

LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ

Begül YAĞCI* Ali VARAN*

GİRİŞ

Langerhans hücreli histiyositoz, ilk kez tanımlanmasından bu yana geçen yüz yıldan fazla zaman içinde klinisyenler, hastalar ve aileleri tarafından oldukça az anlaşılan bir hastalık olmuştur. Yıllar içinde çok çeşitli isimlerle anılmış olması da bunun en iyi göstergesidir. Langerhans hücrelerinin hastalığın patogeneziindeki temel rolünün anlaşılmasından sonra, 1985 yılından itibaren LHH olarak adlandırılmıştır (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Langerhans hücreli histiyositoz, yeni doğan döneminden geç yaşlara kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. En sık 1-3 yaşlar arasında görülmektedir. Yıllık insidansı milyonda 3-4 olarak tahmin edilmektedir. Erkekler kızlara oranla daha çok etkilenmekte olup erkek/kız oranı ikinin üzerindedir (2).

Yaş dağılımı klinik tiplere göre değişkenlik göstermekle birlikte, bütün tipler çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Büyük çocuklarda genellikle, kemik tutulumu ile lokal şişlik, ağrı ve fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği lokalize form görülür. İki yaş altı çocuklarda ise, ağrı, huzursuzluk, deri döküntüsü, kilo kaybı, büyüme geriliği ve ateş gibi genel semptomların gözlemlendiği, organ disfonksiyonunun eşlik ettiği sistemik form görülmektedir (3).

Gerçek insidansı tahmin edilenden daha yüksektir. Bunun nedenleri arasında kemik lezyonlarının çoğu zaman asemptomatik olması veya ağrılı şişliklerin travmaya bağlanması, hafif saçlı deri ve cilt döküntülerinin seboreik dermatit olarak değerlendirilmesi ve hastalığın erişkinlerdeki özelliklerinin bilinmemesi sayılabilir (1,2). İkizlerde ve kardeşlerde bildirilmiş olmasına rağmen LHH'nin kuvvetli genetik faktörlere dayandırılması için yeterli veri bulunmamaktadır. Hastalık özelliklerinin farklı etnik grup ve ülkelerde varyasyon gösterdiği düşünülmekte; ancak özel bir ırkla ilişkilendirilememektedir (1).

ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

Hastalığın etiyojisinin aydınlatılmasında laboratuvar ve klinik çalışmaların da önemi büyüktür. LHH lezyonlarında gösterilen makrofajlar, lenfositler ve eozinofiller gibi immün sistem hücreleri, hastalığın temelinde immün sistem disfonksiyonunun olduğunu düşündürmektedir. Patogenez-

de pek çok soru cevaplanmış olmasına rağmen, hastalığın dış etkenlere karşı gelişen reaktif bir olay mı; yoksa neoplastik bir süreç mi olduğu halen tartışılmaktadır (1,4-6). Langerhans hücreli histiyositozdaki immünolojik bozukluklar azalmış supresör T hücre aktivitesi, artmış immüno-globülin sentezi, azalmış hücre sel immün yanıt olarak tanımlanmıştır (7). Eozinofilik granülomada hastalarda gösterilen kromozomal bozuklukların, genetik dengesizliklerin, langerhans hücre klonalitesinin ve bazı antimitotik ilaçlarla elde edilen klinik başarı neoplastik teoriyi desteklemektedir (4). Buna rağmen klonalite her zaman maligniteyi işaret etmemektedir (8,9).

Klonal langerhans hücreleri ilk kez Willman ve arkadaşları (10) tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır. Laman ve arkadaşları da (11) LHH lezyonlarında birikmiş olan klonal langerhans hücreleri nedeniyle, hastalığın neoplastik kökenli olduğunu iddia etmektedir. Buna rağmen klinik ilerlemenin antikorlar ve proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Bunun kanıtı olarak da sistemik LHH'li bir vakada uygulanan etanercept (TNF- α inhibitörü) tedavisinden elde edilen klinik başarı gösterilmektedir (12). Ayrıca özellikle TNF- α inhibisyonu yoluyla etki ettiği düşünülen siklosporinin de tedavide yeri vardır (13-15).

