

## Beş Aylık Bebekte Deri Tutulumu ile Saptanan Langerhans Hücreli Histiyoitoz: Olgu Sunumu

Langerhans Cell Histiocytosis Manifested with Cutaneous Findings, in a Five-months-old Baby: Case Report

Merih Tepeoğlu<sup>1</sup>, Alev Ok Atılğan<sup>1</sup>, Seda Pürnak<sup>2</sup>, Nesibe Deren Özcan<sup>2</sup>, Özlem Özen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Langerhans hücreli histiyoitoz, histiyoitlerden köken alan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen, aktive Langerhans hücrelerinin klonal çoğalması ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Çok farklı klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkan bu hastalık, çoğunlukla çocukluk yaş grubunda görülür. En sık kemik, kemik iliği ve ikinci sıklıkla da deri tutulumu gösteren langerhans hücreli histiyoitoz, tutulum yerleri ve klinik prezentasyonlarına göre dört alt gruba ayrılır; Letterer-Siwe hastalığı, Hand-Schüller-Christian hastalığı, eozinofilik granülom ve konjenital Self-Healing Retikulohistiyoitoz. Kesin tanı langerhans hücresinin elektron mikroskopik olarak gösterilmesi veya immünohistokimyasal olarak CD1a yüzey antijeninin gösterilmesi ile konur. Bu yazıda seboreik dermatit tanısı ile uzun dönem tedavi almış bir langerhans hücreli histiyoitoz olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Histiyoitoz, çocuk, deri

**Geliş Tarihi:** 28.02.2013

**Kabul Tarihi:** 03.06.2013

### ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis is a rare disease, characterized by a clonal proliferation of activated Langerhans cells. The disease has many different clinical presentations and occurs mostly in childhood. Skin involvement is the second most common involvement of langerhans cell histiocytosis after the bone and bone marrow. The disease has four subgroups according to the clinical manifestation and organ involvement; Letterer-Siwe, Hand-Schüller-Christian, eosinophilic granuloma and congenital self-healing langerhans cell histiocytosis. Accurate diagnosis is made by showing langerhans cells by electron microscopy or by detecting CD1a surface antigen by immunohistochemistry. We describe a case of langerhans cell histiocytosis that were falsely diagnosed and treated as seborrheic dermatitis.

**Key Words:** Histiocytosis, child, skin

**Received:** 02.28.2013

**Accepted:** 06.03.2013

### GİRİŞ

Langerhans hücreli histiyoitoz (LHH) tipik olarak infant ve çocukları etkileyen mononükleer fagositer sistem hücreleri tarafından organların infiltrasyonu ve monoklonal proliferasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır (1). Hastalık, klinik olarak çok değişken bir seyir gösterir. En fazla kemik, kemik iliği, cilt, lenf nodları, akciğer, karaciğer, dalak ve meninksler tutulur. Tutulum yerleri ve klinik prezentasyonlarına göre dört gruba ayrılır; Letterer-Siwe hastalığı, Hand-Schüller-Christian hastalığı, eozinofilik granülom ve konjenital Self-Healing Retikulohistiyoitoz. Kesin tanı langerhans hücresinin elektron mikroskopik olarak gösterilmesi veya immünohistokimyasal olarak CD1a yüzey antijeninin gösterilmesi ile konur (1-3). Burada, uzun dönem tanı konamayan ve seboreik dermatit tanısıyla tedaviler verilen beş aylık bebek olgusu sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

Beş aylık erkek bebek, kıvrım bölgelerinde, gövde ve kışlarda 2 aydır devam eden, son 3 haftadır şiddetlenen kızarıklık ve kabuklanma nedeniyle Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvurdu. Daha önce pişik tanısı ile antifungal, antibiyotikli ve kortikosteroidli kremler ile ıslak pansumanlar kullanılmış ancak fayda görmemişti. Çok su içme, sık idrara çıkma, büyüme geriliği, ateş, kusma, ishal, boyun ve koltuk altında şişlikler gibi ek şikayetleri yoktu. Sağlıklı 27 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 40 haftalık sezaryen ile 3500 g doğan hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik saptanmadı.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, 79. Sokak, 7/4, Bahçelievler, Ankara, Türkiye, Tel:

03122126591, Faks 2127572, E-posta: merihdemirel@yahoo.com.tr

©Telif Hakkı 2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

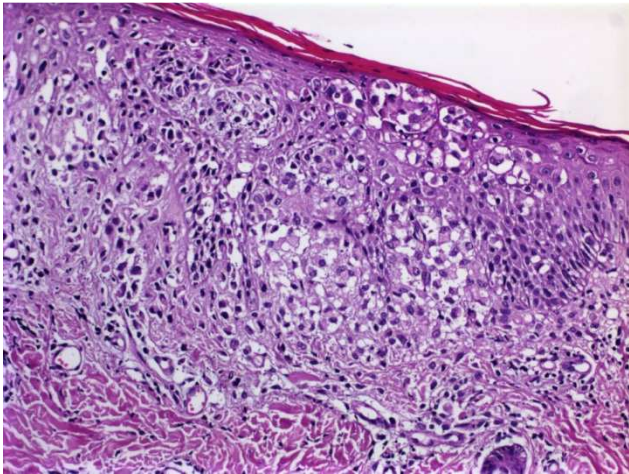
doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2013.15>

Dermatolojik muayenede; perianal, inguinal, aksillar bölgelerde, karın kıvrımı ve çevresinde eritemli yer yer erode yamalar, sakral bölgede kaşlarda ve saçlı deride eritemli zeminde sarı skuamli papüller ve yer yer plaklar izlendi (Resim 1). Fizik muayenede; periferik lenf nodu ve hepatosplenomegali izlenmedi. Akrodermatitis enteropatika ön tanısı ile bakılan çinko düzeyi normal sınırlarda idi (97 µg/dl).

Hastadan alınan deri punch biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde üst dermiste gruplar halinde infiltrasyon oluşturan, yer yer epidermis içine invazyon gösteren ve epidermiste yuvalar oluşturan tümöral lezyon görüldü (Resim 2). Lezyonu oluşturan hücreler ovoid şekilli, geniş eozinofilik sitoplazmalı idi. Ekzantrik yerleşen hücre nükleuslarının bir kısmında nükleer çentiklenme ve böbreksi görünüm dikkati çekti (Resim 3). Hücresel atipi veya mitotik etkinlik artışı saptanmadı. Yapılan immünohistokimyasal çalışma sonucunda lezyonu oluşturan bu hücrelerin S100 ve CD1a antikoları (Resim-4) ile reaksiyon gösterdiği görüldü. Ayrıncı tanıya yönelik yapılan HMB-45, Melan-A, CD 68, CK 7 ve CEA antikoları ile reaksiyon saptanmadı. Bu bulgularla Langerhans hücreli histiyozis tanısı konuldu. Hasta ileri inceleme amacıyla pediatrik onkoloji bölümüne yönlendirildi. Ancak hasta bu süreçte takipten çıkarıldı.



**Resim 1.** Inguinal bölgede yer yer erozyonların izlendiği ince skuamli eritemli plaklar ve alt abdominal bölgede multipl kurutlu ve eritemli papüller



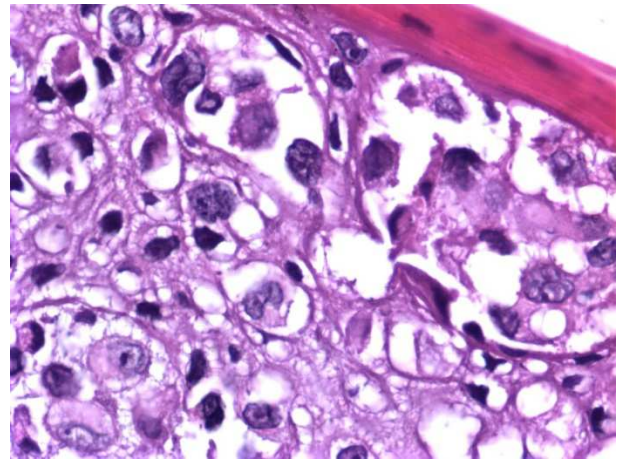
**Resim 2.** Dermiste ve epidermiste yuvalar halinde infiltrasyon oluşturan tümöral oluşum (H&E, x200)

