

Çocuklarda Lenfadenopati Biyopsi Sonuçlarımız: Literatürün Gözden Geçirilmesi

Our Results Lymphadenopathy Biopsy in Children: A Review of the Literature

Tamer SEKMENLİ,^a
İlhan ÇİFTÇİ,^a
Yavuz KÖKSAL^b

^aÇocuk Cerrahisi AD,
^bÇocuk Onkoloji AD,
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 06.07.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 17.11.2015

*Bu çalışma, 32. Ulusal Çocuk Cerrahisi
Kongresi ve 18. Ulusal Çocuk Cerrahisi
Hemşireliği Kongresi
(17-20 Eylül 2014, Trabzon)'nde
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Tamer SEKMENLİ
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
dr_sekmenli@hotmail.com

ÖZET Amaç: Lenfadenopati, çocuk hekimleri rutininde en sık karşılaşılan başvuru yakınmalarından biridir. Ebeveynlerin malignite konusundaki endişelerinin giderilmesi hekimler için zorlu bir süreçtir. Bu çalışmada, Ocak 2011-Ocak 2014 tarihleri arasında kliniğimizde lenfadenopati nedeni ile biyopsi alınan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Lenfadenopati tanısıyla biyopsi alınan hastaların hastane kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Bu hastaların dosyaları; yaş, cinsiyet, lokalizasyon, histopatoloji sonuçları ve semptomları açısından değerlendirildi. **Bulgular:** Toplam 23 (16'sı erkek, yedisi kız) hastadan lenfadenopati tanısıyla biyopsi alındı. Ortalama yaş: 8,8 (1-17) yıl idi. On hastada histopatolojik sonuç lenfadenit lehine gelirken, 9 hastada benign lezyon, dört hastada malign sonucu geldi. Lenfadenit tanılı 10 hastanın üçünde kronik granüloamatöz lenfadenit şeklinde idi. **Sonuç:** Tanı konulması için çoğu hastada ayrıntılı öykü ve fizik muayene yeterli olabilmektedir. Hastaların çoğunda etiyojide enfeksiyonlar ve nonspesifik reaktif hiperplazi gibi sınırlı ve benign yapılar rol almaktadır. Çocuklarda lenfadenopatilerde etiyojiji aydınlatmak ve maligniteyi dışlamak için, endikasyona göre yapılan biyopsi klinisyenin çoğu kez önünü açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lenfatik hastalıklar; çocuk; enfeksiyon; malignite ile ilişkili nukleolar antijen, insan

ABSTRACT Objective: Lymphadenopathy, is one of the most common presenting complaints in pediatricians routine. Parental concerns about the removal of the malignancy is a challenge for physicians. In our clinic, we aimed to evaluate retrospectively cases due to biopsy lymphadenopathy. **Material and Methods:** The medical records of the patients diagnosed with lymphadenopathy and underwent a biopsy between January 2011 and January 2014 in our clinic were examined retrospectively. The files of these patients were studied for the variables of age, gender, location, histopathology results, and symptoms. **Results:** 23 patients, 16 male and 7 female, had been conducted a diagnostic biopsy due to lymphadenopathy. The average age of the patients was 8.8 (1-17). Out of these 23 biopsies conducted, the histopathological findings in 10 patients suggested lymphadenitis, in 9 benign lesions, and in 4 malignant lesions. Out of the 10 patients, diagnosed with lymphadenitis, 3 had chronic granulomatous lymphadenitis. **Conclusion:** Diagnosis can be sufficient most cases to be in detailed history and physical examination. Etiology in most cases is limited and a role in infections and benign structures such as nonspecific reactive hyperplasia. In order to clarify the etiology and discard malignity in lymphadenopathies, a biopsy made according to the indication clears the path of the clinician.

