



Langerhans-hücreli histiyositoz

Langerhans-cell histiocytosis

Ahmet Kapukaya¹, Rana Işık², Celil Alemdar¹, Azad Yıldırım³

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

²Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Diyarbakır

³Özel Seyrantepe Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Diyarbakır

Langerhans-hücreli histiyositoz, kemik iliği miyeloid-dentritik hücrelerin proliferasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır. Bu klone histiyosit hücreleri, çeşitli organ ve dokularda birikerek heterojen bir grup hastalığı oluşturur. Bu hastalık grubunun seyri oldukça değişkendir. İçinde bulunduğu hastalıkların bir kısmı spontan iyileştiği gibi bir kısmı ise ölümcül seyredebilmektedir. Kemik dokusu bu hastalığın en sık lokalize olduğu dokudur. Fakat akciğer ve karaciğer gibi organlarda lokalize olduğunda kalıcı hasar oluşturabilir. Bu hastalığın etiolojisi hakkında çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. Ancak son veriler birlikte değerlendirildiğinde, ağırlıklı olarak immünolojik bir sapmaya işaret etmektedir. Bu hastalıkta, cerrahi tedaviden sistemik veya topikal steroid kullanımına kadar, kemoterapi ve radyoterapi de dahil çeşitli tedavi modaliteleri uygulanmaktadır. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde ender görülmesi nedeniyle, multi-sistem organ yetmezliği ve kalıcı hasar oluşturma özelliğine sahip bu hastalığın tedavisinde uzun vadeli sorunların çözüme kavuşturulabilmesi ve uygun tedavi stratejileri geliştirilebilmesi için, bu heterojen grubun tecrübeli merkezlerde takip ve tedavi edilmesi gerekir.

Anahtar sözcükler: Langerhans-hücreli histiyositoz; eozinofilik granülom

Langerhans-cell histiocytosis (LCH) is a rare disease characterized by a proliferation of bone marrow derived myeloid-dendritic cells. The accumulation of LCH cells results in a heterogeneous group of clinical presentations and a variable disease course ranging from spontaneous remissions to long-term debilitating disease, and may sometimes be mortal. Bone is the most common primary site of disease, but the other organs may be affected seriously, such as skin, liver, or lung. Many questions about LCH remain to be answered, including whether it is caused by a malignancy or by an immune system deficiency. The most recent data taken together swing the pendulum towards an immunologic aberration. Treatment modalities range from observation, surgical treatment of bone lesions, systemic or topical steroids, chemotherapy, and radiation therapy. Patients with multi-system organ dysfunction, and those with multiple reactivations of disease associated with permanent sequelae represent the greatest challenge. Due to the rarity of LCH in children and adults, patients should be treated in the experienced hospitals whenever possible to advance our knowledge of the optimal therapeutic strategies, and long-term outcomes.

Key words: Langerhans-cell histiocytosis; eosinophilic granuloma

A normal proliferasyona uğramış Langerhans hücrelerinin (LH) çeşitli doku ve organlarda birikimi ile karakterize, tümör benzeri bir grup hastalığa Langerhans-hücreli histiyositoz (granülomatöz) denir. Bu grup, klinik gidişi ve semptomları oldukça farklı olan, ancak histolojik olarak aynı özelliklere sahip birçok hastalık içermektedir. Bu hastalık 19. yüzyılda tanımlanmasına rağmen günümüzde de çözüme kavuşturulmayı bekleyen birçok sorun içermektedir. Özellikle hastalığın nadir görülmesi, kontrollü ve ileriyeye dönük klinik çalışmaların olmaması, geçmişte bu

hastalık hakkında yeterli bilgi edinilememesine neden oldu. Ancak son yıllarda, patolojist ve klinisyenlerden oluşan uluslararası komitenin (Histiyosit Çalışma Grubu) kurulmasıyla bu hastalıkta önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Ayrıca, immünohistokimyasal yöntemlerde, radyodiagnostik tekniklerde ve moleküler biyolojideki ilerlemeler buna katkıda bulunmuştur. Histiyosit Çalışma Grubu, öncelikle histiyosit sendromlarını üç sınıfa ayırmışlardır.^[1] Eozinofilik granülomun da (EG) içinde bulunduğu "Class-1"de birçok hastalık yer almaktadır. Ancak bu makalede özellikle ortopedistleri

ilgilendiren EG'den bahsedilecektir. Ayrıca Hand-Schüller-Christian ve Letterer-Siwe gibi kemik lezyonlarıyla beraber olan diğer sistemik histiyositik hastalıklara da kısaca değinilecektir.

Bu meta-analitik çalışma, “*Langerhans cell histiocytosis of bone*” anahtar kelimesi kullanılarak son 30 yılda “PubMed” portalinde çıkmış ve tam metnine ulaşılmış tüm İngilizce ve Türkçe yayınların araştırılması neticesinde ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada, 1463 hasta ve bu hastalara ait 2410 lezyon incelenmiştir. Hastalığın etiolojisi, patogenezi, klinik özellikleri, radyolojik bulguları, ayırıcı tanı ve tedavisi ayrıntılı bir şekilde incelenecektir.

