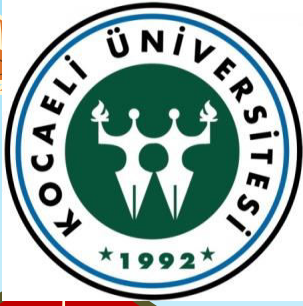




Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

29.11.2018

Araş. Gör. Dr. Mert ŞENGÜN





Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Olgu Sunumu

29 Kasım 2018 Perşembe

Arş. Gör. Dr. Mert Şengün

Uz. Dr. Mehmet Azizoğlu

Dr. Öğr. Gör. Uğur Demirsoy

Prof. Dr. Funda Çorapcıoğlu

Olgu 1

- 5 yaş erkek hasta Eylül 2012'de tarafımıza **sol kulak üstünde temporopariyetal bölgede şişlik ve ağrı** yakınması ile başvurdu.
- Annesi şişliği tarafımıza başvurmadan yaklaşık 3 ay önce fark etmiş. Hastanın o dönemde tariflediği ateş, kilo kaybı şikayeti yokmuş.
- **Özgeçmiş:** 37 GH'da 3600 gr, C/S ile Derince EAH'ta ikiz eşi olarak doğmuş. Postnatal küvöz yatışı olmamış.
- Hipospadias nedeniyle 2,5 yaşında opere olmuş.

Olgu 1

- **Soygeçmiş:** Anne 36 yaşında, ev hanımı, migren tanısı mevcut, Baba 40 yaşında, inşaat işçisi, sağ/sağlıklı.

1. çocuk 14 yaşında erkek, sağ/sağlıklı

2. çocuk hastamız

3. çocuk ikiz eşi, sağ/sağlıklı

Olgu 1

Fizik Muayene: Boy: 110 cm (25-50p) Tartı: 20 kg (50-75p)

- Genel durumu iyi, bilinç açık.
- **Başta sol temporoparietal bölgede 3x4 cm'lik basmakla ağrılı sert kitle lezyon mevcut.**
- Lenfadenopatisi yok. Solunum sesleri doğal, ral, ronküs yok. Kalp sesleri, S1/S2 doğal, üfürüm yok.
- Batın rahat, hassasiyet, defans yok. Hepatosplenomegali yok. Nörolojik muayenesinde özellik yok.

Olgu 1

Laboratuvar:

- Üre: 36 mg/dl
- Kreatinin: 0,65 mg/dl
- Ürik asit: 4,0 mg/dl
- Glukoz: 86 mg/dl
- Na: 140 mEq/l
- K: 4,16 mEq/l
- Ca: 10,1 mg/dl
- P: 4,9 mg/dl
- AST: 30 IU/l
- ALT: 18 IU/l
- LDH: 265 IU/l

BK: 10200 x10³/ul

Neu: 5190 x10³/ul

Hgb: 12,8 g/dl

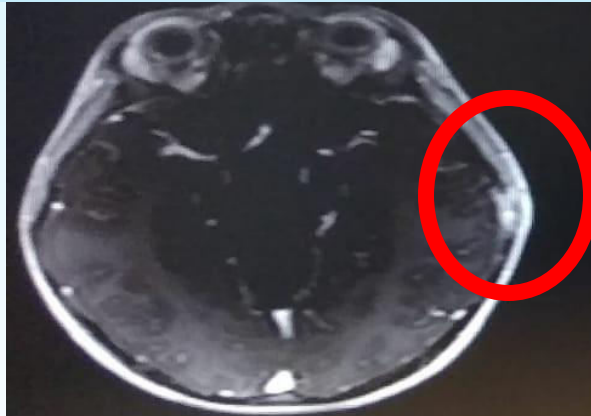
Plt: 352000 x10³/ul

Periferik yayma: Olağan, atipik hücre görülmedi.

Olgu 1

Görüntüleme:

Sol temporal kemikte postkontrast serilerde kontrast tutan, intraaksiyel uzanımı olan, yumuşak doku komponenti bulunan lezyon izlenmiş olup BT bulguları ile değerlendirildiğinde öncelikle ????? ile uyumludur.



E-Head-8

28573608398 mm

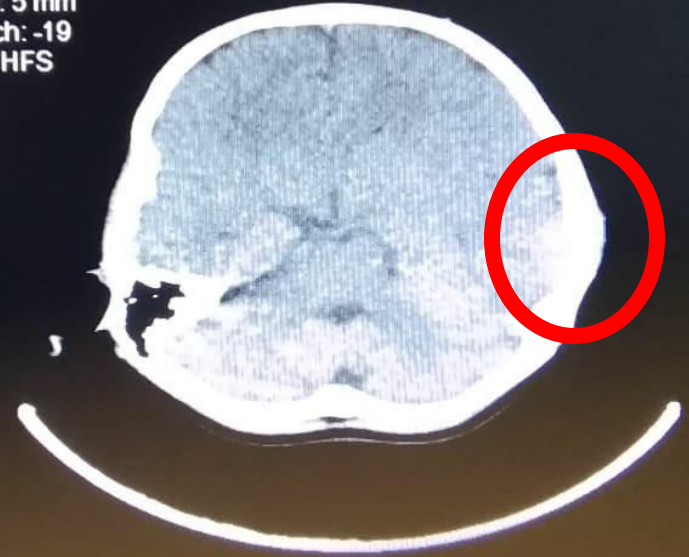
94

0 görüntüden 107.

