

Bir Multisentrik Retikülohistiyositoz Olgusu

A Case of Multicentric Reticulohistiocytosis

¹Semih GÜDER^a, ²Ayçim ŞEN^b, ³Hüsna GÜDER^c

^aBezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE

^bSüreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

^cMaltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE

Bu çalışma, 10. Dermatoloji Bahar Sempozyumu'nda (10-13 Nisan 2019, İstanbul) poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Multisentrik retikülohistiyositoz (MRH), tüm dünyada görülebilen, deri lezyonları ve artrit ile karakterize non-Langerhans hücreli bir histiyositozdur. Otuz yaşında kadın hasta, el parmaklarında ve göğsünde küçük kabarcıklar oluşması ve eklem ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Dermatolojik muayenede, göğsün ön kısmında multipl eritemli kahverengimsi papüller ve ellerin proksimal tırnak kıvrımlarında tek ve grube kırmızımsı kahverengi papüller saptandı. Deri lezyonlarının histopatolojik incelemesinde, köpüksü eozinofilik sitoplazmalı multinükleer histiyositler saptandı. Hastaya, mevcut klinik ve histopatolojik bulgularla MRH tanısı konuldu. Hastaya, hidroksiklorokin 400 mg/gün tedavisi başlandı. Hidroksiklorokin 400 mg/gün 6 ay boyunca kullanan hastanın şikâyetleri gerilediği için tedavi kesildi. Altı aylık takibinde rekürrens izlenmedi. Olgumuz, artrit görülmediği sadece artralji ile seyreden nadir görülen MRH olgularından biri olması nedeniyle raporlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Langerhans hücre dışı histiyositoz; hidroksiklorokin; artrit

ABSTRACT Multicentric reticulohistiocytosis (MRH) is a non-Langerhans cell histiocytosis characterized by skin lesions and arthritis. A 30-year-old female patient presented with complaints of small blisters on her fingers and chest and arthralgia. Dermatological examination revealed multiple erythematous brownish papules on the anterior chest and single and group reddish brown papules on the proximal nail folds of the hands. Histopathological examination of skin lesions revealed multinuclear histiocytes with foamy eosinophilic cytoplasm. The patient was diagnosed as MRH with the existing clinical and histopathological findings. The patient was started on hydroxychloroquine 400 mg/day. The patient was using hydroxychloroquine (400 mg/day) for six months and the treatment was discontinued because her complaints regressed. No recurrence was observed in the six-month follow-up. Our case has been reported because it is a rare case of MRH with arthralgia without arthritis.

Keywords: Non-Langerhans-cell histiocytosis; hydroxychloroquine; arthritis

Multisentrik retikülohistiyositoz (MRH), tüm dünyada görülebilen, deri lezyonları ve artrit ile karakterize, iç organ tutulumlarının veya malignensilerin eşlik edebileceği nadir görülen bir non-Langerhans hücreli histiyositozudur. Beyaz ırkta ve kadınlarda daha sık görülür. Ortalama başlangıç yaşı 4. dekattır. Etiyolojisi bilinmemekle beraber, tanımlanamayan bir antijenik uyarıya sekonder olarak gelişen, anormal histiyositik proliferasyon olduğu düşünülmektedir. Histopatolojik olarak, multinükleer ve lipid yüklü histiyositlerin izlendiği granümatöz

bir proliferasyon mevcuttur.¹ Deri bulguları birkaç mm'den başlayıp, daha büyük boyutlara da ulaşabilen kahverengi kırmızı papüller ve nodüllerle karakterizedir. Sıklıkla ellerin dorsal yüzleri, yüz, boyun ve gövde ön yüzünde yerleşir.² Literatürde bildirilen olgularda, destrüktif artrit eşlik etmesine rağmen sistemik tutulum ve artrit izlenmediği bir olguda sadece artralji ve deri döküntüsü bildirilmiştir.³ Benzer şekilde olgumuzun sadece artralji ile seyretmesi ve artrit izlenmeyen nadir olgulardan olması sebebiyle sunmayı uygun gördük.