Tarihçe

Paul Langerhans 1863 yılında cildin epidermisinde nonpigmente dentritik hücreleri tanımladı. Bu hücreler günümüzde Langerhans hücreleri olarak bilinmektedir. Alfred Hand, 1893 yılında, poliüri, ekzoftalmus, hepatosplenomegaliye sahip ve tüberküloz tanısı ile üç yaşında bir olgu bildirdi. Daha sonraki yıllarda benzer semptomlara sahip olgular, Arthur Schüller ve Henry Christian tarafından da sunuldu. Diabetes insipidus, ekzoftalmus ve membranöz kemiklerde defekte sahip olan olgular günümüzde “Hand-Schüller-Christian” (HSC) hastalığı olarak bilinir. Erich Letterer 1924 benzer bir olguyu, ancak multi-sistem organ tutulumu ile bildirdi. Sture Siwe ise 1933 yılında, lenfadenopati, hepatosplenomegali, kemik lezyonu, hemorajili ve yaygın histiyositik hiperplaziya sahip diğer bir olguyu daha bildirdi. Bundan üç yıl sonra ise benzer bulguya sahip olgular sunularak ve daha önce bildirilen olgular tekrar değerlendirilerek bu hastalığa Letterer-Siwe hastalığı adı verildi. Daha küçük yaşta ortaya çıkan ve prognozu oldukça kötü olan bu yaygın hastalığa günümüzde “Letterer-Siwe” (LS) hastalığı denmektedir.^[1,2] Bu hastalıklar için Lichtenstein, 1953 yılında histiyositoz-X terimini kullandı. Çünkü bu hastalıkların nedeni, patolojik histiyositlerin proliferasyonu ve birikimi idi. Ancak, 1973 yılında Nezelof histiyositoz-X yerine, Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) başlığının bu hastalıkların tanımında daha uygun bir terim olacağını savundu.^[3]

Biyoloji

Histiyositler, kemik iliğindeki pluripotent kök hücrelerinden köken alır. Bu hücrelerden, belli bir serideki hücreleri oluşturmaya atanmış çok daha spesifik unipotent kök hücreler oluşur. Bu hücreler *in vitro* ve *in vivo* koloni oluşturma yeteneğine sahiptir ve bu hücrelere “*colony forming unit*” denir. Bu unipotent kök hücre (CFU-GM), monosit makrofaj ve T lenfositlerden salınan G-CSF, GM-CSF, IL3-7 gibi faktörlerinde etkisiyle histiyosit/monosit ve granüositlere farklılaşır.^[1,4,5]

Histiyositin iki tipi vardır. Bunlar, mononükleer fagositler (*antigen-processing cells*) ve dentritik hücrelerdir (*antigen presenting cells*).

Monosit ve makrofaj

Profesyonel olarak fagositik hücreler olup, istenmeyen cisimlere ve mikroorganizmalara karşı vücudu korur. Buldukları sistem ve organlara göre isim alır. Akciğerde alveoler makrofajlar, karaciğerde Kupffer hücreleri, sinüsoidal histiyositler, santral sinir sisteminde mikroglia adını alırlar.

Dentritik hücreler

Nonfagositik hücrelerdir. Fonksiyonu, antijeni hem T hem de B lenfositlere sunmaktır. Langerhans hücreleri bu tip bir hücredir. Asıl olarak derinin epidermisinde bulunur. Seyrek olarak bronşlarda, oral mukozada, özofagusta ve alt kolonda bulunur. Bu hücrelerin ana karakteristik özelliği sitoplazmalarında Birbeck granülleri bulundurmalarıdır.

Patogenez

LHH hastalığının sorumlusu, elektron mikroskopunda görülebilen ve karakteristik raket şeklinde Birbeck granüllerini sitoplazmasında barındıran LH'lerdir (histiyosit). Bilindiği gibi bu hücreler immün sistemin önemli bir parçasıdır. Hastalığın klinik tablosu, LH'lerin aşırı çoğalması ve bu hücrelerin değişik dokularda anormal birikimi neticesinde ortaya çıkar. Ancak etiolojisinde bilinmeyen konu, bu birikimde ve proliferasyonda tetiği çeken mekanizmadır. Bu mekanizma, immün sistemin kendisi veya bir mikroorganizma olabilir; ya da bu hastalık, bir neoplastik lezyondur.

Etiyoloji

Bu hastalığın etiolojisine yönelik virolojik, bakteriyolojik ve genetik çalışmalar yapıldı.^[6,7] Bu çalışmalar, bu hastalığın daha çok enfeksiyöz bir hastalık olduğunu düşündürdü. Çünkü bazı formları spontan olarak iyileşmekteydi. Ayrıca bu hastalığın etiolojisinde Epstein-Barr, human Herpes 6 ve 9 virüslerinin rol oynayabileceği de iddia edildi.^[8] Ancak McLain ve arkadaşları^[9] geniş çaplı araştırmaları neticesinde yukarıda belirtilen virüslere ek olarak, adenovirus, HIV, Herpes simplex, CMV, T-cell lösemi 1 ve 2 ile parvovirüsün, bu hastalığın etiolojisinde rol oynamadığını belirttiler. Aynı şekilde yapılan genetik çalışmalar da, bu hastalığa ait genetik bir bozukluğun olmadığını gösterdi.^[10,11] Diğer taraftan hastalığın, bazı formlarının yaygın ve ölümcül seyretmesi nedeniyle, neoplazm olduğu düşünüldü. Son yıllarda bu hastalığın bir neoplastik hastalıktan ziyade immünolojik bir hastalık

olabileceği yönünde düşünceler belirginleşmektedir. Normal “antigen-presenting” LH’lerin kontrolsüz çoğalması ve belirli bölgelerde toplanması nedeniyle, bu hastalığın immüno-regülatuar sistemdeki defekte sekonder gelişen proliferatif, granülomatöz bir lezyon olduğu yönündeki teoriler daha akılcı gibi gelmektedir.