12:35:04

Katırağ, Akin
882446
25/04/2007
M
Contrast: CE
Gantry: 0°
FoV: 240 mm
Time: 1000 ms
Kesit: 5 mm
Couch: -19
Pos: HFS

C: 40,0, W: 120,0
C=40,0, W=120,0 1/9



9

F: FC23
80 mA
120 kV

1/3

Olgu 2

- 6 aylık kız hasta ilk olarak Şubat 2015'te tarafımıza **karın bölgesinde döküntü** yakınması ile başvurdu.
- Başvurudan yaklaşık 1,5 ay önce umblikus alt kısmında **kırmızı renkli, cilt yüzeyinden kabarık purpurik özellikte döküntüleri** gelişmiş. **Gövde sağ yan tarafında da az miktarda mevcutmuş.** Ek şikayet olarak kilo kaybı veya iştahsızlığı olmamış

Olgu 2

- **Özgeçmiş:** Miadında C/S ile doğmuş. Postnatal sorunu yok.
- Doğumda sağ el 3. parmakta hemanjiomu mevcutmuş.
- **Soygeçmiş:** Anne 35 yaşında, sağ ve sağlıklı. Baba 36 yaşında, sağ ve sağlıklı.

1. çocuk hastamız

Olgu 2

Fizik Muayene: Boy: 70 cm (90-97p) Tartı: 8,7 kg (75-90p)

- Genel durumu iyi, bilinç açık.
- **Ciltte göbek altında basmakla solmayan palpabl kırmızı renkte yaygın döküntüleri mevcut.**
- Lenfadenopatisi yok. Solunum sesleri doğal, ral, ronküs yok. Kalp sesleri, S1/S2 doğal, üfürüm yok.
- Batın rahat, hassasiyet, defans yok. Hepatosplenomegali yok. Nörolojik muayenesinde özellik yok.



Olgu 2





Olgu 2



Olgu 2

Laboratuvar:

- Üre: 21 mg/dl
- Kreatinin: 0,4 mg/dl
- Ürik asit: 3,2 mg/dl
- Glukoz: 106 mg/dl
- Na: 134 mEq/l
- K: 4,3 mEq/l
- Ca: 10,1 mg/dl
- P: 5,8 mg/dl
- AST: 43 IU/l
- ALT: 25 IU/l
- LDH: 306 IU/l

BK: $7010 \times 10^3/\mu\text{l}$

Neu: $2860 \times 10^3/\mu\text{l}$

Hgb: 10,8 g/dl

Plt: $211000 \times 10^3/\mu\text{l}$

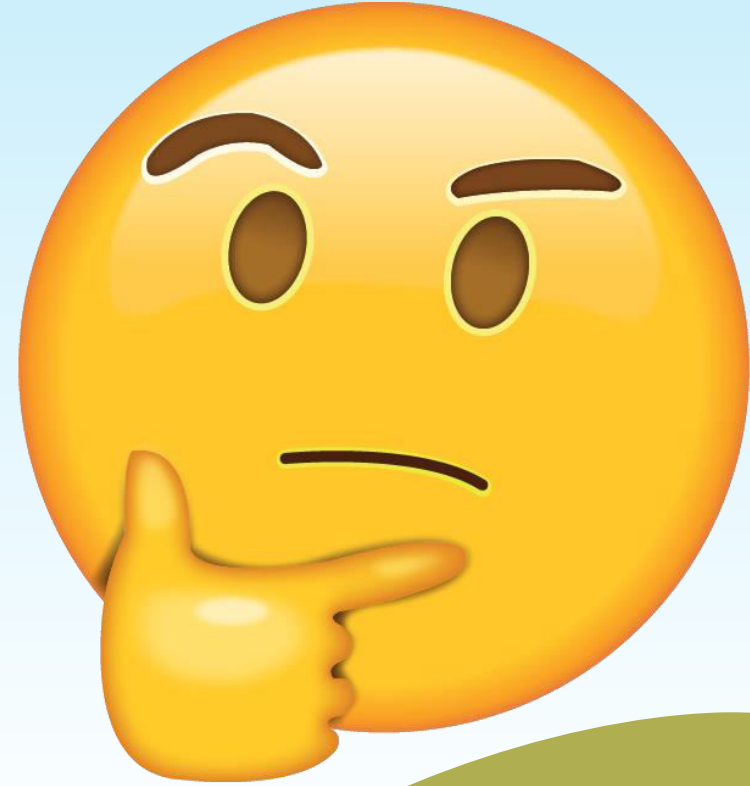
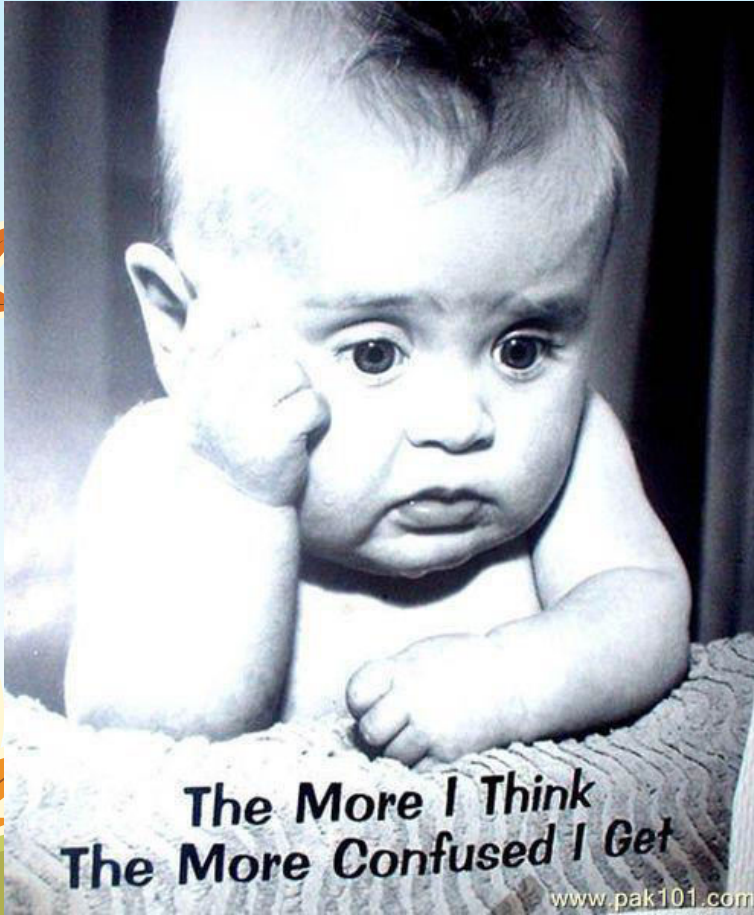
Periferik yayma: Olağan, atipik hücre görülmedi.