Correspondence: Semih GÜDER

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: semihguder@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 28 Jul 2019

Received in revised form: 19 Jan 2020

Accepted: 20 Jan 2020

Available online: 25 Jan 2021

2146-9016 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

OLGU SUNUMU

Otuz yaşında kadın hasta, el parmakları ve göğsünde küçük kabarcıklar oluşması ve eklem ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik bulunmayan hastanın şikâyetleri 2 haftadır devam etmekteydi. Dermatolojik muayenede, göğsün ön kısmında multipl eritemli kahverengimsi papüller ve ellerin proksimal tırnak kıvrımlarında tek ve grube kırmızimsı kahverengi papüller saptandı (**Resim 1**, **Resim 2**). Tırnak kenarı lezyonunun dermoskopisinde, periferinde açık kahverengi renk değişimi bulunan iyi sınırlı, beyaz septaların ve globüler damarların izlendiği yapı görüldü (**Resim 3**). Hastamızın diğer fizik ve lenf nodu muayenelerinde bir özellik saptanmadı.

Laboratuvar incelemelerde; tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum lipid düzeyleri, göğüs ve eklem radyografileri normal sınırlardaydı. Antinükleer antikor ve romatoid faktör negatifti. C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, 28 mg/L olarak ölçüldü. Cilt lezyonlarından; MRH, erüptif ksantom ve sarkoidoz ön tanılarıyla 3 mm'lik bir "punch" biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede, köpüksü eozinofilik sitoplazmalı multinükleer histiositler saptandı (**Resim 4**, **Resim 5**). İmmünohistokimyasal olarak CD1a ve S100 negatif olarak saptandı. CD68 2 defa boyanmasına rağmen çalışılmadı. Hastaya mevcut klinik ve histopatolojik bulgularla MRH tanısı konuldu.

Hastaya görme alanı incelemesinden sonra hidroksiklorokin 400 mg/gün tedavisi başlandı. Tüm deri lezyonları 2 ay içinde kayboldu ve artralji aylar içinde yavaş yavaş kayboldu. Hastamızın malignite taraması

amacıyla yapılan ileri tetkiklerinde, hastanın göğüs tomografisi ve meme ultrasonu normal sınırlardaydı. Abdominal ultrasonografisinde, karaciğer sol lob posterior segmentte 37x27 mm makrolobüle periferik izoekoik solid lezyon görüldü. 6 ay sonra bu lezyonun 45x33 mm boyutlara ulaştığı izlendi. Abdominal manyetik rezonans (MR) incelemesi yapılan lezyonun, arteriyel ve venöz fazda kontrast tutulum gösterdiği izlendi. Fokal nodüler hiperplazi olarak değerlendirildi ve karaciğer spesifik kontrast madde ile MR görüntüleme önerildi, fakat hasta bu tetkiki yaptırmadı. Hidroksiklorokin 400 mg/gün 9 ay boyunca kullanan hasta şikâyetleri gerilediği için 3 ay öncesinde tedaviyi kendi isteğiyle bıraktı, rekürrens izlenmedi. Biyopsi işlemi öncesi, fotoğraflarının çekilmesi için ve fotoğraflarının bilimsel yayında kullanılacağına dair bilgilendirilme yapılarak, hastamızın yazılı onamı alınmıştır.

TARTIŞMA

MRH; deride papülonodüler lezyonlar, mukoza tutulumu ve destrüktif olabilen artrit ile karakterize nadir görülen granümatöz histiositik bir proliferasyondur. Multisistemik bir hastalık olup; kemikleri, tendonları, kasları, eklemleri ve akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, gözler, gırtlak, tiroid, tükürük bezleri, kemik iliği, ürogenital ve gastrointestinal sistem gibi diğer organ ve sistemleri de etkileyebilir.² Hastalığa hiperlipidemi, tüberkülin test pozitifliği gibi laboratuvar bulgular ve plevral efüzyon, perikardit, adenopati ve gastrik ülser gibi morbiditeler eşlik edebilir.¹ Hastamızda yapılan tetkikler neticesinde, deri bulgularına ek olarak sistemik tutulum tespit etmedik. Hastaların %15-30'unda malignite ile birliktelik bildirilmekte-



RESİM 1, 2: Göğsün ön kısmında multipl eritemli kahverengimsi papüller ve ellerin proksimal tırnak kıvrımlarında tek ve grube kırmızimsı kahverengi papüller.