Patoloji

Granülomatöz bir lezyon olan bu hastalıkta, kemik iliği yoğun olarak LH’lerin, eozinofilik lökositlerin ve makrofajların infiltrasyonunu gösterir. Langerhans histiyositler geniş makrofajlar olup, bazofilik sitoplazması olan, bir veya iki nukleoluslu ve kromatin içeren nukleusa sahiptir. Sitoplazma, lipid vakoullerle doludur. Lezyonda, LH ve eozinofillerin haricinde nötrofil, lenfosit ve plazma hücreleri de bulunabilir.^[2] Bu lezyon, LHH’nin lokalize formu olan ve çok iyi prognoza sahip eozinofilik granülomdir. Bazı sahalardaki LH’lerde sitolojik atipi dikkati çekse de, bu önemli bir prognostik etmen değildir.^[12] Tanı için elektron mikroskopundan yararlanılmalıdır. Bu hastalığın anahtar patolojik bulgusu, LH sitoplazmasında bulunan Birbeck granüllerinin varlığının tespitidir.^[2] Nukleusa yakın raket şeklinde Birbeck granüllerinin tespitinin bu hastalık için patognomonik olduğu iddia edilse de, bazı hastalıklardaki LH’lerde bu cisimciklere rastlamak mümkündür (örn., monositik lösemi, retikulo-histiyositoma, bazı tümörlerde görülen reaktif histiyositoz). Hatta cildin epidermisinde, karaciğerde, beyinde, gastrointestinal hücrelerde Birbeck granülleri nadirde olsa bulunabilir.^[13] İmmunohistokimyasal boyama, LH’lerin bir çoğunda, S-100 protein, CD1a, CD40, CD52, CD154 gibi monoklonal antibadilerin pozitif olduğunu gösterir. Sonuç olarak, her ne kadar Birbeck granüllerinin LHH için patognomonik olduğu iddia edilse de, bu

hastalığın kesin tanısı patolojik bulgular, klinik ve radyolojik bulgularla doğrulanmalıdır.

EOZİNOFİLİK GRANÜLOM (EG)

EG, LHH hastalığının kemik dokuya lokalize formudur. Anormal proliferasyona uğramış LH ve eozinofil hücrelerinin kemik dokuda anormal birikimi ile karakterize tümör benzeri bir hastalıktır. Nadir olan bu hastalık genellikle çocuk yaş grubunda görülür. Klinik seyri genellikle benign olmasına rağmen, değişkenlik gösterebilir. Hastalıkta spontan iyileşme olabildiği gibi tedaviden sonra nüks ve progresyon da görülebilir.

Sıklık ve epidemiyoloji

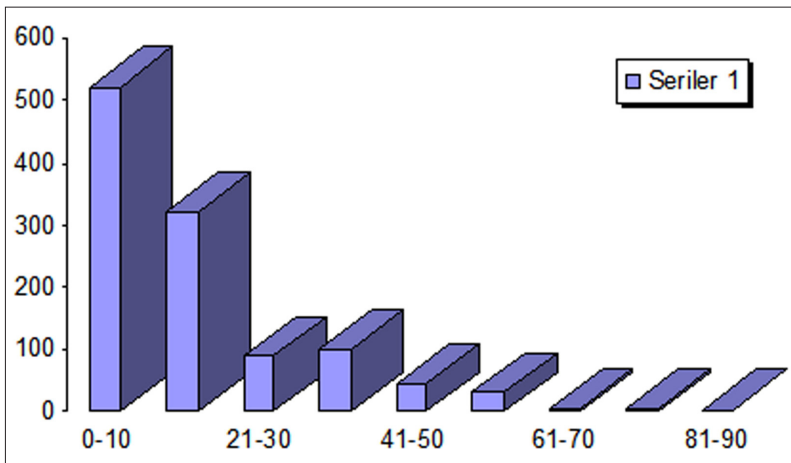
Bu hastalığın sıklığı konusunda kesin bir veri yoktur. Çünkü bildirilmeyen olguların olması, kemik lezyonlarının birçoğunun belirtiyi vermemesi ve spontan iyileşen lezyonların olması nedeniyle, bu hastalığın sıklığında sadece tahmin yürütülmektedir. Bu tahmini oran ise milyonda ikidir.^[4] İyi huylu kemik tümörlerinin %1’ini oluşturmaktadır.^[11] Bu hastalık ikizlerde de bildirilmiştir. Ancak genel olarak sporadiktir.

Yaş ve cins

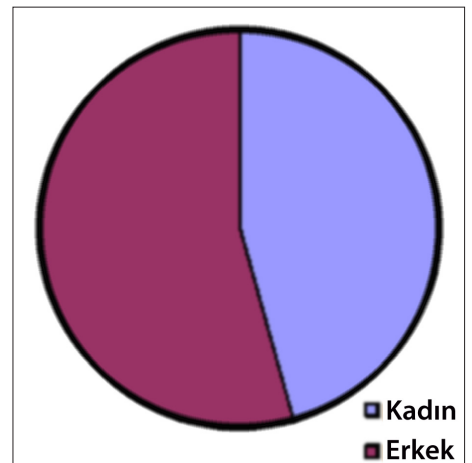
Bu hastalık her yaşta görülebilir. Ancak bildirilen olguların büyük bir çoğunluğu (%67) 20 yaşın altındadır. En sık görüldüğü (%46) yaş aralığı ise 5-10 yaştr (Şekil 1). Erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür (%55) (Şekil 2).

Lokalizasyon

Hastalığın monofokal veya monostatik tipi olguların %65’ini oluşturur. Olguların %35’i ise multifokal



Şekil 1. Lezyonların yaşa göre dağılımı.



Şekil 2. Lezyonların cinsiyete göre oranı.

lezyonun epidural aralığa invaze olması veya kollabe olan korpusun kanalı daraltması sonucunda oluşur. Lezyon, ağırlık taşıyan kemiklerde patolojik kırığa neden olabilir.

Klinik bulgu

Hastalık genellikle asemptomatiktir. İskelette lezyonlar çoğunlukla rastlantı sonucu keşfedilir. Semptomatik lezyonlarda ise, lokal ağrı en önemli şikâyetidir. Klavikula ve tibia gibi yüzeysel kemiklerde, lokal şişlik gözlenebilir. Ayrıca, kitle palpe edilebilir. Alt ekstremitte kemiklerinde lokalize ise, uyluk ve bacakta değişik derecelerde atrofi ve antalgik yürüyüş olabilir. Bazı hastalar patolojik kırıkla başvurabilir. Baş ağrısı, boyun sertliği, sistemik subfebril ateş daha nadir semptomlardır.