Olgu 2

- Batın USG'sinde patoloji saptanmamış.
- Kemik surveyinde patoloji saptanmamış.



ÖN TANILAR ?



Olgu 1

Olgu 2

Punch Biyopsi: CD68, CD1a ve S-100 ile yaygın pozitif reaksiyon LHH ile uyumludur

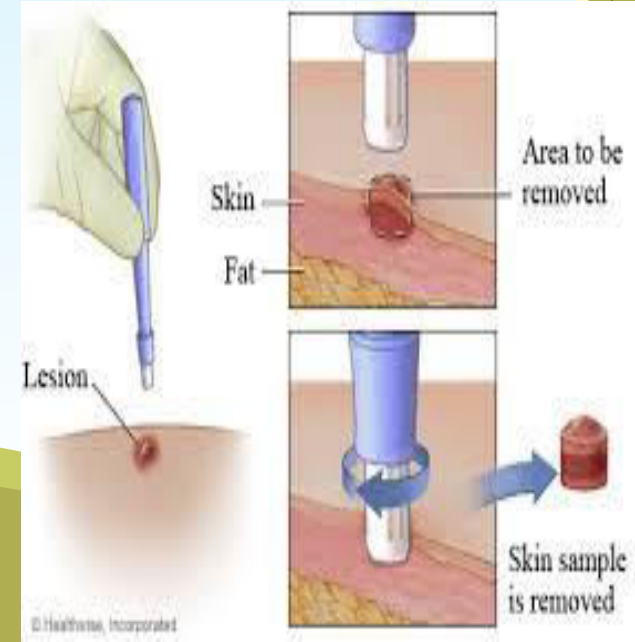
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Patoloji Raporu

HASTANIN
Dosya No : 888740
Hastanın Adı Soyadı : [REDACTED]
Cinsi / Yaşı : [REDACTED]
Telefon : 5358107521
Alındığı Doku : TEMPORAL
Olguya Ait Eski Bx :

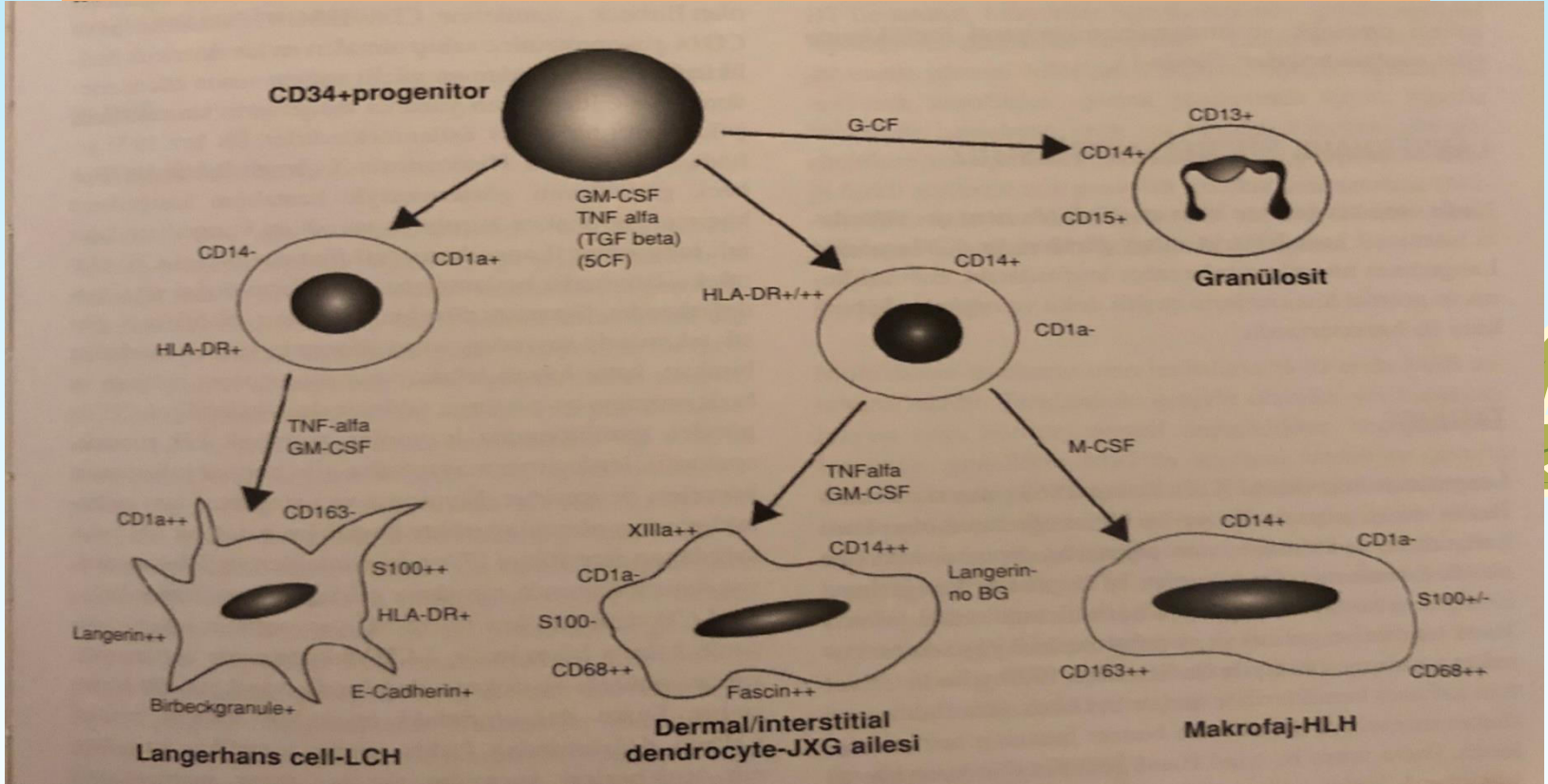
Rapor Numarası : B-9523-2012
Gönderen Bölüm : NÖROŞİRURJİ SERVİSİ
Gönderen Dr. : NURETTİN BATIHAN ÜYE
Geliş Tarihi : 08.08.2012