RESİM 3: Dermoskopide periferinde açık kahverengi renk değişimi bulunan iyi sınırlı, beyaz septalar ve globüler damarların izlendiği yapı.

dir. Meme, jinekolojik, kolon, hematolojik malignansiler ile birlikte olabilir. Bu hastaların malignite açısından incelenmesi ve takibi önerilir.⁴ Hastamızda yapılan tetkikler neticesinde, eşlik eden bir malignite tespit etmedik. Hastamıza 1 yıl boyunca bu açıdan takip önerdik.

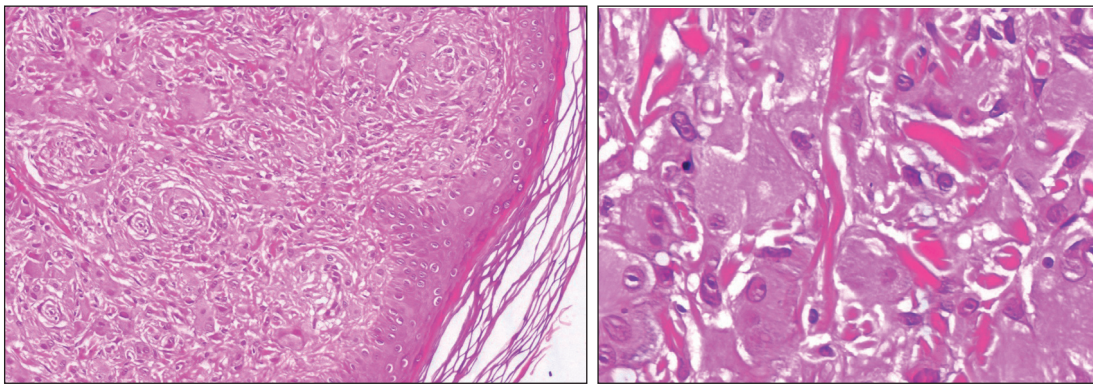
Deri bulguları genellikle papülonodüller şeklindedir. Olguların yarısında periungual yerleşen papüller görülebilir. Bu lezyonlar, “mercan boncuk” olarak adlandırılır.¹ Olgumuzda da bu görünüm mevcuttu (Resim 1). Nadiren özellikli olmayan eritematöz bir döküntü, dermatomyozit benzeri deri döküntüleri de görülebilir.⁴ Olguların 1/3’ünde özellikle orofarengeal ve nazal mukozalarda papülonodüler lezyonlar oluşturan mukozal tutulum görülebilir. Bulgulara ateş, hâlsizlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semp-

tomlar eşlik edebilir.^{1,2} Periartiküler deri tutulumuna bağlı gelişen nodüller, tenosinovyal tümörler veya romatoid nodüllerle karışabilir.⁵

Eklem tutulumu genellikle progresiftir, özellikle ellerin distal interfalangeal eklemleri etkilenir. Daha az sıklıkta diz, dirsek, kalça, el ve ayak bilek eklemleri etkilenebilir.¹ Tedavi edilmemiş ve ilerlemiş hastalıkta, “arthritis mutilans” gelişebilir.⁶ Hastamızda, eklem ağrıları olmakla birlikte klinik ve radyolojik olarak artrit bulguları izlenmedi. Hıramanek ve ark., hastamızdaki gibi sadece ve artralji ve deri döküntüsü ile seyreden bir olgu bildirilmişler.³ Biz de eklem ağrısı olan hastanın klinik ve radyolojik incelemelerinde artrit tespit etmedik. Hastanın eklem ağrıları, hidroklorokin tedavisi ile 6 ay içinde azalarak düzeldi. Takiplerinde ilaca bağlı bir yan etki gözlenmedi.

Laboratuvar testlerinde, özellikli bir bulguya rastlanmaz. Eritrosit sedimentasyon oranı yüksekliği ve anemi hastaların yarısında gözlenir. Nadiren romatoid faktör pozitifliği, antinükleer antikor pozitifliği, kriyoglobülinemi, hipergamaglobülinemi görülebilir. Sinovyal sıvı, nonspesifik orta-güçlü inflamasyon karakterindedir.¹ Hastamızda, CRP yüksekliği dışında anormal bir laboratuvar bulgusu saptanmadı.

