



Rahime İnci,
Hamide Sayar*,
Mehmet Fatih İnci**,
Perihan Öztürk***

Erişkin Başlangıçlı Langerhans Hücreli Histiositoz

Adult Onset Langerhans' Cell Histiocytosis

Özet

Langerhans hücreli histiositozlar (LHH), kemik iliği kökenli dendritik hücre yapısındaki histiositlerin anormal proliferasyonu sonucu oluşan nedeni bilinmeyen bir hastalık grubudur. Görülme sıklığı milyonda 0,5-4,5 arasındadır. Çocukluk çağına daha sık olmasına karşın erişkin yaşta çok nadir görülmektedir. Erişkinlerde Langerhans hücreli histiositoz genellikle akciğer tutulumunun olduğu tek sistem tutulumu ile karşımıza çıkmaktadır. Bu yazıda erişkin yaş başlangıçlı, deri, kemik ve akciğer tutulumunun birlikte olduğu, 51 yaşında erkek hastanın klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları sunularak güncel literatür eşliğinde tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Langerhans hücreli histiositoz, erişkin başlangıç, akciğer tutulumu, deri, kemik, kemoterapi

Abstract

Langerhans' cell histiocytosis (LCH) is a group of diseases of unknown cause resulting from abnormal proliferation of bone marrow-originated dendritic cells called histiocytes. The incidence is between 0.5-5.4 per million. More common in childhood, it is extremely rare in adults. In adults, pulmonary involvement with Langerhans' cell histiocytosis usually occurs as a single-system disease. In this article, the clinical, radiological and histopathological findings of a 51-year-old male patient with both skin, bone and pulmonary involvement were presented and discussed with recent literature.

Key words: Langerhans' cell histiocytosis, adult onset, lung involvement, skin, bone, chemotherapy

İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Kliniği, İzmir,
Türkiye

*Sütçü İmam Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Patoloji Anabilim
Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Radyoloji
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

***Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Rahime İnci,
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Kliniği, İzmir, Türkiye
E-posta: dr_rahimeozhan@hotmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 01.08.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 02.08.2013

@Telif Hakkı 2014 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2014 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Giriş

Langerhans hücreli histiositoz (LHH), nedeni bilinmeyen, atipik histiositlerin lokal veya yaygın olarak deri, kemik, akciğer, karaciğer, lenf nodları, mukokutanöz dokular ve endokrin organlar gibi çeşitli dokularda birikmesi sonucunda hasara neden olan bir hastalık grubudur (1,2). LHH her yaş gurubunda görülmekle beraber özellikle 1-3 yaş aralığında hastalığa daha sık rastlanır (3). Nedeni henüz anlaşılamayan hastalığın çocukluk çağına klonal bir hastalık olduğu gösterilmiştir (4). Bu yazıda erişkin yaş başlangıçlı, deri, kemik, akciğer tutulumunun birlikte olduğu, 51 yaşında erkek hastanın klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları sunularak güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu

Elli bir yaşında erkek hasta, 6 aydan beri vücutta ve yüzde kaşıntılı yaraları olması nedeniyle

hastanemiz dermatoloji polikliniğine başvurdu. Hastanın hikayesinden dış merkezde verilen topikal tedavilerden fayda görmediği, stresli bir yaşantısı olduğu, ailesinde kaşıntısı olan başka birey bulunmadığı öğrenildi. Otuz beş paket/yıl sigara içme öyküsü olan hastanın öksürük şikayeti mevcuttu. Özgeçmişinde kronik hepatit B taşıyıcılığı dışında özellik yoktu. Fizik muayenesinde bilateral aksiller ve servikal multipl milimetrik lenfadenopatileri mevcuttu. Dermatolojik muayenesinde saçlı deride, alında, ensede ve gövde ön yüzde yer alan üzeri yer yer krutlu ekzoriye papülleri bulunan hastanın (Resim 1, 2) yapılan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum biyokimyası, tam idrar tetkiki, gaytada parazit incelemesi, tiroid fonksiyon testleri normal olarak saptandı. Kan ozmolaritesi, idrar ozmolaritesi ve periferik kan yayması normal sınırlardaydı. Gövde ön yüzde yer alan ekzoriye papüller lezyondan alınan deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde;

