

# Yetişkin Langerhans Hücreli Histiositoz

## ADULT LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Dr. Timuçin ÇİL,<sup>a</sup> Dr. Deniz GÖKALP,<sup>b</sup> Dr. Alparslan TUZCU,<sup>b</sup>  
Dr. Abdurrahman İŞIKDOĞAN,<sup>a</sup> Dr. Mithat BAHÇECİ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Medikal Onkoloji BD,<sup>b</sup> Endokrinoloji BD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR

### Özet

Langerhans hücreli histiositoz, kemik iliği kökenli Langerhans hücrelerinin anormal çoğalması ile karakterize ve nedeni bilinmeyen bir hastalık grubudur. Milyonda 1-2 oranında görülmektedir. Yetişkin hastalarda ise olgu sunumları şeklinde ortaya konmuştur. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi içeren tedavi şekilleri tek başlarına veya kombine olarak ana tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır. Burada, diabetes insipidusu, birden fazla kemik ve kranial metastazı olan nadir görülen bir Langerhans hücreli histiositoz olgusu sunulmuştur ve tartışmalı olan tedavi yöntemleri ortaya konmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Kemik ve kemikler; diabetes insipidus

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:633-635**

### Abstract

Langerhans cell histiocytosis is a group of idiopathic disorders characterized by the abnormal proliferation of specialized bone marrow-derived Langerhans cells. There are one to two cases per million population. Most reports are based only on anecdotal experience in adult patients. Surgical excision, radiotherapy and chemotherapy, either alone or in combination are the main treatment options. In this report, we present a rare case of Langerhans cell histiocytosis in a 32 years-old-woman who developed symptomatic diabetes insipidus and multiple bone and cranial metastases during the disease course. This paper discusses controversial treatment modalities.

**Key Words:** Bone and bones; diabetes insipidus

**L**angerhans hücreli histiositoz (LHH) kemik iliği kökenli dendritik hücre yapısındaki histiositlerin anormal proliferasyonu ile oluşur ve yetişkin yaş grubunda nadiren görülürken çocuk yaş grubunda daha sık saptanır. Görülme oranı milyonda 0.5-5.4'tür. Erkeklerde bayanlardan 2 kat fazla saptanır.<sup>1</sup> Langerhans hücrelerinin infiltrasyonu eozinofilik granülom, Hand-Schuller-Christian hastalığı veya Letterer-Siwe hastalığı olarak isimlendirilen 3 farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilir.<sup>2</sup> Hastalar genelde cilt bulguları, dispne, çok su içme ve idrara çıkma gibi diabetes insipidus (Dİ) bulguları ile başvurur-

bilirken, kemik ağrıları, lenfadenopati ve kilo kaybı da görülebilir. Tek bir bölgede lokalize hastalığın prognozu iyi iken multifokal hastalığın prognozu değişkendir.<sup>3</sup>

Otuz iki yaşında bayan hasta çok su içme ve çok idrar yapma şikayetleri ile başvurdu. Hastamızın ilk şikayetleri 10 yıl önce başlamış. Sıvı kısıtlaması ve vazopressin testleri yapıp kranial manyetik rezonans (MR) normal saptanarak idiyopatik santral Dİ tanısı konmuş. Hastaya desmopressin tedavisi başlanmış. Dört yıl boyunca herhangi bir şikayeti olmayan hastanın şiddetli sağ kulak ağrısı oluşması üzerine yapılan değerlendirmede; sağ ortakulakta kitle saptanarak eksizyon yapıp immunohistokimyasal olarak difüz kuvvetli S100 (+) ve CD1a (+) boyanarak LHH tanısı konmuş. Ardından çene altı bölgesinde ve sol femur diafizinde metastatik odaklar saptanmış. Lokal eksizyon ve lokal radyoterapi uygulanmış. Bir yıl süresince

Geliş Tarihi/Received: 10.07.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 07.10.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Timuçin ÇİL  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Medikal Onkoloji BD, DİYARBAKIR  
timcil2@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

şikayeti olmayan hastanın yaygın vücut ağrısı şikayeti gelişmesi üzerine Teknisyum<sup>99m</sup> ile yapılan kemik sintigrafisinde multipl metastatik odaklar saptandı. Sistemik kemoterapi (etoposid 100 mg/m<sup>2</sup>) ve zolendronik asit tedavisi başlandı. Üçüncü doz tedavi sonrası yapılan değerlendirmede hastanın ağrı şikayetinin tamamen düzeldiği saptandı. Altı doz kemoterapi sonrası idame tedaviye sadece zolendronik asit ile devam edildi. İki ay önce şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi ve bulantı kusma şikayetleri gelişmesi üzerine kranial tomografi çekilerek kranial kitle olduğu görüldü (Resim 1, 2). Ayrıca posterior anterior akciğer grafisinde plevral efüzyon mevcuttu. Hasta toraks tomografisi ile tekrar değerlendirildi; kistik ve nodüler yapı içeren infiltrasyon mevcuttu. Hastaya 2 kez perkütan plevral biyopsisi ve açık akciğer biyopsileri yapıldı; iltihabi hücre infiltrasyonu saptandı. Hastanın idrar dansitesi 1005, günlük idrar miktarı 7000 cc olduğu görüldü. Kranial tomografide kontrastlanma gösteren kitle saptandı. Hasta son 4 yıldır desmopressin tedavisi kullanmamaktaydı. Daha önce Dİ tanısı alan ve uzun süredir tedavisi kullanmayan hastamıza desmopressin tedavisi tekrar başlandı, Dİ'ye ait semptomları düzelerken,

kranial lezyona yönelik toplam 6 Gy kranial RT uygulandı. Tedavi sonucunda hastanın semptomları tamamen düzeldi.