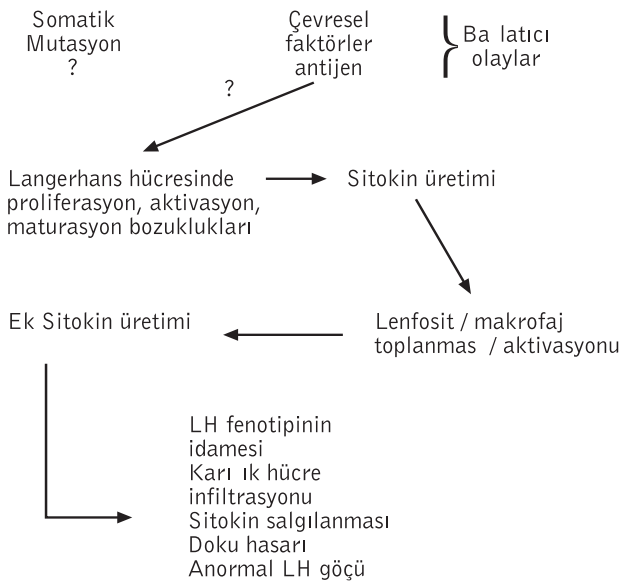
Langerhans hücreli histiyositozun reaktif bir olay olduğuna dair pek çok kanıt gösterilmektedir. Histolojik olarak lezyonların granümatöz karakterli olduğu ve langerhans hücreleri dışında tek ve birden çok çekirdekli makrofajlardan, polimorfonükleer lökositlerden ve lenfositlerden oluştuğu bilinmektedir. Malign olaylarda hücrelerin değişik farklılaşma evrelerinde durakladığı gözlenirken, langerhans hücrelerinin morfolojik, histokimyasal ve fonksiyonel olarak normal epidermal langerhans hücrelerine benzediği bilinmektedir. Malign tümörlerdeki rastgele ve düzensiz hücre dağılımının aksine LHH'de langerhans hücrelerinin cilt ve akciğer lezyonlarındaki tekdüze dağılımı dikkat çekmektedir. LHH'da kemik lezyonları ile bazı formların spontan regresyonu ve sistemik formda bile (tedavili veya tedavisiz) iyi prognoz bildirilmiştir (4).

Hastalığın patogenezi en çok sorulan sorulardan biri de viral etiyojinin olup olmadığıdır. Mevsimsel farklılık ve özel coğrafik dağılımın olmayışı etiyojide enfeksiyöz bir ajan olması ihtimalinden uzaklaşılmasına neden olmuştur.

* Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

İmmünolojik bozuklukların hastalığın patofizyolojisine katkısının olduğu düşünülmeyle birlikte, bugüne kadar tanımlanmış primer bir immün defekt gösterilememiştir. Moleküler çalışmalar LHH'nin reaktif poliklonal bir olaydan çok, klonal histiyositik bir hastalık olduğunu göstermiştir (1,7,16).

Şekil. 1. LHH'de olası patofizyolojik mekanizmalar (16)



TÜMÖR BİYOLOJİ, GENETİĞİ ve SİTOGENETİK

Langerhans hücreli histiyositozla ilgili moleküler çalışmalar 1, 5, 6, 9, 16, 17, 22. kromozomlarda DNA kopya sayısı değişiklikleri ve sekans kayıpları olduğunu göstermiştir. Heterozigosite kaybı sıklığı, en fazla 1. kromozomun kısa kolunda ve 7.kromozomda bildirilmiştir (17). Langerhans hücreli histiyositozun genetik geçişli bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Monozigotik ve dizigotik ikizlerde sırasıyla %80 ve %33 konkordans bildirilmiştir. Ayrıca kardeşler arasında ve nesilden nesile geçişin olduğu, ailesel kümelenmenin gözlemlendiği vakalar da vardır (18). Az sayıda ailesel LHH vakası bildirilmesine rağmen, tahmin edilen ailevi LHH sıklığı, tüm vakaların %2'sidir (16).

HİSTOPATOLOJİ

Histiyosit terimi iki grup immün sistem hücresini ifade etmektedir: birincisi antijen işleyen makrofajlar, ikincisi ise antijen sunan dendritik hücrelerdir. Histiyositler, kemik iliği kökenli hücreler olup, GM-CSF, TNF- α , IL-3 ve IL-4 gibi sitokinlerin etkisi altında karakteristik fenotipik özelliklerini kazanırlar (19). Yeni sınıflandırmaya göre Langerhans hücreli histiyositoz çeşitli biyolojik davranış gösteren bozukluklar başlığı altında, dendritik hücrelerle ilgili bozukluklar alt grubunda kabul edilmektedir (Tablo 1). Normal langerhans hücreleri başlıca epidermiste, bunun yanında orobukkal ve vajinal epitel ile akciğerlerde bulunur. Tüm epidermal hücrelerin %1-2'sini oluştururlar ve cilt immünitesinde kritik bir role sahiptirler (31). Langerhans hücreli histiyositozun kesin tanısı, karakteristik morfolojinin, lezyonel histiyositlerin S-100 ve CD1a ile pozitif boyanmasının ve tipik Birbeck granüllerini içerdiklerinin gösterilmesi ile konmaktadır. Tanının kesinleştirilmesi için