epidermisin hemen altından başlayarak tüm dermis boyunca uzanan ve kas tabakasını da infiltrate eden girintili çıkıntılı ve lobüle konturlu yer yer böbrek şekilli nükleuslu, hafif eozinofilik ya da berrak sitoplazmalı Langerhans hücrelerinin infiltrasyonu görüldü (Resim 3). İmmunohistokimyasal boyamada CD1a ile difüz ve kuvvetli sitoplazmik boyanma tespit edildi (Resim 4). Hastaya klinik ve histopatolojik olarak LHH tanısı konuldu. Hastaya sigarayı bırakması önerildi. Sistemik tutulum açısından beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), boyun ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT), ve tüm batin ultrasonografi (USG) tetkikleri istendi. Beyin MRG ve batin USG inceleme normal olarak değerlendirildi. Boyun BT'de çok sayıda servikal lenf nodu mevcuttu.

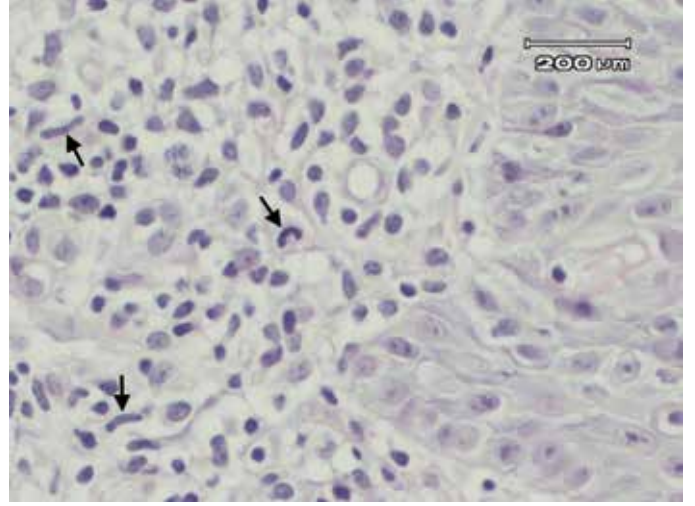
Toraks BT incelemesinde her iki akciğer üst ve orta loblarda yaygın ince duvarlı kistik görünüm ve çok sayıda değişik boyutlu düzensiz ve spiküle konturlu parankimal dansiteler izlendi (Resim 5). Kemik tutulumuna yönelik yapılan direkt grafi, BT ve MR tetkiklerinde kafatasında yaygın litik lezyonlar saptandı (Resim 6).



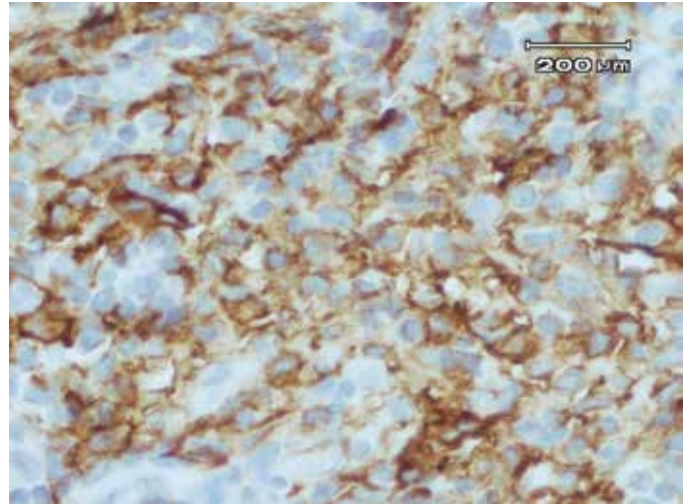
Resim 1. Alında ve saçlı deride yer alan çok sayıda üzeri krutlu ekskoriye papüller görülmektedir