Görüntüleme yöntemlerinde bulguları

X-ray

Radyografik görüntü, hastalığın lokalizasyonuna ve evresine göre değişiklik gösterir. Lezyon erken evrede agresif görüntüde olup, litik ve sınırları belirgin değildir. Uzun tübüler kemiklerde, başlangıçta medüller destrüksiyon vardır. Bu lezyon daha sonra ya gerileyerek sklerotik bir marjinle sınırlandırılır ya da endosteal lizis (*Scalloping*), kortikal erozyon, periosteal reaksiyon ve yumuşak doku kitlesi oluşturur.^[17,18] Radyolojik görüntüler etkilediği kemiğe göre değişiklik gösterir. Kafa kemiklerinde osteolitik lezyon homojen, düzgün sınırlı, “*punched out*” görüntüsünde, 1–4 cm çapındadır. Bazı olgularda, lezyon içinde kemik fragmanı veya sekestrumu andıran cisimler bulunabilir. Buna “*button sequestrum*” denir. Kafa kemiklerinde “*hole in a hole*” görüntüsü, dış ve iç kortekste farklı büyüklükte litik lezyonlar oluştuğunda meydana gelir. Pelvis kemiğinde lezyonun sınırları düzgün olmayabilir. Skapulada bazı olgularda marjinal sklerozis olabilir. Periosteal reaksiyon yassı kemiklerde görülmez. Mandibula ve maksillada lezyonlar, alveoller boyunca sıralanır ve yüzen diş “*floating teeth*” görüntüsü dikkati çeker.^[4] En sık vertabral tutulum öncelikle torasik bölgede, daha sonra lumbal ve servikal bölgelerde görülür. Asıl olarak vertebranın korpusu tutulur. Posterior elementler nadir olarak tutulur. Lezyon, vertebral korpusun kollapsına neden olarak “*vertebra plana*” deformitesini oluşturur.^[4] Bu görüntü, Calve hastalığı ile oldukça sık karışır. Ancak EG’de, vertebra planada, kollabe olmuş vertebranın alt ve üst disk aralıkları korunur ve homojen bir dansite artışı vardır. Lateral radyogramlarda, kollabe olmuş vertebra öne ve arkaya doğru 1–2 cm kadar uzamıştır. Uzun kemiklerde, lezyon medulladan başlar. Erken evrede lokalize osteoporoz görüntüsü verirken, geç evrede endosteal erozyon yaparak

değişik çaplarda litik bölgeler oluşturur. Özellikle klavikula ve ulnada ekspansiyona neden olabilir. Korteks perforasyonu oldukça nadir olup, bu tiplerde periosteal reaksiyon genellikle multilamellöz tiptedir. Bununla beraber periosteal reaksiyon genellikle solid ve kalındır. Kortikal inceleme ve medüller genişleme sıklıkla görülür. Kosta ve skapula lezyonlarında daha sık olmakla beraber, ekspansiyon ve permeatif görüntü bu hastalıkta nadirde olsa görülebilir.

Bilgisayarlı tomografi

Konvansiyonel radyogramların yetersiz olduğu bazı bölgelerin lezyonlarının daha iyi değerlendirilmesi için gereklidir. Özellikle kafa kemikleri, pelvis ve vertebra lezyonlarında bu yöntemle başvurulmalıdır. Ayrıca periosteal reaksiyon, reaktif sklerozis ve “*hole in a hole*” görüntüsünün değerlendirilmesinde yararlı bir tetkiktir.^[4,5] Ek olarak kortikal destrüksiyon ve yumuşak doku kitlesinin, bir de küçük lezyonların ayrıntılı değerlendirilmesinde başvurulmalıdır.

Magnetik rezonans (MR) görüntüleme

Çok daha sensitiftir. Ancak nonspesifiktir. Kemik iliği ve yumuşak doku kitlesinin değerlendirilmesinde daha spesifiktir. Ayrıca, ayırıcı tanı için gereklidir. Bu lezyon T1 ağırlıklı görüntülerde izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise yüksek sinyal bulguları verir. Özellikle erken evrede, kemik iliği, periost ve yumuşak dokuda ödem dikkati çeker. Gadolinium enjeksiyonundan sonra, lezyonun kendisinde tutulum ve çevresinde reaktif değişiklikler görülür.^[4,5]

Sintigrafi

Klinik tanı konulduktan sonra, iskelette diğer lezyonların taranması için kemik sintigrafisinden yararlanılabilir. Ancak iskelette diğer lezyonların araştırılmasının sintigrafik teknikle yapılmasının yeterli olmadığı savunulmaktadır.^[19] Çünkü, birçok lezyon bu teknikle gösterilememektedir. Lezyonların belirlenmesinde konvansiyonel radyografiler, kemik sintigrafisinden çok daha değerlidir. Çünkü, birçok lezyon radyoizotopları absorbe etmeyebilir. Diğer taraftan kosta, pelvis ve vertabral lezyonların konvansiyonel radyografilerde gösterilmesi oldukça zordur. Bu bakımdan her iki tekniğin de kullanılması daha uygundur.

Pozitron emisyon tomografi

EG’nin değerlendirilmesinde bu tetkik oldukça sınırlı kullanılmaktadır; halen araştırma fazındadır. Ancak lezyonun aktif olup olmadığı ve tedaviye yanıt verip vermediğinin araştırılmasında, radyografik ve sintigrafik tetkiklerden daha yararlı bir teknik olduğu savunulmaktadır.^[20]

WB-MR (tüm vücut MR) görüntüleme

İskelet ve iskelet dışı tüm lezyonların belirlenmesinde sintigrafik teknik ve X-Ray'den daha üstün olduğu bildirilmektedir.