Tablo. 1. Histiyositik Bozuklukların Sınıflandırılması (20)

Sınıf-1 Dendritik hücre ilişkili bozukluklar	
	Langerhans hücreli histiyositoz Sekonder dendritik hücre olayları Juvenil ksantogranüloma Soliter dendritik histiyositomlar
Sınıf-2 Makrofaj ilişkili bozukluklar	
	Hemofagositik sendromlar Primer: familial, sporadik Sekonder: enfeksiyonla ilişkili, malignansi ilişkili, diğerleri Rosai-Dorfman Hastalığı (masif lenfadenopati ile giden sinüs histiyositozu) Soliter makrofaj histiyositomları
Sınıf-3 Malign bozukluklar	
	Monosit ilişkili Lösemiler Monositik lösemi M5A ve B Akut myelomonositik lösemi M4 Kronik myelomonositik lösemi Ekstramedüller monositik tümör veya sarkom Dendritik hücre ilişkili histiyositik sarkom Makrofaj ilişkili histiyositik sarkom

Tablo 3. LHH sınıflandırması (3)

Lokalize hastalık

- Tek bölge:* tek kemik lezyonu
izole cilt hastalığı
sadece lenf nodu tutulumu
- Çok bölge:* çoklu kemik lezyonları
çoklu lenf nodu tutulumu

Sistemik hastalık

- Çoklu organ tutulumu (organ disfonksiyonu olan/olmayan)

Birbeck granüllerinin veya hücre yüzeyinde CD1a antijeni ekspresyonunun gösterilmesi gerekmektedir (20).

KLİNİK BELİRTİ ve BULGULAR

Langerhans hücreli histiyositozda klinik belirti ve bulgular, tutulan organa ve etkilene derecesine göre farklılık göstermektedir. Hastalık, tutulan organ ve sistem sayısına göre lokalize veya sistemik form (Tablo 3) olarak isimlendirilir. Büyük çocuklarda genellikle, kemik tutulumu ile lokal şişlik, ağrı ve fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği lokalize form görülür. İki yaş altı çocuklarda ise, ağrı, huzursuzluk, deri döküntüsü, kilo kaybı, büyüme geriliği ve ateş gibi genel semptomların gözlemlendiği, organ disfonksiyonunun eşlik ettiği sistemik form görülmektedir (3). En sık tutulum yerleri sırası ile kemik, cilt, karaciğer, dalak, kulak, akciğer, endokrin sistem, gastrointestinal mukoza ve gözlerdir (21).

KEMİK ve YUMUŞAK DOKU TUTULUMU

İskelet sistemi lokalize veya sistemik formda en sık tutulan organdır. En çok etkilenen yer kafatası olup, bunu mastoid veya petröz kemik ve periorbital lezyonlar izlemektedir. Çene lezyonları erken diş çıkarmaya veya süt dişlerinin kaybına neden olabilir. Uzun kemikler, pelvis ve kostalar da sıklıkla etkilenen kemiklerdir (3). Mastoid kemik tutulumuna bağlı mastoidit, periorbital tutulumla bağlı propitosis, vertebra tutulumuna bağlı çökme kırıkları görülebilmektedir (22). Fransız Langerhans hücreli histiyositoz çalışma grubunun çalışmasında, bir vakada, yaygın osteolitik lezyonlar nedeniyle malign hiperkalsemi bildirilmiştir (23).

CİLT TUTULUMU

Kutanöz LHH oldukça sık olup, cilt döküntüsü hastaların %50'sinde ilk belirtidir. Cilt, tutulan tek yer olabildiği gibi, bazen izole cilt hastalığı şeklinde başlayıp diğer organ tutulumlarının sonradan eşlik ettiği vakalar da bildirilmektedir (24). Cilt döküntüleri çoğunlukla seboroik veya atopik dermatite benzemektedir. Küçük çocuklarda hastalığın tek belirtisi veya sistemik hastalığın bir komponenti olarak ortaya çıkabilir. Döküntüler sıklıkla gövde, karın, saçlı deride görülen kabuklu, kahve renkli-pembe papüler lezyonlar şeklindedir.

LENF NODU TUTULUMU

Langerhans hücreli histiyositozda lenf nodu tutulumu sık bir bulgu olup, kemik veya cilt lezyonlarının komşuluğunda veya sistemik hastalığın bir parçası olarak ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla, servikal, mediastinal ve abdominal lenf nodları etkilenecek bazen ciddi boyutlara ulaşırlar. Waldeyer halkası tutulumu ve superior vena cava obstrüksiyonu bildirilmiştir (3).