Histopatolojik olarak; deri lezyonlarında değişik boyutlarda yabancı cisim tipinde, sitoplazmaları buzlu cam görünümünde, multinükleer histiositik dev hücreler görülür. Erken lezyonlarda lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri, histiyositler ve nadiren ekstravaze eritrositler görülür-



RESİM 4, 5: Köpüksü eozinofilik sitoplazmalı multinükleer histiyositler (HE;X10 ve HE;x40 büyütmeler).

ken, geç lezyonlarda çok sayıda multinükleer dev hücre ve az sayıda lenfosit görülür. Lezyon yaşı ilerledikçe lezyonlarda fibroblastlar hâkim olur. Sinovyal sıvı histopatolojisi de benzer görünümde olup, multinükleer dev hücreler nispeten daha az sayıdadırlar. İmmünohistokimyasal olarak bu dev hücreler güvenilir bir monosit/makrofaj belirteci olan CD68 ile pozitif boyanırken, S100 ve CD1a ile negatif boyanırlar. Bu bulgular, bu hücrelerin non-Langerhans tipinde histiyositler olduğunu destekler.^{1,2} Olgumuzda, histiyositlerin sitoplazmalarının köpüksü formda olması ve CD1a ve S100 markerlerinin negatif olması sebebiyle Camargo ve ark.nın tanımladığı MRH'nin ksantomatöz varyantı olabileceğini düşündük.⁷

Hastalığın tedavisinde bifosfonatlar, tümör nekroz faktör α inhibitörleri, metotreksat, siklosporin, azatiyoprin, antimalaryal ilaçlar, prednizolon ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar kullanılabilir.⁵ Deri bulguları şiddetli olmayan ve sistemik tutulumu tespit edilmeyen hastada, nispeten yan etkileri daha az olabileceğinden hidrokisiklorokin tedavisi tercih edildi ve tedavi ile deri lezyonları ve eklem ağrıları tamamen düzeldi. MRH'de, hidrokisiklorokin iyi bir tedavi seçeneği olabilir. Hastalık tedaviyle veya tedavisiz ortalama 8 yıl sonrasında remisyona girmektedir.⁸

Nadir de olsa her hastada artrit izlenmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Destruktif artrite sebep olabilmesi ve altta yatan bir malignite ile ilişkili olabileceğinden, hastalığın erken tanısının ve hastaların uzun dönem takibinin önemli olduğu kanaatindeyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Semih Güder; **Tasarım:** Semih Güder; **Denetleme/Danışmanlık:** Hüsnü Güder; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Semih Güder; **Analiz ve/veya Yorum:** Semih Güder; **Kaynak Tarayması:** Ayçim Şen; **Makalenin Yazımı:** Semih Güder, Ayçim Şen; **Eleştirel İnceleme:** Hüsnü Güder.

KAYNAKLAR

1. Tajirian AL, Malik MK, Robinson-Bostom L, Lally EV. Multicentric reticulohistiocytosis. Clin Dermatol. 2006;24(6):486-92. [Crossref] [PubMed]
2. Shah SP, Shah AM, Prajapati SM, Bilimoria FE. Multicentric reticulohistiocytosis. Indian Dermatol Online J. 2011;2(2):85-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Hiranek N, Kossard S, Barnetson RS. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with a rash and arthralgia. Australas J Dermatol. 2002;43(2):136-9. [Crossref] [PubMed]
4. Tirumalae R, Rout P, Jayaseelan E, Shet A, Devi S, Kumar KR. Paraneoplastic multicentric reticulohistiocytosis: a clinicopathologic challenge. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011;77(3):318-20. [Crossref] [PubMed]
5. Nishida Y, Asai S, Arai E. Multicentric reticulohistiocytosis misdiagnosed as tenosynovial giant cell tumour. Rheumatology (Oxford). 2017. [Crossref] [PubMed]
6. Tariq S, Hugenberg ST, Hirano-Ali SA, Tariq H. Multicentric reticulohistiocytosis (MRH): case report with review of literature between 1991 and 2014 with in depth analysis of various treatment regimens and outcomes. Springerplus. 2016;5:180. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Camargo K, Pinkston O, Abril A, Sluzevich JC. Xanthomatous multicentric reticulohistiocytosis: an underrecognized variant. J Clin Rheumatol. 2018;24(5):285-7. [Crossref] [PubMed]
8. Toz B, Büyükbabani N, İnanç M. Multicentric reticulohistiocytosis: Rheumatology perspective. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016; 30(2):250-60. [Crossref] [PubMed]