Key Words: Lymphatic diseases; child; infection; malignancy-associated nucleolar antigen, human

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2016;25(1):9-13

Lenfadenopati (LAP) çoğu zaman genellikle klinik olarak önemsiz olarak algılanmaktadır. Ancak, altta yatan ciddi hastalığı temsil edebilmektedir. LAP, çocukluk çağında anne ve babaların doktora sık başvurmalarına neden olan yakınmalardan biridir. Lenf bezi boyutunun büyüdüğü ve/veya yapısının bozulduğu tüm lenf bezi hastalıklarına verilen

ortak addır ve Herzog tarafından yapılan bir çalışmada, 0-6 ay arası sağlıklı çocuklarda LAP sıklığı %38 olarak bulunmuştur.¹ LAP nedeni genellikle tam bir anamnez ve fizik muayeneyle açıklığa kavuşturulmaktadır. Anamnez ve fizik muayene sayesinde çocuğun yaşı, LAP'ın süresi, ilaç kullanımı, enfeksiyon öyküsü, yaşam koşulları, aile öyküsü, eşlik eden semptomların varlığı sorgulanmalıdır. Lenf düğümleri incelenmesinde enfeksiyon veya sistemik hastalığı düşündürülen belirtileri ve lokalizasyonu, büyüklüğü, kıvamı, fiksasyon ve hassasiyet varlığı saptanmalıdır.

Bu çalışmada, kliniğimizde medikal tedaviye dirençli LAP nedeni ile biyopsi alınan hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve literatür verileri ile karşılaştırılması amaçlanmış, sonuçlar ışığında önerilerde bulunulmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2011-Ocak 2014 tarihleri arasındaki üç yıl içinde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Kliniğimizde medikal tedaviye dirençli LAP tanısıyla genel anestezi altında biyopsi alınan hastaların hastane kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu hastaların dosyaları; yaş, cinsiyet, lokalizasyon, histopatoloji sonuçları ve semptomları açısından değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastanemizde son üç yıl içinde 16'sı erkek, 7'si kız, toplam 23 hastadan medikal tedaviye dirençli LAP ya da onkolojik tanı için tanısal biyopsi alındı. Ortalama yaş 8,8 (1-17) yıl idi. Bu hastaların 10'unda histopatolojik sonuç lenfadenit lehine gelirken, dokuzunda benign lezyon, malign olan dört hastanın ikisinde Hodgkin lenfoma, birinde anaplastik

büyük hücreli lenfoma, birinde papiller karsinom sonucu geldi. Malign tanı alanlarda ortalama yaş 12,75 yıl idi. Lenfadenit tanılı 10 hastanın üçünde kronik granüloamatöz lenfadenit şeklinde idi (Tablo 1). Ortalama lenf boyutu 21,21 mm (7-41) idi. Hastalarda yara yeri enfeksiyonu gözlenmedi. İzlem ve tedavileri sırasında kaybedilen hasta olmadı.

TARTIŞMA

LAP'lar çocukluk çağında sık görülen ve ailelerin genellikle kaygı ile karşıladığı bir durumdur. Çocuklarda lenf bezi büyümesi genellikle benign sebeplerle olmaktadır.^{2,3} Epidemiyolojik çalışmalardan birinde, toplamda her yıl izah edilemeyen LAP sıklığı %6 olarak bulunmuştur. Geniş bir seride, 2.556 hastadan nedeni açıklanamayan LAP saptanan olgulardan 256 (%10)'sı ilgili uzman hekime gönderilmiş; bu hastaların 82 (%3,2)'sinden biyopsi alınmış ve ancak 29 (%1,1)'unda malign bir hastalık saptanmıştır.⁴ Bu derece düşük prevalans diğer başka çalışmalarda da saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki %18'lik malignite oranı, hem diğer geniş serilere göre daha az hastayı barındırıyor olması hem de endikasyon koymadan önce gereksiz invaziv müdahale yapılmasının önüne geçmek için yeterli fizik muayene ve tetkiklerin yapılmamış olmasına bağlanmıştır. Genel olarak 40 yaş üzeri hastalarda açıklanamayan bir LAP'de kanser riski %4 iken, 40 yaşın altındaki bir hastada bu risk %0,4'e kadar düşmektedir.⁵ Literatürde cinsiyetler ve ırklar arası fark bulunmamıştır.⁵ Bununla beraber, nadir ve patolojik sebeplerin ortaya çıkarılması ve gereksiz tetkiklerden kaçınılması açısından lenf bezi büyümesi ile gelen hastaya yaklaşımın bilinmesi hekimler için büyük önem taşımaktadır.^{2,3} Çok uzun süredir var olan kitlelerde maligniteden uzaklaşımakla beraber, bu durumun istisnası Hodgkin lenfomadır. Hodgkin

TABLO 1: Çocuklarda lenfadenopati biyopsi sonuçları.

