



## EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

# Hepatosplenomegalinin nadir bir nedeni: Langerhans hücreli histiyositoz

A rare cause of hepatosplenomegaly: Langerhans cell histiocytosis

Semra Bahar<sup>1</sup>, Nafiye Urgancı<sup>2</sup>, Tuğçe Kurtaraner<sup>3</sup>, Güntülü Şık<sup>4</sup>,  
Müveddet Banu Yılmaz Özgüven<sup>5</sup>, Dildar Bahar Genç<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, <sup>5</sup>Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2021;46(2):874-876*

Sayın Editör,

Langerhans hücreli histiyositoz(LHH), tipik olarak infant ve çocukları etkileyen mononükleer fagositler sistem hücreleri tarafından organların infiltrasyonu ve monoklonal proliferasyon ile karakterize nedeni bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Langerhans hücreli histiyositoz insidansı 4-5/ 10<sup>6</sup> arasındadır<sup>1,2</sup>. Erkeklerde kızlardan daha sık olup her yaş grubunda görülmekle birlikte 1-3 yaş çocuklarda daha sık görülmektedir<sup>3,4</sup>. Deri, kemik, akciğer, karaciğer, lenfatik dokular, mukokutanöz dokular ve endokrin organlarda birikmesi sonucunda hasara neden olan bir hastalık grubudur. En sık osteolitik kemik lezyonları; temporal, orbital, mastoid, üst çene ve zygomatik kemikte oluşmaktadır. Paranasal sinus tutulumu sinir tutulumu için risk faktörü iken sinir sistem tutulumu olan hastalarda diyabetes insipidusta sıklıkla görülmekle<sup>5</sup> birlikte LHH hücreleri pek çok organda bulunduğu nadir semptomlar ile de bulgular verebilmektedir. Bu olgu ile ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni nedeni ile izlenirken cilt bulgularının ortaya çıkması ile Langerhans hücreli histiyositoz tanısı konulan 9 aylık bir kız olgu irdelenmiştir. Hastadan yazılı ve sözlü aydınlatılmış onam alınmıştır.

Dokuz aylık kız hasta 2 aydan beri ateş yüksekliği, karın şişliği ve solukluk şikâyetleri ile çocuk acil polikliniğimize getirildi. Öyküsünde beş aylıktan beri

aralıklı ateş ve karın şişliği nedeni ile defalarca başvurdukları doktorlar tarafından verilen antibiyotikleri kullandıkları ancak son birkaç günden beri karın şişliği ile solukluğunun giderek arttığı öğrenildi. Anne ve baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan bebeğin özgeçmişinde; takipli gebelik sonucu miadında 3200 gr olarak normal spontan vaginal yol ile doğduğu, postnatal döneminde özellikli olmadığı, annenin 4 aylık bir düşüğü olduğu ve 3 sağ, sağlıklı kardeşi olduğu bildirildi. Fizik muayenesinde kilo 8000 gr ve boy 67 cm (50persantil) olan olgunun genel durumu orta ateş 38°C, rengi soluk idi. Solunum sistemi muayenesi doğal, KTA 120 dakika/ritmik, apekte 1/6 şiddetinde sistolik üfürüm saptandı. Batını distandü olan olgunun karaciğeri midklavikuler hatta kosta kenarını 5 cm, dalak 4 cm orta sertlikte palpe edildi. Laboratuvar incelemelerinde Hgb:10 gr /dl, Hct: %31, lökosit sayısı:4380 /mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı:144 000 /mm<sup>3</sup> idi. AST:56 U/L, ALT:49 U/L, GGT:20U/L, ALP:279 U/L, total protein:5,4 gr/dl, albümin:2,9gr/dl, üre:28mg/dl, kreatinin:0.17mg/dl, demir:30 ng/dl, demir bağlama kapasitesi:406 ng/dl, ferritin:10ng/dl, vitamin B12:189 pg/ml, folik asit:7 ng/ml, IgA: 208 mg/dl, IgG: 686 mg/dl, IgM:49 mg/dl. alfa fetoprotein normal, NSE normal saptandı. Periferik yaymasında mikrositer anemi tespit edildi. Batın ultrasonografi hepatosplenomegali ile uyumlu olup parankimi homojen saptandı. Pansitopenisi ve ateşi olan olguya antibiyotik tedavisi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Semra Bahar, Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey E-mail: semraabahar@gmail.com