Biyopsi

Tanı için, kapalı ya da açık biyopsi yapılmalıdır.

Ayırıcı tanı

- Osteomyelit
- Ewing sarkom
- Lenfoma
- Osteosarkom
- Metastatik kemik tümörleri
- Anevrizmal kemik kisti

Permeatif lezyonlar, periosteal reaksiyon ve yumuşak doku kitlesi olduğunda, mutlaka Ewing sarkom, Lenfoma, osteosarkom, metastaz ve osteomyelit gibi lezyonlardan ayırt edilmelidir. Vertebral tutulumunda, tüberküloz, Calve hastalığı, nonspesifik enfeksiyonlarından ayırt edilmesi gerekir.

Kötü prognoz muhtemel risk faktörleri^[3,13]

- Kemik lezyonlarına cilt ve mukoza lezyonların eklenmesi,
- Kemik lezyonların tedaviden sonra nüksetmesi,
- Üç veya daha fazla kemik tutulumu,
- Beş yaşından küçük hastalar,
- Kemik lezyonlarına iki veya daha fazla sistem tutulumu eşlik eden lezyonlar kötü prognoz işaretidir.

Tedavi (Şekil 4)

EG'de tedavi tartışmalıdır. Çünkü bu hastalığın önemli bir kısmında spontan remisyon görülmektedir. Masif soliter EG'nin dahi aylar ya da yıllar sonra kendi kendini sınırlama yeteneğine sahip olduğu bildirilmektedir. Bu bakımdan, hastalığın tedavisine geçmeden önce detaylı bir inceleme yapmak gerekir. EG'de tedavinin amacı, ağrının giderilmesi, lezyonun büyümesinin durdurulması, büyüme çizgisinin olumsuz etkilenmesinin ve patolojik kırığın önlenmesidir. Lezyon rastlantı olarak bulunmuş ise, bir veya daha fazlaysa ve herhangi bir semptom vermiyorsa ve hatta masif dahi olsa, hasta sadece izlenmelidir. Buna karşılık ağrı, deformite, patolojik kırık riski, nörolojik defisit gibi bulgular varsa ve takiplerde ilerleyici karaktere sahipse bu lezyon tedavi gerektirir.^[21-23]

Tedavide yapılacaklar

- Lezyon içine steroid uygulanması.
- Küretaj ve kemik grefti.
- Kemoterapi.
- Düşük doz radyoterapi.
- Kombine tedaviler.
- Kemik iliği transplantasyonu.

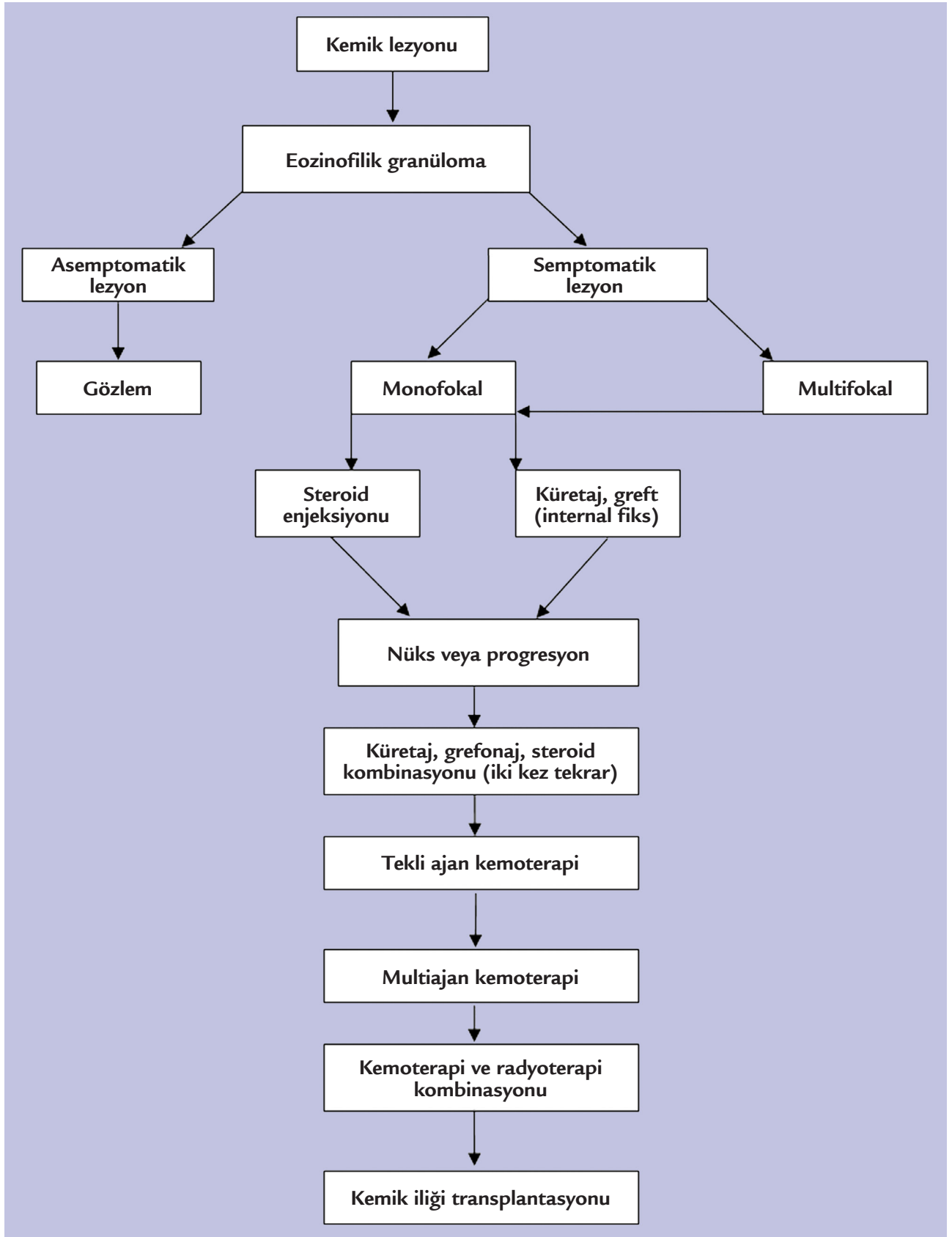
Tedavi metodu, hastanın yaşı, lezyonun lokalizasyonu, tutulan kemik ve lezyon sayısı, lezyonun büyüklüğü ve doğal seyrine göre belirlenir.