## TARTIŞMA

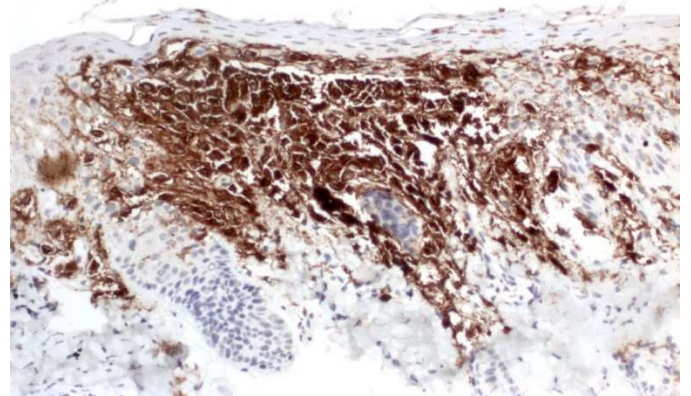
LHH, etyopatogenezi bilinmeyen anormal histiyosit proliferasyonu sonucu gelişen, nadir görülen bir hastalık grubudur. Hastalık yeni doğan döneminden geç yaşlara kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Yıllık insidansı milyonda 3-4 olarak tahmin edilmektedir (1-3).

LHH'da izlenen histiyositik hücre grubu langerhans hücreleri olup, bu hücreler epidermin kemik iliği kökenli dendritik hücreleridir. İntrasitoplazmik organeller olan Birbeck granüllerine, Class II MHC moleküllerine ve CD1a glikoproteinine sahip olmaları en karakteristik özellikleridir (1-3). Langerhans hücreleri vücudun en güçlü antijen sunan hücrelerindendir ve ciltten giren yabancı antijenlerin tanınmasında çok önemli bir görev üstlenmektedir. Epidermis dışında bukkal mukoza, vajina ve akciğerlerde de bulunurlar (3,4).

Hastalık ilk kez, 1953 yılında, bilinmeyen etyolojisi nedeniyle Histiyozis X adı ile tanımlanmıştır. Daha sonra 1985 yılında da ilk defa LHH adı ile anılmaya başlamıştır (3,4). Hastalığın doğal seyri çok değişkendir. En sık kemik tutulumu (yaklaşık hastaların %80'inde) görülmektedir. İkinci sıklıkla deri (%30-60) tutulumu izlenmektedir. Hastaların %10'unda tek tutulum yeri olarak deri karşımıza çıkmaktadır. Deri tutulumu en sık papüloskuamöz, hemorajik bir lezyon şeklinde olup, saçlı deri, gövde ve kıvrım yerlerinde bulunur. Lezyonlar çoğunlukla seboreik dermatit ile karışır. Lezyonlar skarlaşarak ve yerlerinde pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Hastaların klinik seyri, tutulan organa ve etkilenme derecesine göre farklılıklar göstermektedir (3-5).



**Resim 3.** Tümörü oluşturan hücre nükleuslarında dikkati çeken çentiklenme ve böbreksi görünüm (H&E, x1000)



**Resim 4.** Tümör hücrelerinde karakteristik CD 1a boyanması (CD1a boyası, x100)

Büyük çocuklarda genellikle kemik tutulumu ile lokal şişlik, ağrı ve fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği lokalize form görülürken, iki yaş altı çocuklarda ise, organ disfonksiyonunun da eşlik ettiği sistemik tutulum görülmektedir. Tutulum yerleri ve klinik bulgulara göre dört alt gruba ayrılır; Eozinofilikgranülom, Hand-Schüler- Christian, Letterer-Siwe ve Konjenital Self-Healing Retikulohistiyozis (1-4). Bizim olgumuz, yaygın deri lezyonları ile karakterize olup, hastalığın klinik alt gruplarından Letterer-Siwe ile uyumluluk göstermektedir.

Hastalığın tedavisinde, izole lezyonlar için küretaj, kemoterapi, düşük doz radyoterapi uygulanır. Multifokal tutulumda ise sistemik kemoterapi (etoposid veya vinblastin) uygulanır (4-7).

Kesin tanı biyopsi ile konur. Histopatolojik olarak, çentikli (indented/reniform) nükleuslu, belirgin eozinofilik sitoplazmalı, geniş ovoid hücrelerin gruplar ya da adalar oluşturmasıyla karakterizedir. Hücreler çoğunlukla epiderminin hemen altında, yüzeysel dermiste izlenir, ancak çok az bir kısmı derin dermise ilerler. Bazı alanlarda langerhans hücreleri, epidermise invazyon göstererek, küçük topluluklar oluşturabilir.

Langerhans hücre infiltrasyonuna, değişik oranlarda iltihabi hücreler de eşlik eder. Letterer-Siwe hastalığında, infiltrat çoğunlukla langerhans hücresi olmak üzere az sayıda nötrofil, eozinofil yada lenfosit içerirken, eozinofilik granülomda, eozinofil toplulukları infiltrasyonun baskın komponentini oluşturmaktadır. Buna karşılık Hand-Schüller-Christian hastalığında ise çok sayıda dev hücre oluşumu izlenmektedir. LHH tanısı, histopatolojik olarak izlenen bu bulgulara ek olarak immünohistokimyasal olarak CD 1a antijeni ekspresyonunun gösterilmesi ile ya da elektron mikroskopik olarak Birbeck granüllerinin saptanması ile konur (4-7).