MAKROSKOPİ : I- Kemik : 3x2,5x0,5 cm boyutlarında bej renkli kemik doku parçası. Bir yüzde 1x1 cm'lik olan kahve rengi düzensiz alan izlendi.
II- Saçlı deri fasiası : Büyüğü 2x1x0,5 cm boyutlarında küçüğü 1,5x0,5x0,4 cm boyutlarında 2 adet bir yüzü bej renkli düzgün doku parçası. Düzgün yüzeyli kahverengi düzgün yüzeyli 2 adet doku parçası.
III- Dura : 1,5x1,5x0,2 cm boyutlarında bej renkli düzenli görünümde cidarı vasıfta doku parçası. 1/Y GB-NG

TANI : I- SOL TEMPORAL BÖLGE, KEMİK BİOPSİ : Langerhans hücreli histiositosis ve reaktif kemik yapısı
II- SOL TEMPORAL BÖLGE, CİLT ALTI FASİA BİOPSİ : Kronik nonspesifik yangı ve fibrozis
III- SOL TEMPORAL BÖLGE, DURA BİOPSİ : Kronik nonspesifik yangı.



Histiyositik hastalıklar dendritik hücreler ve makrofajlar gibi mononükleer fagositer sistem hücrelerinin anormal yığılmasına verilen genel isimdir.



CD 34+ kök hücreden diferansiyasyon bir çok sitokin ve bu sitokinlerin mikroçevrede yaptıkları değişikliklerin bir sonucu olarak olmaktadır. Histiyositik hastalıklar lezyonu oluşturan hücrelerin patolojik ve immünohistokimyasal özelliklerine göre sınıflandırılırlar.

Langerhans Hücreli Histiyoitoz

- Langerhans hücrelerini ilk olarak 1868 yılında Berlin'de tıp fakültesi öğrencisi olan Paul Langerhans, epidermiste non pigmente dendritik hücreler olarak tanımlamış, bu hücreler 1875 yılında Langerhans hücreleri adını almıştır.

Paul Langerhans



Doğum tarihi: 25 Temmuz 1847, Berlin, Almanya

Ölüm tarihi ve yeri: 20 Temmuz 1888, Funchal, Portekiz

Eğitim: Evangelisches Gymnasium zum Grauen Kloster, Friedrich Schiller Jena Üniversitesi

Ebeveynler: Anna Luise Caroline Langerhans, Paul Langerhans

Lampert F. Langerhans cell histiocytosis. 1998

Langerhans Hücreli Histiyoitoz

- Langerhans hücreleri epidermin kemik iliğı kökenli dendritik hücreleridir.
- İntrastoplazmik organeller olan **birbeck granüllerine, Class II MHC molekülüne, CD207 (langerin) ve CD1A glikoproteinlerine** sahip olmaları en karakteristik özellikleridir.
- Langerhans hücreli histiyoitoz (LHH), tek ya da birden çok kemikte litik lezyonlar, deride döküntüler ve histiyosit infiltrasyonu ile kendini gösteren, nadir görülen bir histiyosit hastalığıdır.

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

- Hastalığın doğal seyri çok değişkendir. Spontan düzelen lezyonlar olabileceği gibi sık tekrarlar ile seyreden, uzun dönemde yüksek morbidite bırakan, hayatı tehdit eden çoklu sistem tutulumu ve hızlı progresyon gösteren klinik tablolar da görülebilir.
- Etiyoloji ve patogenezi tam aydınlatılamamış olmakla birlikte hastalığın patolojik Langerhans hücrelerinden salgılanan IL-17a gibi sitokinler ve T hücre aktivasyonu ile meydana geldiği düşünülmektedir.

Egeler RM, Favre B.E, Van Meurs M. et al. 1999

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

- LHH'da LH hücreleri hücre aktivasyonunun erken evresinde kalmış hücrelerdir. LHH'deki hücrede antijen sunumunda ve dokuya dağılımda bozukluk söz konusudur.
- Doku dağılımındaki bozukluk sonucu normal langerhans hücrelerinin dağılımından farklı olarak hastalıkta kemikler, deri, lenf bezleri, karaciğer, akciğer, dalak, MSS, GİS ve kemik iliği tutulumu olabilmektedir.

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

- Çocukluk çağında her yaş grubunda tanı alan olgular mevcut olup, en sık 1-3 yaş arası görülmektedir.
- Bazı çalışmalarda erkek çocuklarda sıklığın daha fazla olduğu belirtilmiştir.
- Etiyolojide ebeveynlerin uçucu madde maruziyeti ve perinatal enfeksiyonların etkili olabileceği öne sürülmüştür.
- Viral enfeksiyonların insidansı arttırmadığı belirtilmiştir.

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

- LHH etyolojisiinde genetik faktörler henüz net belirlenememiştir.
- Çoğu olguda MAP kinaz sinyal ileti yolağını aktifleştiren somatik mutasyonlar saptanmaktadır.
- LHH hastalarında CD34+ kök hücrelerde ve daha olgun myeloid dendritik hücrelerde onkojenik BRAFV600E mutasyonu saptanabilmektedir.
- LHH hastası ebeveynlerin çocuklarında hastalık gelişme riskinin arttığına dair kanıt bulunmamaktadır.

