491, 1964.
- 2- Golde, D.W.: Pathogenesis of one Variant of Sea Blue Histiocytosis. Laboratory Investigation, 33: 371-378, 1975.
- 3- Jones, B.: Sea Blue Histiocyte Disease in Siblings. Lancet, 73-75, 1970.
- 4- Malinin, T.: Unidentified Reticuloendothelial Cell Storage Disease. Blood, XVII: 675-685, 1961.
- 5- Marshall, A.H.E.: An unusual form of lipidosis. J. Path. Bact, 76: 159-164, 1958.
- 6- Noschlin, S.: Spleen Puncture. New York, Grune and Stratton, 18-20, 1951.
- 7- Rosner, F.: The Sea Blue Histiocyte Syndrome. The New England Journal of Medicine, 19: 1100-1101, 1970.
- 8- Saidi, P.: Rare variant of lipid Storage Disorders. Blood, 35: 533-539, 1970.
- 9- Saltzstein, S.: Phospholipid Accumulation in Histiocytes of Splenic Pulp Associated with Thrombocytopenic Purpura. Blood, 18: 73-88, 1961.
- 10- Sawitsky, A.: An unidentified Reticuloendotelial Cell In bone Marrow and Spleen. Blood, 9: 977, 1974.
- 11- Silverstein, N.: The Syndrome of the Sea Blue Histiocyte. The New England Journal of Medicine, 282: 1-5, 1970.
- 12- Swaiman, K.: Sea Blue Histiocyte and Posterior Column Dysfunction. Neurology, 25: 1084-1087, 1975.
- 13- Thompson, I.L.: Lipid Storage Disease. Blood, 27: 49-56, 1966.