Bizim olgumuzda olduğu gibi intraepidermal tutulum olan olgularda, histopatolojik olarak ayırıcı tanıda aklımızda tutulması gereken üç önemli antite bulunmaktadır; malign melanom, mikoziş fungoides ve Paget hastalığı.

Malign melanom, atipik melanositlerin epidermis içerisinde ve/veya dermiste proliferasyonu ile karakterize olan ve oldukça agresif seyreden bir malignitedir. Histopatolojik olarak epidermis içerisinde infiltrasyon oluşturan hücre grupları izlendiğinde, ilk dışlanması gereken tanı malign melanomdur. Melanosit kökenini göstermenin en kesin yolu da immünohistokimyasaldir. HMB-45 ve Melan-A, sensitivitesi oldukça yüksek melanositik markerlardır (1).

Paget hastalığı, geniş nükleuslu, belirgin nükleol ve soluk-eozinofilik sitoplazmalı neoplastik hücrelerin epidermis boyunca dağılması ile karakterize, meme ve meme dışı dokularda görülebilen bir malignitedir. Paget hastalığı, benzer histolojik görünümüleri sebebiyle, LHH ile karışabilir. Kesin ayırım immünohistokimyasal olarak yapılan EMA ve CEA ile mümkün olmaktadır. Paget hastalığında, epidermis içerisinde izlenen atipik hücreler, EMA ve CEA ile pozitif boyanmaktadır (1).

Mikoziş fungoides, derinin en sık görülen T hücreli lenfoması olup, yama, plak ve tümör evreleri olmak üzere çeşitli klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkabilir. Erken dönem (yama dönemi) lezyonlarında histopatolojik olarak epidermotropizm gösteren tek-tük atipik lenfositler izlenir. Plak ve tümör evrelerinde ise, epidermis içinde yuvalar oluşturmuş atipik lenfositlerin yanı sıra, dermiste de belirgin lenfoid hücre popülasyonu görülür. İmmünohistokimyasal olarak yapılan T hücre belirteçleri (CD3, CD5 gibi) ayırıcı tanıda önemlidir (1).

LHH'un önemli ayırıcı tanılarından biri de non-Langerhans hücreli histiyositozlardır. Epidermal infiltrasyon oluşturmaksızın, dermal tutulum göstermeleri ve immünohistokimyasal profilleri ( CD 68 pozitif, CD 1a negatif) ile LHH'dan ayrılırlar (1).

Günlük pratikte çok fazla karşımıza çıkmayışı ve bu nedenle de ilk aşamada aklımıza gelmemesi nedeniyle, bu tür hastalar tanı almada çoğunlukla gecikebilmektedir. Özellikle çocukluk yaş grubunda dirençli seyreden seboreik dermatitler de LHH mutlaka akla gelmeli ve biyopsi ile değerlendirme yapılmalıdır. Hastalarda deri tutulumundan yıllar sonra kemik, kemik iliği, karaciğer, akciğer gibi diğer organ tutulumları görülebilir. Bu nedenle deri tutulumunun saptanması, hastaların takibi ve tedavisi açısından son derece önemlidir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### KAYNAKLAR

1. Weedon D. Cutaneous infiltrates-non-lymphoid. In: Weedon D ed. Weedon's Skin Pathology. 3rd ed. Elsevier, 2010: 937-71.
2. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ. Br J Haematol 2012; 156:163-72.
3. Park L, Schiltz C, Korman N. Langerhans cell histiocytosis. J Cutan Med Surg 2012;16:45-9.
4. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. Pediatr Dermatol 2008; 25: 291-5
5. Lau L, Krafchik B, Trebo M, Weitzman S. Cutaneous Langerhans Cell Histiocytosis in Children Under One Year. Pediatr Blood Cancer 2006;46: 66-71.
6. Gupta V, Bansal M. Cutaneous Langerhans Cell Histiocytosis. Indian Pediatrics 2012;49:79.
7. Huang JT, Mantagos J, Kapoor R, Schmidt B, Maguiness S. Langerhans cell histiocytosis mimicking molluscum contagiosum. J Am Acad Dermatol 2012;67: 117-8.