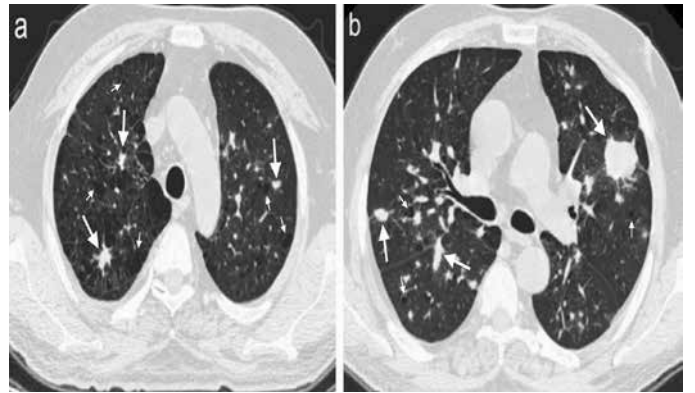
Resim 2. Gövde ön yüzde yer alan birkaç adet ekskoriye edilmiş krutlu papüller görülmektedir



Resim 3. Büyük büyütmede düzensiz konturlu, bazıları böbrek şekilli nükleuslu (oklar), berrak-eozinofilik sitoplazmalı Langerhans hücrelerinin yakından görünümü (H&E x400)



Resim 4. CD1a ile Langerhans hücrelerinin difüz pozitifliği görülmektedir (CD1a ve x400)

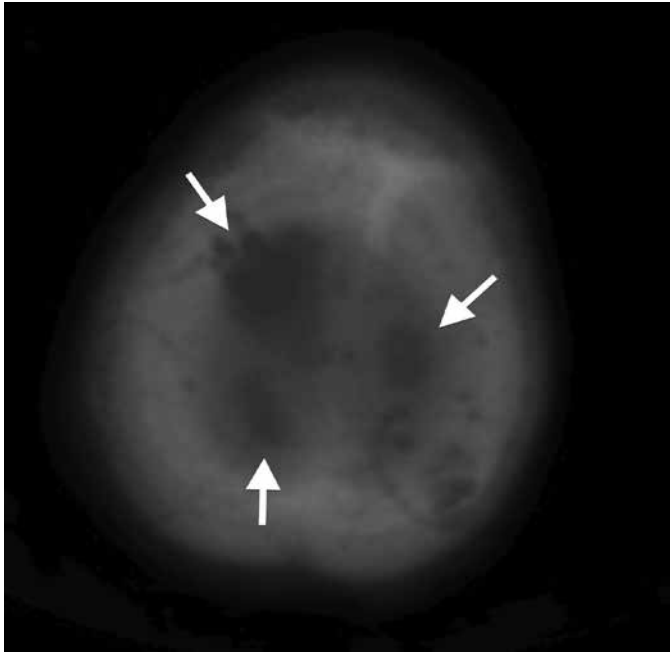


Resim 5 a,b. Her iki akciğer üst ve orta loblarda yaygın ince duvarlı kistik görünüm (küçük oklar) ve çok sayıda, değişik boyutlarda, düzensiz ve spiküle konturlu parankimal dansiteler (büyük oklar) izlenmektedir

Yapılan tetkikler sonucunda akciğer ve kemik tutulumu saptanan hasta göğüs hastalıkları ve tıbbi onkoloji kliniği ile konsülte edildi. Hastanın deri lezyonlarının tedavisi için topikal fusidik asit+betametazon valerat kombinasyonu, sistemik olarak ise intravenöz vinblastin 12 mg/hafta, metilprednizolon 80 mg/gün, 6-merkaptopürin 100 mg/gün başlandı. Üç aydır tedavisi devam eden hastanın şikayetlerinde belirgin gerileme olduğu izlendi.