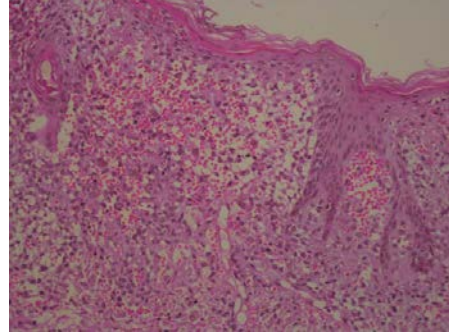
Geliş tarihi/Received: 18.01.2021 Kabul tarihi/Accepted: 09.04.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 20.5.2021

başlandı. Bu arada CMV, EBV, Parvovirus IgM, Hepatit A, B ve C göstergeleri negatif, serum trigliserid, ferritin ve fibrinojen düzeyi normal saptandı. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde mikrositer anemi dışında hemofagositoz ve atipik hücreye rastlanmadı. Aneminin yanı sıra takipne, taşikardi ile kardiyak yetmezlik bulguları ve protrombin aktivitesinin % 40 saptanması nedeni ile eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma transfüze edildi. Ateş yüksekliği devam eden olgunun TORCH IgM, Grubel- Widal ve Wright negatif saptandı. Sarılığı fark edilen olgunun SGOT 350, SGPT 216, GGT 50, ALP 310, Total Bilirubin 25 mg/dl, Direkt bilirubin 18, INR 1.8, Amonyak, idrardan aminoasit düzeyleri, Alfa-1 ve antitripsin düzeyi, Gaucher hastalığı, Niemann- Pick A ve B enzim düzeyi normal ve göz dibi incelemesinde patoloji saptanmadı. Tekrarlanan kemik iliği biyopsi incelemesinde normosellüler olarak değerlendirildi. Ancak olgunun sarılığının giderek artması ve batin içerisinde asit saptanması ile SGOT 100, SGPT 120, GGT 112, ALP 379, t protein 4,8, albumin 2,9, total bilirubin 32, INR 2 olan olgu karaciğer nakiline hazırlanırken her iki avuç içerisinde ve el sırtında çeşitli büyüklükte hemorajik papüller lezyonlar gözlemlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Hemorajik papüler lezyonlar

Lezyonlardan alınan cilt biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesinde yaygın CD1a antijeni pozitif histiositlerin gözlenmesi (Şekil 2) üzerine olguya Langerhans hücreli histiyositoz tanısı konuldu. Olgunun kemik survey incelemesinde osteolitik lezyona rastlanmadı. Ancak toraks HRCT sinde ateletazi ve yer yer pnömonik infiltrasyonlar gözlemlendi. Bu arada olguya kemoterapi tedavisi planlanarak onkoloji servisine gönderildi ancak olgu tedavinin 5. gününde solunum sıkıntısı ve karaciğer yetmezliği nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Tedavinin 3. haftasında genel durumu bozulan olgu karaciğer yetersizliği nedeniyle kaybedildi.



Şekil 2. Papiller dermiste monositik-histiositer hücre infiltrasyonu, subepidermal ayrışma. H&E, X200.

Langerhans hücreli histiyositoz, CD1a/ CD207 pozitif dendritik hücrelerin proliferasyonu ile karakterize karışık hücreli inflamatuvar myeloid neoplazmdır<sup>2</sup>. Hastalığın patogenezinde viral enfeksiyonlar (HHV-6, CMV, parvovirüs), immün disregülasyon ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır<sup>2</sup>. Hastalık, tek sistem ve multisistem tutulumlu olarak 2 ana grupta incelenmektedir. Langerhans hücreli histiyositozda tek organ tutulumunda en sık organ kemik iken ikinci sıklıktaki organ deridir. Multisistemik tutulumlu LHH'da kemik tutulumuna cilt, gastrointestinal, akciğer, kranial sinir sistemi eşlik etmektedir. LHH da gastrointestinal sistem tutulumunun prognozunu kötü etkilediği bildirilmektedir<sup>6,7</sup>. Bizim olgumuz da başlangıçta olasılıkla karaciğer tutulumu olmasına rağmen tanı ancak deri tutulumunun gözlenmesi ile konuldu. 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 tipik Birbeck granüllerini gösterilmesiyle konulur<sup>8</sup>. Olgumuzun cilt biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesinde yaygın CD1a antijeni pozitif histiositler saptanması ile tanı konuldu. Karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeni ile karaciğer yetersizliği düşünülerek karaciğer nakli düşünülen hasta Lahey çalışma gruplarına göre multisistemik tutulum olarak değerlendirildi. Medikal tedavi başlanmak üzere onkoloji kliniğine devir edildi. Hastalığın Lahey sınıflamasına göre risk değerlendirilmesi; hematolojik tutulum: anemi, lökopeni, trombositopeni, dalak 2 cm, karaciğer 3 cm üzerinde ve/veya disfonksiyone, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, histopatolojik tanı, tipik değişiklikler ya da her ikisinin de görülmesi olarak belirlenmiştir<sup>9</sup>. Hastamızın da riskli organ tutulumu Lahey sınıflamasına, göre yapıldı. Karaciğer,