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

- Yapılan bir çalışmada 138 biyopsinin %63'ünde BRAFV600E gen mutasyonu saptandığı bildirilmiştir. Yüksek riskli LHH'lerin hepsinde **BRAFV600E** gen mutasyonu olduğu, düşük riskli olgularda ise bu gen mutasyonu izlenenlerde %70 nüks izlendiği belirtilmiştir.
- Diğer bir çalışmada ise 315 olgunun %55'inde **BRAFV600E** gen mutasyonu saptanmış ve bu mutasyon daha ağır klinik tablo ile ilişkilendirilmiştir. Multisistem risk organ tutulumlu olguların %88'inde, multisistem risk organ tutulumu olmayanlarda %69 mutasyon görüldüğü belirtilmiştir.

Langerhans Hücreli Histiyositoz

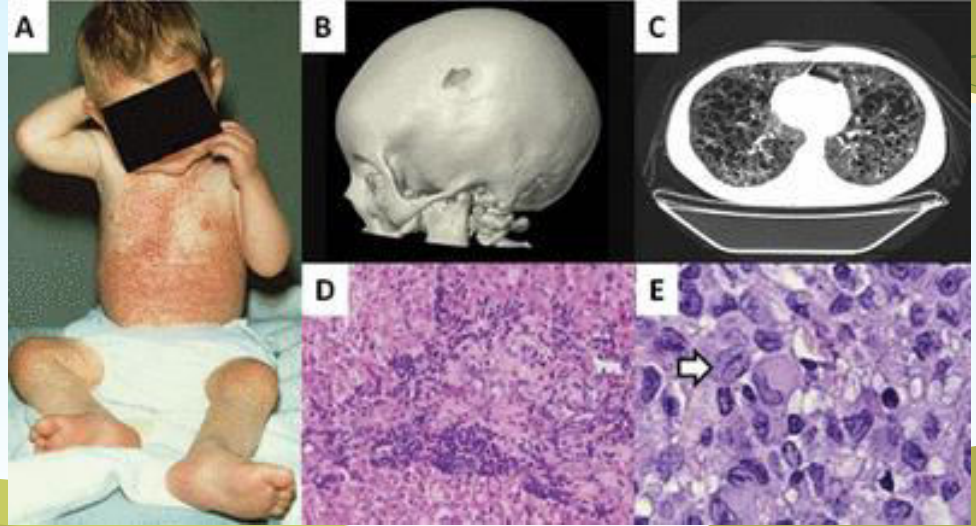
- Mutasyon görülen olguların vinblastin ve prednizolon tedavisine büyük oranda dirençli olduğu ve daha yüksek nüks oranları görüldüğü bildirilmiştir.

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

- Olguların %55'inde tek organ tutulumu mevcuttur, geri kalan olgular multisistem hastalık şeklinde görülür.

- LHH'de organ tutulumları;

- %77 Kemik
- %39 Deri
- %19 Lenf nodu
- %16 Karaciğer
- %13 Dalak
- %13 Oral mukoza
- %10 Akciğer
- %6 MSS



Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Tek sistem tutulumlu LHH:

- Kemik, deri, lenf nodu, akciğer, santral sinir sistemi gibi organ sistemlerinin birinde unifokal veya multifokal tutulum gözlenen olgulardır.
- Ateş, kilo kaybı gibi sistemik yakınmalar tipik olarak gözlenmez.
- Her yaş grubunda görülebilmekte olup daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde daha sıktır.

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Çoklu sistem tutulumlu LHH:

- İki veya daha fazla organ ya da sistem tutulumu mevcuttur.
- Hematopoetik sistem, karaciğer ve/veya dalak risk organ olarak belirtilmekte olup tutulumları kötü prognoz ile ilişkilidir.
- Sfenooid, etmoid, orbital ve temporal kemik tutulumu, MSS tutulumu riskini arttırmaktadır. Bu olgularda **diyabetes insipidus riski 3 kat artmıştır**

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Riskli organ tutulumlu LHH:

Hematopoetik tutulum:

- Anemi: Hg < 10 g/dl (süt çocuğu için < 9 g/dl)
- Lökopeni: < 4000/mm³
- Trombositopeni: < 100000/mm³
- Kİ tutulumu: CD1a pozitif hücreler, hiposellülerite, hemofagositoz, myelodisplazi, myelofibroz

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Riskli organ tutulumlu LHH:

Dalak: Sonografik olarak kot altını 2 cm veya daha fazla geçen splenomegali

Karaciğer: Sonografik olarak kot altını 3 cm veya daha fazla geçen hepatomegali ve/veya karaciğer disfonksiyonu

Akciğer: HRCT'de tipik lezyonlar veya histopatolojik tanı

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Kemik tutulumu:

- Muayenede sıklıkla, lokal ağrılı sert bir şişlik olabileceği gibi asemptomatik de olabilir.
- Radyolojik bulgusu litik, delinmiş görünümde kemik lezyonu şeklindedir. Yumuşak doku şişliği eşlik edebilir.
- Her kemikte tutulum olabilir, çocuklarda en sık kraniyum (%40), femur, kosta, vertebra ve humerus tutulumu görülür.