	Teşhis	Lokalizasyon, semptom
Lenfadenitler (%43)	10 (3'ü kronik lenfadenit)	Servikal bölge, ağrı, şişlik
Benign lezyonlar (%39)	9	Servikal, göğüs, aksiller bölge, şişlik, nadiren ağrı
Malign lezyonlar (%18) (ort. yaş: 12,75 yıl)	4 (2'si Hodgkin lenfoma, 1'i, anaplastik büyük hücreli lenfoma, 1'i papiller karsinom)	Servikal, tiroid, ağrısız şişlik

N: 23 Ortalama yaş: 8,8 (1-17); 16 erkek (%69); 7 Kız (%31); Ortalama lenf boyutu: 21,2 mm (7-41).

lenfoma hastalarında tanı konulmadan önce 6-12 ay süren öykü oldukça sık görülmektedir.⁶

LAP en sık baş-boyun bölgesinde görülmektedir. Sonra sırasıyla yaygın LAP, inguinal, aksiller ve supraklaviküler LAP görülmektedir. Birinci basamakta görülen çocukların çoğu için, LAP kendi kendini sınırlar ve laboratuvar tanı gerektirmez. Buna karşılık, hızlı ve kapsamlı değerlendirme, başvuru merkezlerinde görülen çocuklar için hızla değişen lenf düğümleri ve sistemik bulguların varlığı, ateş, zayıflama, gece terlemesi, anemi, organomegali gibi diğer kaygı verici belirtiler ve işaretler ile tanı konulmaktadır. Laboratuvar testleri, anamnez ve fizik muayene temelinde şüphelenilen bir tanıyı doğrulamak için kullanılabilir. Buna rağmen tanımlanmayan durumlar için de ek laboratuvar testleri ve lenf nodu biyopsisi gerekli olabilmektedir.

LAP'de ağrı, kızarıklık, ısı artışı, fluktuasyon, fistülizasyon gibi bulgular enfeksiyonu düşündürmektedir. Hızla gelişen ve apseleşmeyle giden, drenaj gerektiren piyogenik enfeksiyon, genellikle stafilokok veya streptokok enfeksiyonlarını düşündürmelidir.⁷ Enfektif LAP'da tedavi etiyojiye yöneliktir. Viral enfeksiyonlarda semptomatik tedavi ile izlem tedavinin esaslarıdır. Bakteriyel bir enfeksiyon düşünülüyorsa, en azından stafilokok ve streptokokları kapsayacak antibiyotikler seçilmelidir.⁷ Apse oluşmuşsa drenaj gereklidir. Tedavi öncesi lenf nodlarının boyutları kaydedilmeli, 10-14 gün sonraki değerlendirmede küçülme olup olmadığına bakılmalıdır. Bu çalışmada, aynı protokole göre hastalar takip ve tedavi edilmiştir.

Hasta veya sağlıklı çocuklarda lenf bezlerinin değerlendirilmesi, genel fizik muayenenin önemli bir parçasıdır. Özellikle küçük çocuklarda bazı lenf bezleri normal yapıda ve ele gelebilmektedir. Ancak, anormal büyümüş lenf bezleri altta yatan ciddi sistemik bir hastalığın işareti olabilmekte ve geniş bir ayırıcı tanı gerekebilmektedir. Bu nedenle patolojik lenf nodlarıyla patolojik olmayanları birbirinden ayırmayı öğrenmek ve LAP'ların doğru değerlendirilmesini sağlamak hekimler için bazen zor olabilmektedir. Lenf bezlerinde büyüme, maligniteler ile ilişkili olması nedeni ile ebeveynde anksiyete oluşturmaktadır ve malignite endişesi ile

hastayı hekime getiren bir yakınmadır. Gerçekten de LAP, birçok çocuk hastada görülebilen bir bulgu olabileceği gibi, LAP'lı olan bir çocuk değerlendirilirken hemen her zaman lenfoma veya diğer maligniteler akla gelmelidir. Bununla birlikte diğer nedenler, malign hastalıklara göre çok daha yaygındır. Nodal bir kitle, abdominal, pelvik veya mediastinal kitlelerin tersine, her zaman tanıya yönelik detaylı tetkik veya acil cerrahi girişim gerektirmektedir.⁸⁻¹⁰