Steroid uygulanması

Lezyon içine enjekte edilen steroidin etkisi bilinmemektedir. Ancak, lezyonu oluşturan hücreler ve anti-jenler üzerinde direkt supresif etkisinin olduğu düşünülmektedir. LH'ler özellikle kemik rezorptif ajan olan IL-1 ve PG-D2-E2 sekresyonunu gerçekleştirmektedir. Steroidlerin ise, bu ajanların bu hücrelerden salınımını inhibe ettiği düşünülmektedir. Uygulanan steroidin dozajı, 40–200 mg arasında değişmektedir.^[24,25] Steroidin enjeksiyonundan iki hafta sonra klinik bir iyileşme olur ve ağrı kaybolur. Ancak radyolojik değişiklikler üçüncü aydan sonra görülmeye başlar. İlk olarak lezyon çevresi skleroze olur. Lamellöz periosteal reaksiyon zamanla kaybolur ve kortikal kalınlaşma normale döner. Daha sonraki aylarda ise, litik lezyon trabeküler kemikle dolmaya başlar. Lezyonun tam olarak iyileşmesi 18–24 ay sürebilir. En iyi endikasyonu: Lezyon bir veya iki kemikte ise, anatomik olarak kolay ulaşılabilir bölgede ise ve patolojik kırık riski yoksa, perkütan enjeksiyon tercih edilmelidir. Perkütan olarak uygulanan bu tekniğin en önemli dezavantajı yetersiz materyal alımı ve tecrübeli patolojistin olmaması nedeniyle tanıda zorluk çekilmesidir. Ancak, ağrının erken kaybolması, poliklinik şartlarında uygulanması, genel ya da lokal anestezide görülen komplikasyonların görülmemesi, minival invaziv olması ve yara sorunu olmaması, bu tekniğin önemli avantajlarıdır. Bu tekniğin başarı oranı %95–100 arasında değişmektedir.^[26] Diğer taraftan son yıllarda bu hastalıkta bifosfonatlar da kullanım endikasyonu bulmuştur. Özellikle hastalığın ilerlemesinin önlenmesini ve dirençli ağrıların tedavisinde başarılı sonuçlar alındığı iddia edilmektedir. Ancak bifosfonatların çocuklar üzerindeki geç etkisi henüz bilinmiyor.

Tartışmalı konular

- Ne çeşit kortizon daha başarılıdır? (metilprednisolon sodyum süksinat mı? - asetat mı?)
- İntralezyonel uygulanan steroidin dozajı ne olmalıdır? (dozaj: 40–200 mg).
- Steroidin verilmiş yolu ne olmalıdır? (sistemik mi? - intralezyonel mi?)



Şekil 4. Eozinofilik granülomda tedavi algoritması.

Küretaj ve kemik grefti

Endikasyonu: Steroide cevap vermeyen lezyonlar ve açık biyopsi ihtiyacı duyulan lezyonlar, multipl ve semptomatik lezyonlar, vertebral lezyonlar, patolojik kırık riski oluşturan lezyonlar, kabul edilmeyecek disfonksiyon ve deformite oluşturmuş lezyonlar.^[27,28] Özellikle proksimal femur lezyonlarında küretaj ve greftonaja ek olarak internal fiksasyon tercih edilmelidir. Ayrıca vertebral lezyonlar, stabiliteyi tehdit ediyor ve nörolojik defisit oluşturmuş ise, cerrahi teknik tercih edilmelidir. Bu bölgenin asemptomatik lezyonlarında mümkün olduğu kadar konservatif kalınmalı ve hasta takibe alınmalıdır.

Kemoterapi

Multifokal kemik yerleşimli lezyonlarda kemoterapinin uygulanması nüksü önemli derecede önler. Ancak genellikle çoklu organ tutulumlu lezyonlarda, intrakraniyal uzanımlı kafa lezyonlarında, santral sinir sistemi tutulumlarında ve yumuşak doku uzanımlı EG'de sistemik kemoterapi uygulanmalıdır.^[29] Ayrıca ilk basamak tedavilere dirençli multifokal lezyonlarda, iki kez cerrahi ve steroid kombine tedavi uygulanmasına rağmen lokal progresyon gösteren monofokal lezyonlarda tercih edilmelidir. Bütün bunlara rağmen EG'nin başlangıç tedavisinde, kemoterapi tercih edilmeyen bir tedavi yöntemidir.

Radyoterapi

Optik sinir, medulla spinalis gibi kritik organlarda histiyosit infiltrasyonu olduğu zaman ve steroid enjeksiyonu ile cerrahi tedavi yaklaşımlarının yapılamadığı olgularda düşük doz radyoterapi düşünülebilir. Ancak, bu hastalığın doğal gidişi tam olarak aydınlatılmadığı için ve radyoterapiden sonra malignan değişiklerin olabileceği göz önüne alındığında, mümkünse bu tedavi yönteminin uygulanmaması konusunda fikir birliği vardır.^[30,31] Buna karşın, ilerleme özelliği gösteren olgularda, medulla spinalise bası yapan lezyonlarda, diğer tedavilere rağmen ağrının devam ettiği lezyonlarda, rezeksiyondan sonra lokal nüks görülen olgularda kullanılmıştır.^[32-34] Ancak bu lezyonların %95'inde başarılı sonuç alınırken, %5 lezyonda ilerleme tespit edilmiştir. Ayrıca 20 yaşın üzerinde ki hastalarda %100, 20 yaşın altında olan hastalarda ise %85 başarı bildirilmiştir. Kemik dokuyla beraber diğer organ veya sistem tutulumlu lezyonlarda başarı oranı %75'tir. Son yayınlarda, her ne kadar düşük doz radyoterapi uygulanmasının daha uygun olduğu bildirilse de, henüz doz miktarı konusunda fikir birliği yoktur. Ayrıca, halen bu tedavi tekniğinin endikasyon sınırları netlik kazanmamış olmakla birlikte, kemoterapiye karşın ilerleyici lezyonlar tek endikasyon alanı gibi görünmektedir.