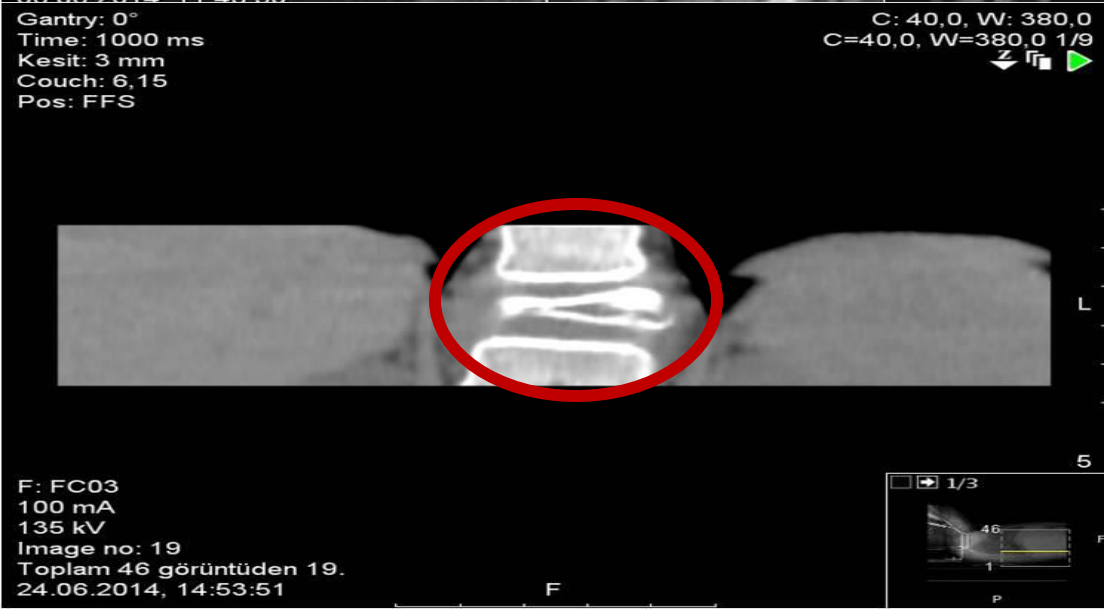
Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Kemik tutulumu:

- Vertebra tutulumu çocuklarda sıklıkla servikalde görülür, genellikle diğer kemik lezyonları ile birlikte. **Vertebra plana** gelişebilmektedir.
- Kafa tabanı, maksillofasial kemik, hipotalamo-hipofizer aks tutulumu sık görülür. Kafa/yüzde şişlik, nöbet, işitme kaybı, **tekrarlayan otitis media**, diş eti kanaması, proktosiz, **diyabetes insipidus**, kranial sinir paralizileri görülebilir.



VERTEBRA PLANA



Langerhans Hücreli Histiyoitoz

Deri/Lenf tutulumu:

- Deri tutulumu olguların yaklaşık %40'ında görülür.
- Kendini kahverengi-mor papül veya egzamatöz döküntü şeklinde gösterir.
- Kahverengi-mor papüller genellikle süt çocuğu döneminde vücudun herhangi bir yerinde gelişebilir, izole olması durumunda ek organ patolojisi açısından detaylı incelenmelidir.

Langerhans Hücreli Histiyoitoz

Deri/Lenf nodu tutulumu:

- Kandidaya bağılı bebek bezi dermatitine benzer eritematöz papüler döküntü şeklinde tutulum izlenebilir.
- Genellikle kasık, karın, göğüs ve sırtta yerleşimlidir.
- Skalp lezyonları infantil seboreik dermatit ile karışabilir
- Lenfadenopati olguların yaklaşık %20'inde mevcuttur. En sık servikal lenf nodları tutulur. Tutulmuş lenf nodları fizik muayenede genellikle yumuşak ve dokuya fiksedir.
- Genellikle multisistem LHH'de izlenir.

Langerhans Hücreli Histiyositoz

Endokrin sistem tutulumu:

- Hipofiz bezinde lezyonlar görülebileceği gibi hipotalamus düzeyinde de olabilir.
- Diyabetes insipitus gelişim sıklığı farklı serilerde çok geniş bir aralıkta verilmektedir (%2-40).
- Tedavi ile hastalık düzelse bile diyabetes insipitus ve/veya hipotalamo-hipofizer aks bozukluğu kalıcı olabilir.
- Tanıda en güvenilir yöntem MRG'dir.

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Nörolojik tutulum:

- Multisistem LHH hastalarının %10'unda MSS tutulumu gözlenir. Yer kaplayıcı lezyonlar veya nörodejeneratif değişiklikler şeklinde izlenebilir.
- Nörodejeneratif değişiklikler progresif serebellar disfonksiyon (nistagmus, dizartri, hipotoni, spastik tetraparezi, psödobulber paralizi, kranial sinir tutulumu vb.) ve serebellar atrofi şeklinde görülebilir.
- Bazal ganglionlar, pons ve orta beyinde değişiklikler olabilir.

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Akciğer tutulumu:

- Olguların yaklaşık %10'unda tutulum görülür.
- Primer lezyon interstisyel akciğer hastalığına neden olan bronşioler granülomlardır.
- İlerleme durumunda alveol hasarı ve mikrokist oluşumu, sonucunda da pnömotoraks gelişebilir.
- Tanıda yüksek çözünürlüklü BT yol göstericidir.

Langerhans Hücreli Histiyoitoz

Karaciğer ve Dalak tutulumu:

- Tutulumda yumuşak bir hepatomegali ve genellikle buna eşlik eden splenomegali vardır.
- Karaciğer fonksiyon testlerinde, pıhtılaşma testlerinde ve albumin düzeyinde patolojiler sıklıkla tabloya eşlik eder.
- Biyopsi ile CD1a pozitif karaciğer hücreleri saptanabilir.
- Kronik karaciğer hasarı tipik olarak sklerozan kolanjite neden olur.

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Karaciğer ve Dalak tutulumu:

- Dalak boyutları çok değişken olabilir.
- Hafif splenomegali ya da dalak rüptürüne neden olacak kadar masif splenomegali bildirilmektedir.
- Bazı vakalarda hipersplenizme ve trombositopeniye neden olabilecek splenomegali olabilmektedir.