Sistemik bulgu varlığı, ateş, zayıflama, gece terlemesi, anemi, organomegali gibi durumlar maligniteyi düşündürmektedir. Ağrı ve hassasiyet genellikle inflamasyon ve süpürasyona ikincil gelişse de nadiren malign lenf nodunun nekroz sonucu hemorajisine bağlı olabilmektedir. Konglomere, fikse, ağrısız, sert, giderek büyüyen durumlar maligniteyi düşündürmektedir. Hodgkin lenfomada lenf nodu ağrısız ve lastik kıvamındadır. Fizik muayenede lenf nodunun oval olması maligniteden uzaklaştırılan bulgulardan olup, malign olanlar daha çok ovalitesini kaybedip yuvarlaklaşma eğilimindedir.

Ateş, kas ve eklem ağrıları, yorgunluk viral enfeksiyonların seyrinde de görülmektedir. Dört haftadan kısa süreli LAP'lar "akut", dört haftadan uzun süreli olanlar ise "kronik" LAP olarak adlandırılmaktadır.¹¹ Tek veya birbirine komşu birden fazla lenf nodu tutulumu "lokalize" LAP, komşu olmayan ikiden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu da "jeneralize" LAP olarak adlandırılmaktadır.

Laboratuvar testlerinde ilk olarak tam kan sayımı ve periferik yayma yapılmaktadır. Hafif lökositoz enfeksiyon lehine iken belirgin derecede lökositoz maligniteyi düşündürmektedir. Ancak, malign hastalıkların bir kısmında tam kan sayımı tamamen normal olabilmektedir. Sitopeni (anemi, trombositopeni ve lökopeninin tek tek veya birlikte olması durumu) varlığında malign hastalıklar akla gelmeli, periferik yayma ile mutlaka değerlendirme yapılmalıdır. Sitopeniler akut enfeksiyonlarda da görülebilmektedir. Bu hastalarda enfeksiyon düşünülse de tedavi verip 10-14 gün sonra fizik muayene tekrarı, tam kan sayımı, periferik yayma, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı ile mutlaka kontrole çağırılmalıdır. Ateş, artralji, organomegali, gece terlemeleri, kilo kaybı varsa Salmonella

TABLO 2: Lenfadenopati biyopsi endikasyonları.

Sert, ağrısız ve çevre dokuya fikse olması
Süreklili ve açıklanamayan ateş, kilo kaybı ve gece terlemelerinin eşlik etmesi
Supraklaviküler bölgedeki lenfadenopati
Akciğer grafisinde kitle saptanması
Uygun antibiyotik tedavisine rağmen lenf nodunun büyümeye devam etmesi veya yenilerinin ortaya çıkması
İzleme alınan hastalarda, iki hafta içinde progresif büyüme, 4-6 haftada küçülmeme, 8-12 haftada normale dönmeme, yeni bulgu ve semptom gelişmesi

ve Brusella'yı dışlamak gereklidir.^{12,13} Eğer LAP kronik ise, ateş, kilo kaybı varsa tüberküloz ayırt edilmelidir.¹⁴ Klinisyenin hastada düşündüğü tanıya yönelik olarak viral serolojik çalışmalar, mediastinal patolojileri değerlendirmek için radyolojik çalışmalar; iki yönlü akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve seçilmiş hasta gruplarında biyopsi istenebilir. Bizim çalışmamızda da ön tanıya ve hasta klinik semptomlarına göre benzer tetkikler istenip, kesin tanı için histopatolojik doku incelemesiyle nihai karar verilmiştir. Laboratuvar testleri yardımcı yöntemlerdir; birden fazla hastalık da bozuk sonuçlar çıkabilir, hekimin yapacağı ayrıntılı fizik incelemede elde ettiği bulgular çok önemli olup, lüzumsuz laboratuvar ve radyolojik tetkiklerden sakınılmalıdır.