Tartışma

LHH, Langerhans hücre fenotipindeki hücrelerin çeşitli dokularda toplanarak hasara neden olduğu reaktif bir tablodur. En sık 1-3 yaşlar arasında görülmektedir. Görülme oranı milyonda 0,5-4,5'tir. Erkeklerde bayanlardan 2 kat fazla saptanır



Resim 6. Kranial BT incelemede yüksek konveksite yerleşimli bilateral parietal kemiklerde yaygın litik lezyonlar izlenmektedir (oklar)

Tablo 1. LHH çalışma grubunun organ tutulumuna göre yaptığı sınıflama

A. Tek sistem tutulumlu hastalık
• Tek bölge
Monoostotik kemik tutulumu
İzole deri tutulumu
Soliter lenf nodu tutulumu
• Çoklu bölge
Poliostotik kemik tutulumu
Multifokal kemik tutulumu
Multipl lenf nodu tutulumu
B. Multisistem tutulumlu hastalık
• Düşük riskli grup
Disemine hastalık riskli organ (akciğer, karaciğer, dalak ve hemopoetik sistem) tutulumu yok
• Yüksek riskli grup
En az bir riskli organ tutulumu

(1-3). Daha önce Hashimoto-Pritzker hastalığı (HPD), eozinofilik granülom (EG), Hand-Schuller-Christian hastalığı (HSC) ve Letterer-Siwe hastalığı (LSD) olarak isimlendirilen 4 farklı klinik tablodan oluşmaktayken, ortak immünolojik özellikleri nedeniyle artık bu hastalıklara genel olarak 'Langerhans hücreli histiyositoz' adı verilmektedir (5). Hastalığın patogenezinde viral enfeksiyonlar (HHV-6, CMV, parvovirüs), immün disregülasyon ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (6).

LHH Çalışma Grubu'nun organ tutulumuna göre yaptığı sınıflamada ise hastalık, tek sistem ve multisistem tutulumlu olarak 2 ana grupta incelenmiştir (Tablo 1). LHH'de tek organ tutulumu en sık kemik iken ikinci sırada deri olarak bildirilmektedir (7). LHH'li hastalarda %3-5 oranında akciğer tutulumu gözlenmektedir. Erişkin LHH'de akciğer tutulumu diğer organlarla karşılaştırıldığında %58,4 gibi yüksek oranda karşımıza çıkmaktadır. Akciğer tutulumu olan hastaların sıklıkla 20-40 yaş arası kadın hastalar olduğu ve %90-100 sigara içtiği izlenmiştir (8). Hastamızda uzun süredir sigara kullanımı mevcuttu ve sistem tutulumları açısından yapılan tetkiklerde akciğer ve kemik dışında tutulum saptanmadı. Deri, akciğer ve kemik tutulumu olan hastamız, LHH çalışma grubu sınıflamasına göre multisistem tutulumlu hastalığın yüksek riskli grubu olarak değerlendirildi.

Hastalığın spesifik semptom, fizik muayene ya da laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalığın tanısı klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal analizle konulur. Kesin tanı lezyondan alınan biyopside S-100 ve CD1a antijeni ile pozitif boyanan Langerhans hücrelerinin gösterilmesiyle konulur (9). Ayrıca hastalarda diğer sistem tutulumları açısından batın USG, kemik grafileri, PA AC grafisi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (HRCT) ve beyin MR istenmelidir (3). Akciğer tutulumu açısından BT görüntüleri tipiktir, diffüz bilateral simetrik ve daha çok üst zonları tutan başlangıçta nodüler daha sonra retikülodümler ve kistik lezyonlar mevcuttur, kostafrenik bölgedeki parankim korunmuştur (10). Yapılan radyolojik tetkiklerinde kafatasında yaygın litik lezyonları saptanan hastamızın toraks BT'sinde ise her iki akciğerde yaygın tutulum olduğu izlenmiştir.