Langerhans hücreleri dendritik hücre yapısındadır ve kemik iliğinden köken alır. Kemik iliği hücrelerinden birçok sitokin, büyüme faktörü ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) etkisi ile Langerhans hücreleri oluşmaktadır. Langerhans hücreleri ciltte, lenf nodlarında, kemik iliği, dalakta ve muhtemelen beyinde bulunmaktadır. Ayrıca karakteristik olarak immatür veya matür yüzey proteinleri bulunmaktadır.

LHH genellikle çocuk yaş; 1-15 grubunda saptanmaktadır. Pik yaş grubu ise 1-10 yaş grubudur. Tüm yaş gruplarında ortalama 1/200.000 oranında görülürken yetişkin yaş grubunda görülmesi literatürde olgular şeklinde sunulmuştur ve 1-2/milyon oranında görülmektedir ancak yetişkin yaş grubunda geniş serili veriler henüz bulunmamaktadır.<sup>3</sup> Hastalar sıklıkla ilk başvuru anında cilt bulguları, çok su içme ve çok idrara çıkma, kemik ağrıları, kilo kaybı ve denge kaybı şikayetleri ile başvururlar. Hastalara tam konmasıyla semptomların başlangıcı arasındaki süre 1-4 yıl kadar olabi-



**Resim 1, 2.** Langerhans hücreli histiyozis olgusunun, 2 cm çapında, çevresinde ödemi olan ve opak madde enjeksiyonu sonrası belirgin olarak kontrastlanan oksipital bölgede kranial metastazi.

lirken bazı olgularda bu süre 20 yıla kadar uzayabilmektedir. Ayrıca ilk başvuru anında literatürle uyumlu olarak çok su içme ve çok idrara çıkma gibi Dİ bulgularıyla mevcuttu ve başlangıç semptomundan tanı anına kadar geçen süre bizim hastamızda da 4 yıldır.

Hastalarda genellikle cilt lezyonları; papül, püstül ve açık yaralar görülür. Oral mukozada ise ülser, plak, gingival hipertrofi gözlenebilirken, bizim olgumuzda bu lezyonların hiçbiri saptanmamıştır. LHH'de kemik metastazı sık olarak görülmektedir; çene kemikleri, kafatası, ekstremiteler ve vertebralar sık olarak tutulmaktadır.<sup>4</sup> Bizim olgumuzda da multipl kemik metastazları saptanmıştır. Çene ve ekstremitelerle tutulumu ile literatürdeki olgularla benzerlik göstermektedir. %20 hastada ise akciğer infiltrasyonu olmasına rağmen hastalar asemptomatik olabilmektedir.<sup>5</sup> Bizim hastamız bayan olması ve akciğere ait semptomları olmamasına rağmen, tesadüfi olarak plevral efüzyon saptanmıştır. Toraks tomografisinde kistik ve nodüler yapı içeren infiltrasyon mevcuttu. LHH olgularında görülen tipik infiltrasyonla benzerlik göstermesine rağmen, perkütan plevral biyopsi ve açık akciğer biyopsisi ile sadece iltihabi hücre infiltrasyonu saptanmıştır.

LHH tedavisinde cerrahi, radyoterapi, lokal ve sistemik steroid tedavisi ve kemoterapi kullanılabilir. Tedavi modalitelerinin seçimi hastalığın lokalize veya yaygın olmasına göre değişmektedir. Tek bir alanda lokalize infiltrasyonu olan hastalarda lokal ekzizyon, ağrılı lezyonlarda lokal steroid enjeksiyonu (triamcinolone acetone) kullanılabilir. Lokalize lezyonları çok büyük olup bu tedavilerden yarar görmeyen veya ekzizyon için uygun olmayan olgularda RT (6 Gy) bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Multisistem hastalığı olan veya diğer

tedavi modalitelerine yanıtız olgularda ise sistemik kemoterapi ve/veya sistemik steroid tedavisi kullanılır. Sistemik kemoterapi olarak düşük-orta doz metotraksat, prednisone, vinblastine ve etoposid kullanılabilir. <sup>3</sup> Vinblastine ve etoposid'in tek başlarına diğer kemoterapötik ajanlardan üstün oldukları bilinmektedir. Multisistem hastalığı olan olgularda etoposid ve/veya vinblastine içeren kombinasyon protokolleride uygulanabilir.

Sonuç olarak; Langerhans hücreleri yetişkin yaş grubunda nadiren görülen, Dİ semptomları veya benzer şikayetler ile başvuran, semptom başlangıcı ile tanı arasında genellikle uzun zaman geçen hastalarda, LHH'yi ön tanımlar arasında düşünmek gerekmektedir. Özellikle yaygın hastalığı olup multisistemik şikayetleri olan olgularda henüz standart tedaviler oluşturulamaması nedeniyle, yetişkin yaşta nadiren görülen bu hastalıktaki olgu sayısını artırarak standart tedavilerin oluşturulması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Lipton JM. Histiocytic disorders. In: Hoofman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Basic Principles and Practice. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.p.783-93.
2. Hadjigeorgi C, Parpounas C, Zarmakoupi P, Lafoyianni S. Eosinophilic granuloma of the temporal bone: Radiological approach in the pediatric patient. *Pediatr Radiol* 1990;20:546-9.
3. Helmbold P, Hegemann B, Holzhausen HJ, Klapperstuck T, Marsch WC. Low-dose oral etoposide monotherapy in adult Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dermatol* 1998;134:1275-8.
4. Chu AC, D'Angio GJ, Favara B, Ladisch S, Nesbit M, Pritchard J. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1:208-9.
5. Schonfeld N, Frank W, Wenig S, Uhrmeister P, Allica E, Preussler H, et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993;60:38-44.