KEMİK İLİĞİ TUTULUMU

Normalde kemik iliğinde langerhans hücreleri bulunmamaktadır; ancak sistemik hastalıkta kemik iliğinde, langerhans hücreleri ve hemofagositik makrofajların difüz infiltrasyonu görülebilmektedir (3). Pansitopeni yaygın hastalığı olan hastalarda sık görülen bir bulgudur. Çoğu hastada langerhans hücrelerinin yoğun infiltrasyonu görülmeyebilir, fakat bazı hastalarda bir miktar kemik iliği infiltrasyonu bildirilmektedir (22,23).

KARACİĞER ve DALAK TUTULUMU

Hepatosplenomegali, sistemik hastalıkta sık görülen bir bulgu olup, fonksiyonel bozukluk ile ilişkilidir. Hipoalbuminemiye bağlı ödem ve asit, koagülopatiyeye bağlı kanama, hiperbilirubinemi karaciğer disfonksiyonunun tipik bulgularıdır (25). Splenomegali sistemik hastalıkta tipik bir bulgudur ve pansitopeni gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biridir (3).

AKCİĞER TUTULUMU

Akciğer tutulumu özellikle erişkinlerde izole olarak görülebilirken, çocuklarda çoğunlukla sistemik hastalığın bir komponentidir. Çocuklarda takipne ve subkostal retraksiyon sıklıkla tek bulgudur. Ancak hastalık bazen, akciğer grafisinde tesadüfen saptanan mikronodüler granülomlara bağlı olarak ortaya çıkan interstisyel infiltrasyonla da tanı alabilir. Bilgisayarlı tomografide (BT) nodüller ve kistik lezyonlar şeklinde görülebilir. Zamanla bu kist ve nodüllerin sayısı ve boyutlarının artması sonucunda akciğerler bal peteği görünümü alır. Bu büllelerin rüptürü de pnömotoraksa yol açabilir. Solunum fonksiyon testlerinde tipik olarak total akciğer kapasitesinde ve kompliansta azalma saptanır (2).

MUKOZA ve GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU

Mukoza tutulumu, yanak mukozası, damak, dişetleri, anal ve perianal bölge ile vulvar ve vajinal bölgede görülür. Lokalize veya yaygın lezyonlar, ülserasyona ve kanamaya meyilli beyazımsı, granüloamatöz plaklar şeklindedir (3).

Endokrin Sistem Tutulumu

Poliüri ve polidipsi çocuklarda LHH'yi mutlaka akla getirmelidir. Santral diabetes insipidus (Dİ) tanısı düşünüldüğünde, sessiz LHH tutulumları açısından ayrıntılı tanısal inceleme yapılmalıdır (22). Dİ LHH'de en sık görülen endokrinopatidir. Kafatasını tutan kemik hastalığı veya sistemik hastalıkla birlikte görülür. Hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabildiği gibi, diğer belirtilerle birlikte veya daha sonra saptanabilir (26).

Büyüme geriliği LHH'li hastalarda sık bildirilen bir bulgu olup, etiyolojisi multifaktöriyeldir. Büyüme hormonu eksikliği (BHE), hipogonadizm, hiperprolaktinemi, barsak tutulumuna bağlı malabsorbsiyon, vertebra çökmesi, uzamış steroid tedavisi ve sürekli sitokin salınımı büyüme geriliğine neden olan faktörlerdir (3).

Tiroid hormon eksikliği ön hipofiz fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi, langerhans hücrelerinin direkt olarak tiroid bezi infiltrasyonu sonucunda da görülebilmektedir (22).

Santral Sinir Sistemi Tutulumu

Diabetes insipitus ve ön hipofiz disfonksiyonu dışındaki santral sinir sistemi (SSS) bulguları hem nadir hem de anlaşılması güç antitelerdir. En sık etkilenen yerler sırası ile serebellum, pons, serebral hemisferler, koroid plexus, bazal ganglionlar, spinal kord, optik traktus ve sinirlerdir (3). MRG ile lezyonların en iyi şekilde gösterilmesi ile tanı ve takipte büyük kolaylık sağlanmıştır (27).