Langerhans Hücreli Histiyoositoz

Ayırıcı tanı:

- Maligniteler (Lösemiler, Lenfoma, Ewing sarkomu, Osteosarkom)
- Hipofiz adenomu, Kraniofaringioma
- Seboreik dermatit
- Osteomyelit
- Akut otitis media/externa
- Tüberküloz
- Yenidoğan'ın döküntülü hastalıkları
- Akrodermatitis enteropatika
- Mastositoz

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Risk Grubu Sınıflaması:

Tablo 2 LCH III Histiosit Cemiyeti risk grubu sınıflaması

Grup	Tanım
I	*Multisistem riskli hastalar en az bir risk organ tutulumu olan multisistem tutulumlu hastalar Yaşı ne olursa olsun akciğer, dalak, karaciğer veya hematolojik tutulum
II	*Multisistem düşük riskli hastalar Hiçbir risk organ tutulumu olmaksızın multisistem tutulumlu hastalar Akciğer, dalak, karaciğer tutulumu ve hematolojik disfonksiyonu olmaksızın herhangi bir organ tutulumu
III	*Tek sistem "multifokal kemik hastalığı" veya "lokalize özel bölge" tutulumu Lokalize özel bölge örneğin intrakranyal yumuşak doku, intraspinal kanala girme eğiliminde vertebra lezyonlar gibi Tek organ sisteminde tutulum (genellikle kemik, bazen de cilt, lenf Nodları veya pitüiter bez)

Langerhans Hücreli Histiyositoz

Tedavi:

1991 LCH 1 protokolü → VINBLASTİN/ETOPOSİD monoterapi

LCH 2 + Alman DAL HX-83/90 protokolü

↓ VINBLASTİN+ STEROİD-/ +ETOPOSİD

Ana tedavi olarak vinblastin+prednizolon olarak devam edildi ve daha sonra bu tedaviye MTX ilavesinin etkisi olup olmadığı randomize edildi. 2007 yılında yapılan değerlendirmede üstünlük sağlamadığı görüldü.

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Tedavi: 2009

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS



Histiocyte Society

Evaluation and Treatment Guidelines

April 2009

Contributors:

Milen Minkov
Nicole Grois
Kenneth McClain
Vasanta Nanduri
Carlos Rodriguez-Galindo
Ingrid Simonitsch-Klupp
Johann Visser
Sheila Weitzman
James Whitlock
Kevin Windebank

Vienna, Austria
Vienna, Austria
Houston, USA
Watford, UK
Boston, USA
Vienna, Austria
Leicester, UK
Toronto, Canada
Toronto, Canada
Newcastle upon Tyne, UK

Langerhans Hücreli Histiyozyoz

Tedavi: 2009

VINBLASTİN+ PREDNİZOLON+6-MP

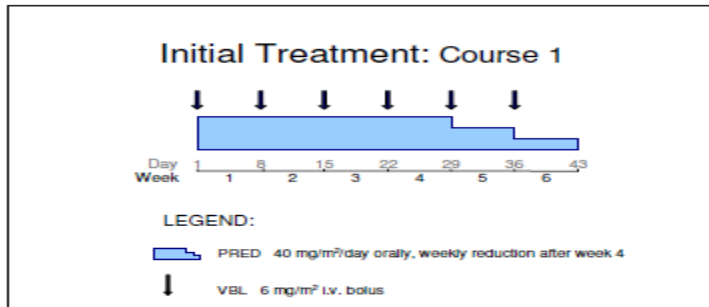


Figure 1

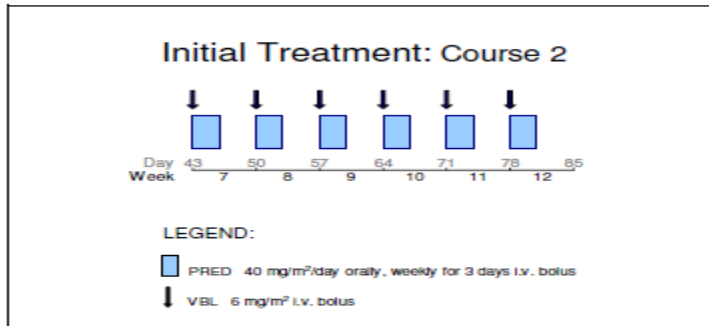


Figure 2

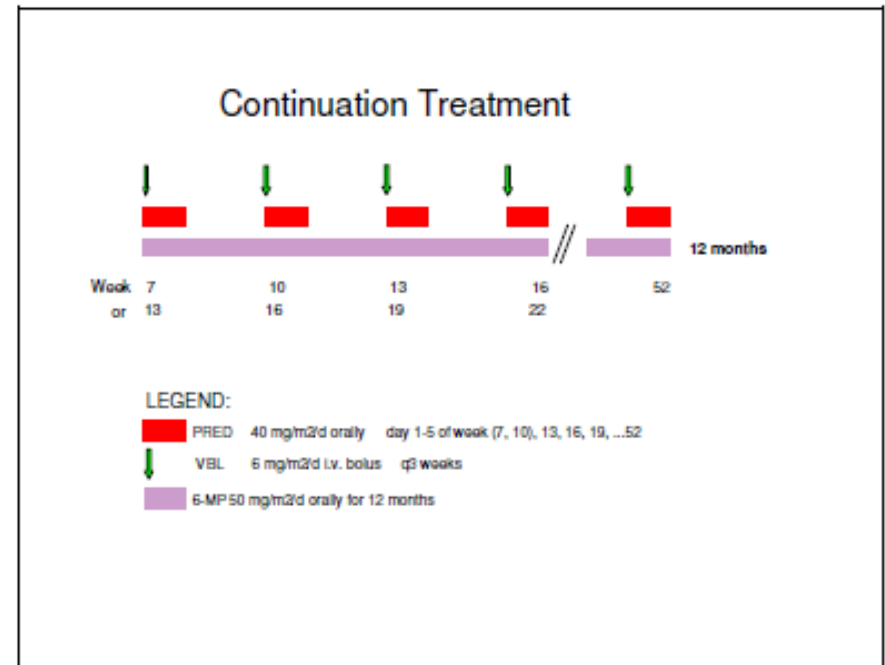
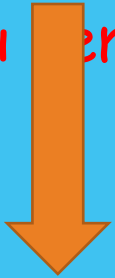


Figure 3

Olgu 1

1. NÜKS: MSS- diabet insipit
2. NÜKS: Sağ temporal bölge

Halen tedavi almakta 5. kür Klofarabin tedavisi sonrası remisyon.