Çocukluk döneminde belli belirsiz olan lenf nodlarının boyutları yaşa, nodun lokalizasyonuna ve bireyin immünolojik yapısına göre değişmektedir. En sık LAP yapan sebep enfeksiyonlardır. Genellikle büyüme, viral bir enfeksiyonun seyri sırasında antijenik yanıt olarak lenfosit veya makrofajların lenf noduna akışıyla meydana gelmektedir. Lenf bezleri 8-12 yaş civarında maksimum "total lenf nodu kitlesi"ne ulaşmakta ve adolesan dönemden sonra lenf nodu atrofi başlamaktadır. Çocukluk çağında aksiller bölgede 0,5 cm, servikal bölgede 1 cm, inguinal bölgede ise 1,5 cm büyük-

lüğe kadar olan lenf nodları genellikle patolojik olarak kabul edilmez iken, herhangi büyüklükteki supraklaviküler lenf nodu patolojik kabul edilmektedir.^{9,10,15} Sol supraklaviküler LAP'larda gastrointestinal sistem kanser metastazları açısından önemli iken sağda ise akciğer kanseri metastazı akılda tutulmalıdır.^{12,16} Tanı için nihai olarak biyopsi histopatolojik inceleme gerekmektedir. LAP biyopsi endikasyonları Tablo 2'de görülmektedir.

Eksizyonel biyopsilerde prensip olarak ulaşılabilen en büyük lenf nodu, bütünlüğü bozulmadan, kapsülü ile birlikte çıkarılmalıdır. Genellikle lenf nodundaki nonspesifik histolojik değişiklikleri kapsayan "reaktif LAP" raporları aynı zamanda, granümatöz hastalıkları, maligniteleri, depo hastalıkları da dışlamış olmaktadır. Serimizdeki genel lenfadenitlerin%30'unda granümatöz lenfadenit sonucu gelmiştir.

SONUÇ

Çocuklarda LAP'larda alta yatan patolojiyi saptamak, etiyojolojiyi aydınlatmak, maligniteyi dışlamak için endikasyona göre yapılan biyopsi klinisyenin çoğu kez önünü açmaktadır. Yapılan işlemlerde iyi bir ekip çalışması oluşturulabilmesi açısından, çocuk onkolojisi, çocuk cerrahisi ve patoloji kliniklerinin dayanışması önemli olacaktır.

KAYNAKLAR

- Herzog LW. Prevalence of lymphadenopathy of the head and neck in infants and children. *Clin Pediatr (Phila)* 1983;22(7):485-7.
- Niedzielska G, Kotowski M, Niedzielski A, Dybiec E, Wiczorek P. Cervical lymphadenopathy in children-incidence and diagnostic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(1):51-6.
- Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(7):549-61.
- Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, Fessas P. Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993;20(6):570-82.
- Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician* 2002;66(11):2103-10.
- Sandoval C, Venkateswaran L, Billups C, Slim M, Jayabose S, Hudson MM. Lymphocyte predominant Hodgkin disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(4):269-73.

7. Friedman AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatr Rev* 2008;29(2):53-60.
8. Neville KA. Clinical assesment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: Pizzo P, Poplack D, eds. *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams Wilkins; 2006. p.150-2.
9. Perkins SL, Segal GH, Kjeldsberg CR. Work-up of lymphadenopathy in children. *Semin Diagn Pathol* 1995;12(4):284-7.
10. Twist CJ, Link MP. Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(5):1009-25.
11. Oğuz A, Karadeniz C, Temel EA, Cıtağ EC, Okur VF. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(7):549-61.
12. Köseoğlu V. [Approach lymphadenopathy with child]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr-Special Topics* 2004;2(8):848-50.
13. Charalabopoulos K, Papalimneou V, Charalabopoulos A, Bai M, Agnantis N. Brucella melitensis infection stimulates an immune response leading to Kikuchi-Fujimoto disease. *In Vivo* 2003;17(1):51-3.
14. Lazarus AA, Thilagar B. Tuberculous lymphadenitis. *Dis Mon* 2007;53(1):10-5.
15. Soldes OS, Younger JG, Hirschl RB. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *J Pediatr Surg* 1999;34(10):1447-52.
16. Ayata A. [Childhood lymphadenopathy]. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2004;11(2):26-9.