Reaktivasyon

EG, her ne kadar tedavisiz ya da basit bir biyopsiden sonra dahi önemli oranlarda iyileşme gösteren bir hastalık olsa da, bazı lezyonlar bütün tedavilere direnç gösterebilmektedir. İlk tedaviden sonra monostatik lezyonlarda %7,6, polistatik lezyonlarda %18, kraniyal lezyonlu polistatik lezyonlarda ise %39 oranında reaktivasyon görülmektedir. İkinci ya da üçüncü kademe tedavi tekniklerinden sonra bu oranlar çok düşük seviyelere inmektedir. Ancak çalışmalarda reaktivasyon gösteren ve tedavilere dirençli olan bu lezyonların klinik ve radyolojik bulguları hakkında bilgiler açıklığa kavuşturulmamıştır. Özellikle bu lezyonların çapı, lokalizasyonu, internal karakteri, geçiş zonu, periosteal reaksiyon, kortikal perforasyon gibi radyolojik bulgularının detaylandırılması önemli ipuçları verebilir.

Akılda kalması gereken önemli noktalar

- EG, LH'lerin somatik mutasyon sonucu kemik dokuda anormal çoğalması ve birikimi sonucu oluşur. Bu hücrelere ek olarak, eozinofilik lökositlerin bu patolojinin oluşmasında önemli olduğu unutulmamalıdır.
- Polistatik ve monostatik tipleri olan bu lezyon çoğu zaman asemptomatiktir. Semptomatik olan hastalığın en önemli klinik bulgusu, çok iyi lokalize edilen ağrıdır.
- Görüntüleme bulguları birçok kemik tümörünü taklit edebilir.
- Tek başına histopatolojik görüntü, her zaman doğru ve kesin tanıyı vermeyebilir. Bu bulgu, klinik ve radyolojik verilerle mutlaka desteklenmelidir.
- Lezyon ister monofokal, ister multifokal olsun olguların büyük bir çoğunluğunda spontan iyileşme görülür.
- Reaktivasyonda, ilk tedavisinde kemoterapi uygulanan hastalarla cerrahi tedavi uygulanan hastalar arasında önemli bir fark yoktur. Bu bakımdan; tedavi gerektiren tüm olgularda, tedaviye en az invaziv yöntemden başlanıp, hastalığın seyrine göre yöntem değiştirilmelidir.
- Radyoterapi çeşitli nedenlerden dolayı en son seçenek olmalıdır.

HSC hastalığı

Bu hastalık, genellikle 10 yaşın altındaki çocuklarda görülür. Ancak, 20-30 yaşlarında nadir olgular bildirilmiştir. Hipotalamus ve hipofiz bezlerinin histiyostik infiltrasyonu sonucu, diabetes insipidus, ataksi, vertigo gibi bulgular olabilir. Anemi ve hepatosplenomegali bu

hastaların çoğunluğunda vardır. Ayrıca eksoftalmus ve işitme kaybı da gelişebilir. Önemli bir diğer bulgu ise seboreik dermatittir. Akciğerin fibrozis oluşurması nedeniyle ölüm gibi ciddi sonuçlar ortaya çıkabilir. Kalvarial lezyonlar hastaların %60'ında vardır. Bu lezyonlar, çevresinde bulunan nöral elementleri etkileyerek çeşitli santral ve diğer sinirlerin belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu hastalarda diş ve dişeti sorunları davardır. Ayrıca osseöz patolojiler bu hastalıkta çok daha destrüktiftir.

LS hastalığı

LS hastalığı en nadir görülen ve en progresif seyreden LHH'dir. Görülme yaşı genellikle iki yaşın altıdır. Erkeklerde daha sık görülür. Bu hastalarda organomegali ve lenfadenopati vardır. Belirgin anemi ve trombositopeni vardır. Kafa kemiklerindeki destrüktif lezyonlar beyin hasarı ile birlikte. Periferik kemiklerde ise sıklıkla patolojik kırıklar vardır. Trombositopeniden dolayı yaygın kanamalar vardır.

Tedavi

Her iki hastalıkta tedavi kompleks ve etkinliği halen tartışmalıdır.