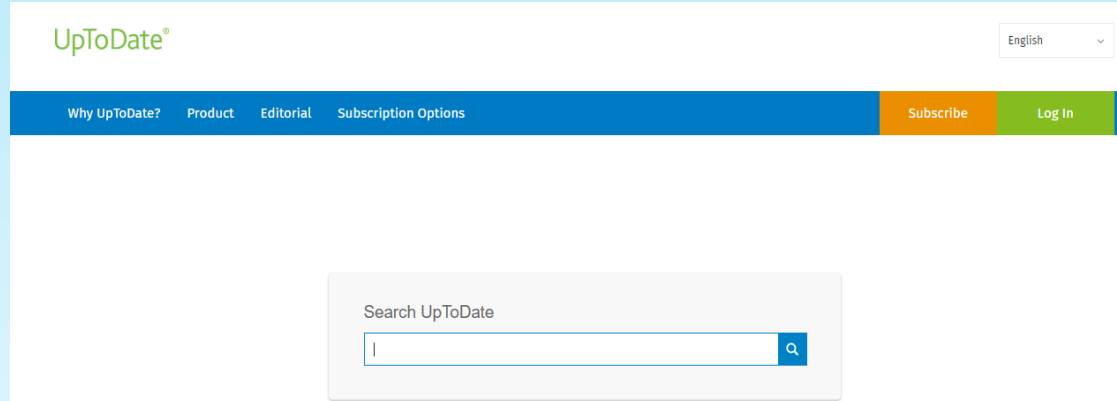
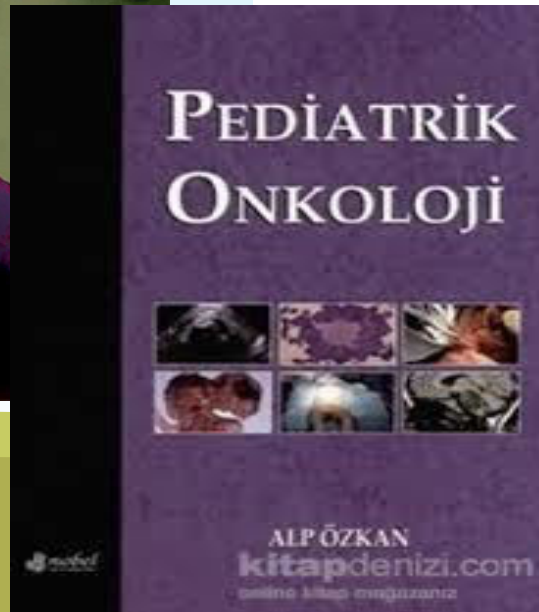
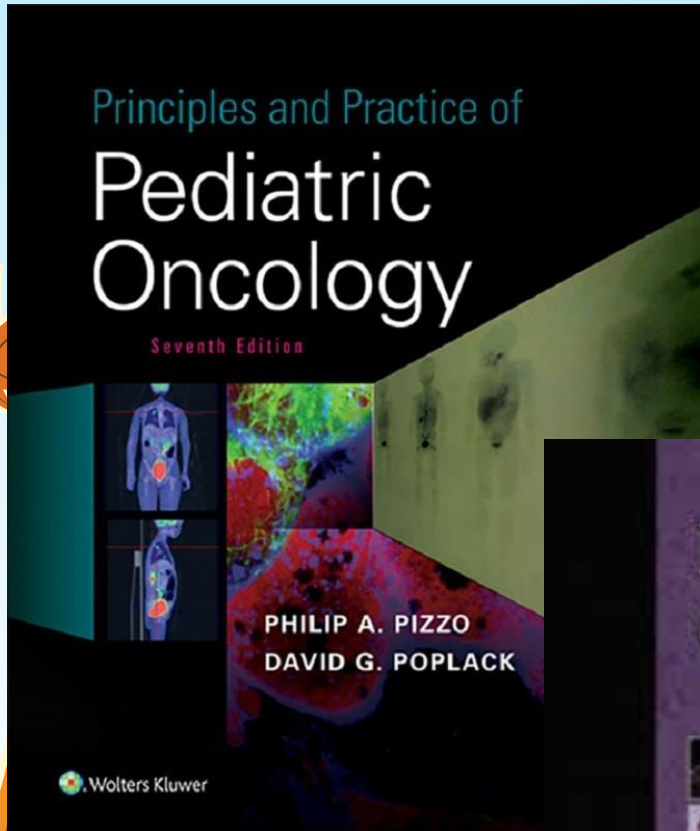
DNA polimeraz ve ribonükleotid redüktaz inhibisyonu

Olgu 2

1. NÜKS: Deri + Dalak
2. NÜKS: Sağlı deri

Tedaviye devam ediliyor.

KAYNAKLAR



LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS



Histiocyte Society

Evaluation and Treatment Guidelines

April 2009

Contributors:

Milen Minkov
Nicole Grols
Kenneth McClain
Vasanta Nanduri
Carlos Rodriguez-Galindo
Ingrid Simonitsch-Klupp
Johann Visser
Shella Weltzman
James Whitlock
Kevin Windebank

Vienna, Austria
Vienna, Austria
Houston, USA
Watford, UK
Boston, USA
Vienna, Austria
Leicester, UK
Toronto, Canada
Toronto, Canada
Newcastle upon Tyne, UK

TEŞEKKÜRLER