dalak ve hematolojik tutulumu olması nedeni ile multisistemik tutulum ile seyreden yüksek riskli olgu olarak değerlendirildi. Ayrıca hastamızın akciğer yüksek rezonans görüntülemesinde LHH ile uyumlu saptandı. Literatürde 2 yaş altı çocuklarda risk faktörünün yüksek, prognozun kötü ve sağ kalımın düşük olduğu bildirilmektedir<sup>10</sup>. Bizim olgumuz da 2 yaşın altında olup literatürde belirtildiği gibi hem yüksek risk faktörüne hem de Lahey sınıflamasına göre kötü prognoz kriterlerine sahip idi. Langerhans hücreli histiyositoz tedavisinde standart tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Multisistemik ve organ tutulumu olmayan hastalarda son yıllardaki tedavi yaklaşımı vinblastin/prednizolondur. Bizim olgumuza da literatür verilerine göre tedavi başlandı.

Langerhans hücreli histiyositoz tanısı ve tedavisi oldukça zor bir hastalıktır. Sonuç olarak hepatosplenomegali, inatçı ateş ve solukluk yakınması ile başvuran olgularda tipik cilt tutulumu ile seyreden, karaciğerin yetersizliğine kadar ilerleyebilen tanısı zor nadir hastalıklarında biri olan Langerhans hücreli histiyositoz akılda tutulmalı ve tekrarlayan kemik iliği aspirasyonları yapılmalıdır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Veri toplama: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Veri analizi ve yorumlama: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Yazı taslağı: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; İçerinin eleştirel incelenmesi: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Son onay ve sorumluluk: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editöryal değerlendirme.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Author Contributions:** Concept/Design : SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Data acquisition: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Data analysis and interpretation: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Drafting manuscript: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Critical revision of manuscript: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Final approval and accountability: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Technical or material support: -; Supervision: SB, NU, TK, GI, MBYÖ, DBG; Securing funding (if available): n/a.

**Peer-review:** Editorial review.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## KAYNAKLAR

1. Nicholson HS, Egeler RM, Nesbitt ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998;12:379-84.
2. Lipton JM. Histiocytic disorders. In *Basic Principles and Practice*. 3rd ed. (Eds R Hoofman, EJ Benz, SJ Shattil):783-93. New York, Churchill Livingstone, 2000.
3. Akdemir O, Çolak A. Langerhans hücreli histiositozisiz. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci.* 2007;3:1-4.
4. Abl O, Rollins B, Ladisch S. Langerhans cell histiocytosis: progress and controversies. *Br J Haematol.* 2019;187:559-62 .
5. Atsumi Y, Saito Y, Hataya H, Yuza Y. Initial symptoms of Langerhans cell histiocytosis: a case series. *Glob Pediatr Health.* 2019;6:2333794X1985737.
6. Grana N. Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Control.* 2014;21:328-34.
7. Abl O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010;36:354-9.
8. Yao XF, Wang X, Wang L, Fu LB, Zhang N, Zhang M et al. Langerhans cell histiocytosis in children: clinicopathological and ultrastructural analyses of 345 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2019;48:17-21.
9. Lahey ME. Prognostic factors in histiocytosis X. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1981;3:57-60.
10. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer.* 2006;107:613-9.