- Kortikosteroid.
- Kemoterapi: HSC hastalığında yararlı gibi görünse de, LS hastalığında hemen hemen hiç yararı yok gibidir.
- Büyüme hormonları.
- İnterferon-alfa.
- 2-Chlorodeoxy-adenosine: Son yıllarda HSC hastalığının semptomlarında komplet remisyon bildirilmektedir. LS hastalığında da yararlı olduğu söylenmektedir.
- Bifosfonat: Yaygın kemik tutulumlarında verilir.
- Talidomid: Şiddetli cilt lezyonlarında kullanılmaktadır.
- Kemik iliği transplantasyonu: Kemoterapi ve radyoterapiye dirençli ve nöks görülen olgularda tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chu T, D'Angio GJ, Favara BE, Ladisch S, Nesbit M, Pritchard J. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;2(8549):41-2.
2. Lieberman PH, Jones CH, Steinman RM, Erlandson RA, Smith J, Gee T, Huvos A, Garin-Chesa P, Filippa DA, Urmacher C, Gangi MD, Sperber M. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am J Surg Pathol* 1996;20(5):519-52.
3. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85(10):2278-90.
4. Kılıçturgay K. İmmünolojiye Giriş. 3. baskı. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. p.8-19.
5. Gülmezoğlu E, Ergüven S. İmmünoloji. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti.; 1994. p.3-29.
6. Scappaticci S, Danesino C, Rossi E, Klersy C, Fiori GM, Clementi R, Russotto VS, Bossi G, Aricò M. Cytogenetic abnormalities in PHA - simulated lymphocytes from patients with Langerhans cell histiocytosis. AIEOP-Istiocitosi Group. *Br J Hematol* 2000;111(1):258-62.
7. Willman CL, McClain KL. An update on clonality, cytokines, and viral etiology in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):407-16.
8. Dreyer ZE, Dowel BL, Chen H, Hawkins E, McClain KL. Infection-associated hemophagocytic syndrome. Evidence for Epstein-Barr virus gene expression. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(4):476-81.
9. McClain K, Jin H, Gresik V, Favara B. Langerhans cell histiocytosis: lack of a viral etiology. *Am J Hematol* 1994;47(1):16-20.
10. Jordan MB, McClain KL, Yan X, Hicks J, Jaffe R. Anti-CD52 antibody, alemtuzumab, binds to Langerhans cell in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(3):251-4.
11. Betts DR, Leibundgut KE, Feldges A, Plüss HJ, Niggli FK. Cytogenetic abnormalities in Langerhans cell histiocytosis. *Br J Cancer* 1998;77(4):552-5.
12. Favara BE, McCarthy R, Mierau GW. Histiocytosis X. *Hum Pathol* 1983;14(8):663-76.
13. Puertas EB, Milani C, Chagas JC, de Oliveira VM, dos Santos FP, Wajchenberg M, Rodrigues LM, de Souza PS. Surgical treatment of eosinophilic granuloma in the thoracic spine in patients with neurological lesions. *J Pediatr Orthop B* 2003;12(5):303-6.
14. Campanacci M. Bone and soft tissue tumors: clinical features, imaging, pathology, and treatment. 2nd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1999. p.857-76.
15. The French Langerhans' cell histiocytosis study group. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* 1996;75(1):17-24.
16. Islinger RB, Kuklo TR, Owens BD, Horan PJ, Choma TJ, Murphey MD, Temple HT. Langerhans' cell histiocytosis in patients older than 21 years. *Clin Orthop Relat Res* 2000;(379):231-5.
17. Derbekyan V, Azouz EM, Young LW. Radiological case of the month: Solitary costal eosinophilic granuloma. *Am J Dis Child* 1984;138(9):885-6.
18. Jabra AA, Fishman EK. Eosinophilic granuloma simulating an aggressive rib neoplasm: CT evaluation. *Pediatr Radiol* 1992;22(6):447-8.
19. Van Nieuwenhuysse JP, Clapuyt P, Malghem J, Everarts P, Melin J, Pauwels S, Brichard B, Ninane J, Vermylen C, Cornu G. Radiographic skeletal survey and radionuclide bone scan in Langerhans cell histiocytosis of bone. *Pediatr Radiol* 1996;26(10):734-8.
20. Bincovitz LA, Olshefski RS, Adler BH. Coincidence FDG-PET in the evaluation of Langerhans' cell histiocytosis: preliminary findings. *Pediatr Radiol* 2003;33(9):598-602.

21. Postini AM, Andreacchio A, Boffano M, Pagano M, Brach Del Prever A, Fagioli F. Langerhans cell histiocytosis of bone in children: a long term retrospective study. *J Pediatr Orthop* 2012;21(5):457-62. [CrossRef](#)
22. Ablu O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):354-9. [CrossRef](#)
23. Lau MS, Stuurman K, Weitzman S. Skeletal Langerhans cell histiocytosis in children: permanent consequences and health-related quality of life in long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(3):607-12.
24. Egeler RM, Thompson RC Jr, Voûte PA, Nesbit ME Jr. Intralesional infiltration of corticosteroids in localised Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr Orthop* 1992;12(6):811-4.
25. Greis PE, Hankin FM. Eosinophilic granuloma. The management of solitary lesions of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(257):204-11.
26. Mavrogenis AF, Abati CN, Bosco G, Ruggieri P. Intralesional methylprednisolone for painful solitary eosinophilic granuloma of the appendicular skeleton in children. *J Pediatr Orthop* 2012;32(4):416-22. [CrossRef](#)
27. Schreuder HW, Pruszczynski M, Lemmens JA, Veth RP. Eosinophilic granuloma of bone: results of treatment with curettage cryosurgery, and bone grafting. *J Pediatr Orthop B* 1998;7(4):253-6.
28. Sessa S, Sommelet D, Lascombes P, Prévot J.. Treatment of Langerhans-cell histiocytosis in children. Experience at the Children's Hospital of Nancy. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(10):1513-25.
29. Eralp L, Ozger H, Ozkan K, Bilsel K, Kebudi R, Ayan I. Surgical treatment of Langerhans cell histiocytosis with bone and soft tissue involvement in pediatric patients. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2006;40(4):280-4.
30. Masuda S, Murakawa Y. Postirradiation parosteal osteosarcoma. A case report. *Clin Orthop Relat Res* 1992;(184):204-7.
31. Kotecha R, Venkatramani R, Jubran RF, Arkader A, Olch AJ, Wong K. Clinical outcomes of radiation therapy in the management of Langerhans Cell Histiocytosis. *Am J Clin Oncol* 2013. [Epub ahead of print]
32. el-Sayed S, Brewin TB. Histiocytosis X. does radioteraphy still have a role? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1992;4(1):27-31.
33. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995;76(12):2471-84.
34. Selch MT, Parker RG. Radiation therapy in the management of Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1990;18(2):97-102.