LHH'nin ayırıcı tanısında, seboreik dermatit, dermatofitozlar, kontakt dermatit, follikülit, disemine granüloma anulare, varisella, kutanöz lenfomalar, nodüler skabiyez ve non Langerhans hücreli histiyositozlar yer almaktadır (11). Hastalar çoğu kez yanlışlıkla seboreik dermatit tanısı almakta ve tanı gecikebilmektedir. Lezyonların sarı rengi ve papüller üzerinde kanama olması LHH tanısını düşündürmelidir (5,11). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir hastalık Erdheim-Chester (EC) hastalığıdır. Nadir görülen bu hastalıkta LHH'de olduğu gibi kahve-kırmızı papüller ve %20 oranında pulmoner tutulum görülebilir ancak EC hastalığında osteosklerotik kemik tutulumu görülmektedir (12).

Hastalığın seyri sırasında, özellikle multisistemik tutulumu olanlarda radyoterapi ve kemoterapi sonrası sekonder malin tümör gelişme riski artmaktadır (13). Egeler ve ark. 91 LHH hastasının 39'unda malin lenfoma, 22'sinde lösemi, 30'unda solid organ tümörleri geliştiğini bildirmişlerdir (14). Hastalar sekonder maliniteler açısından sık aralıklarla izlenmelidir.

Tedavi her zaman gerekmebilir. İzole kemik ve deri hastalığı olanlarda spontan gerileme olabilmektedir. Deriye sınırlı hastalıkta tedavi semptomatik olup hasta multisistemik

tutulmuş açılarından takip edilmelidir. Deri lezyonlarında topikal kortikosteroidler ve PUVA kullanılabilir (5). Multisistem tutulumu olanlarda kombine tedaviler önerilmektedir. Sistemik kemoterapötik ajanlardan metotreksat, prednizolon, vinblastin ve etoposid kullanılmalıdır (6). Hastamıza, topikal steroid ve antibiyotik kombinasyonu ile birlikte sistemik steroid ve kemoterapötik tedavi uygulandı, şikayetlerinde 4 hafta içerisinde belirgin gerileme olduğu gözlemlendi.

Sonuç

LHH, erişkin yaşta nadiren görülen, klinik olarak seboreik dermatit, kontakt dermatit, dermatofitozlar, kutanoz lenfomalar gibi bir çok hastalık ile karışabilen ve ekskoriye papülleri olan olguların ayrı tanısında akıldan tutulması gereken önemli bir hastalıktır.

Kaynaklar

1. Lipton JM. Histiocytic disorders. In: Hoofman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. editors. Basic Principles and Practice. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:783-93.
2. Akdemir O, Çolak A. Langerhans hücresi histiositozisi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007;3:1-4.
3. Çil T, Gökalp D, Tuzcu A, ve ark. Yetişkin Langerhans hücreli histiositoz. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27:633-5.
4. Willman CL, Busque L, Griffith BB, et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X)--a clonal proliferative disease. N Engl J Med 1994;331:154-60.
5. James WD, Berger TG, Elston DM. Macrophage and monocyte disorders. In: William D James, Timothy G Berger, Dirk M Elston, et al editors. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. 10th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2006:714- 24.
6. Campanati A, Simonetti O, Marconi B, et al. Purely cutaneous Langerhans' cell histiocytosis in an adult woman. Acta Derm Venereol 2009;89:299-301.
7. Abla O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. Cancer Treat Rev 2010;36:354-9.
8. Sahin F, Ozen KP, Vural F, et al. Retrospective analysis of seven patients with adult-onset Langerhans cell histiocytosis syndromes: A single center experience. Turk J Hematol 2007;24:75-9.
9. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. N Engl J Med 2000;342:1969-78.
10. Çelik B, Furtun K, Bilgin S. Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz olgu sunumu. Tur Toraks Der 2010;11:84-6.
11. Aydoğan K, Tunalı S, Koran Karadoğan S, ve ark. Adult-onset Langerhans cell histiocytosis confined to the skin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:890-2.
12. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. Medicine 1996;75:157-69.
13. Misaki H, Yamauchi T, Arai H, et al. Secondary malignant fibrous histiocytoma following refractory langerhans cell histiocytosis. J Clin Exp Hematop 2009;49:33-7.
14. Egeler RM, Neglia JP, Aricò M, et al. The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas, and other solid tumors. The LCH-Malignancy Study Group of the Histiocyte Society. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12:369-78.