TANI

Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile tanının düşünülme-

nüllerinin tanımlanması veya CD1a pozitif hücrelerin gösterilmesi ile konmaktadır.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Direkt grafi, LHH'de kemik lezyonlarının gösterilmesinde en yararlı tetkiktir. Kemik lezyonları LHH'de saptanan en sık radyolojik bulgulardır. Tipik olarak, sınırları belirgin olan veya olmayan, etrafında lezyonun evresine göre sklerotik bir hattın izlendiği litik lezyonlar olarak izlenmektedir. Agresif lezyonlarda daha geniş geçiş hattı görülürken, iyi sınırlı keskin kenar benign lezyonların özelliğidir. Lezyonun davranışına göre değişen özellikte periost reaksiyonu (daha agresif lezyonlarda tabakalı, benign olanlarda devamlılık gösteren kalınlaşma şeklinde) eşlik etmektedir (29,30).

Akciğer tutulumunu göstermenin en temel yolu direkt grafidir. Retiküler görünüm ve bazı hastalarda nodüller tipik radyolojik bulgulardır. Yüksek çözünürlüklü BT ise akciğer tutulumun gösterilmesinde en iyi tetkiktir. Retiküler ve retikülonodüler opasiteler, kistler ve balpeteği görünümü saptanan bulgulardır (31).

Diabetes insipidus LHH'de en sık görülen endokrinopatidir. Kafatasını tutan kemik hastalığı veya sistemik hastalıkla birlikte görülür. MRG'de T1 ağırlıklı kesitlerde, arka hipofiz sapına ait hiperintens sinyalin kaybı en sık görülen bulgu olup, ikinci en sık bulgu ise hipofiz infundibulumunda kalınlaşma ve hipotalamik kitle lezyonudur (32,33).

EVRELEME

Langerhans hücreli histiyositozda Raney evrelendirmesi (Tablo 5) kullanılmaktadır (34).

TEDAVİ

Hastalığın patogenezinde ortaya çıkan görüşler, yıllar içinde değişik tedavilerin kullanılmasına sebep olmuştur.

Tablo. 5. LHH'de Raney evrelendirmesi (34)

Grup 1A (Lokalize hastalık)

Tek kemik lezyonu ve/veya yumuşak doku lezyonu veya bölgesel lenf nodu tutulumu

Grup 1B (multifokal hastalık)

İki veya daha fazla kemik lezyonu veya yumuşak doku lezyonu ve/veya deri döküntüsü, diabetes insipitus

Grup 2

Organ disfonksiyonu ile birlikte olan sistemik hastalık

sinin ardından tüm hastalara tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), koagülasyon testleri (PT, PTT), idrar dansitesi ölçümü yapılmalıdır. İki yönlü direkt göğüs grafisi ve iskelet sürveyi de tanı anında istenmesi gereken radyolojik tetkiklerdir (28). Gün geçtikçe SSS hastalığı ile ilgili bilgilerin artması nedeniyle beyin MRG'si de, ilk sıra tetkikler arasına girmektedir (16).

Langerhans hücreli histiyositozun kesin tanısı, tanısal amaçlı alınan biyopsi örneğinde tipik histopatolojik bulguların görülmesi ile elektron mikroskopunda Birbeck gra-

LHH'li hastalarda şimdiye kadar kullanılan tedaviler anti-biyotikler, steroid gibi antiinflamatuvar ajanlar, radyoterapi, cerrahi ve sitotoksik kemoterapötiklerdir. Zamanla tedavinin, hastalığın lokalize veya sistemik oluşuna göre seçilmesi görüşü benimsenmiştir. Etkilenen organ ve sistem sayısının prognoz ve morbidite üzerine olan etkilerinin anlaşılması ile yeni tedavi şekilleri gündeme gelmiştir (35). Tedavide cevaplanmamış sorulardan bir tanesi de uzun dönem komplikasyonlarının, hastalığın erken tedavisi veya tedavi süresinin uzatılması ile önlenip önlenemeyeceğidir (36).

Lokalize hastalıkta tedavi

İzole tek kemik lezyonunda, tanı için gerekli biyopsi örneğinin alınması sırasında uygulanan küretaj tedavi için yeterlidir. İntralezyonel steroid enjeksiyonu da kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Çoklu kemik lezyonlarında kısa süreli sistemik steroidin yeri vardır. Radyoterapi, küretaj veya steroid enjeksiyonunun mümkün olmadığı lokalizasyonlarda (optik sinir, medulla spinalis gibi) endikedir (36).

Tek cilt hastalığında, bulgular hafifse topikal steroid yeterli olmaktadır. Ciddi bulguların varlığında topikal %20'lik nitrojen mustard solüsyonu kullanımı önerilmektedir (37). İzole lenf nodu hastalığında tanı anında eksizyonel biyopsi tek tedavi şekli iken, bazen kısa süreli sistemik steroid de gerekebilmektedir (36).

Sistemik hastalıkta tedavi

1980'li yıllarda iki majör tedavi yaklaşımı uygulanmıştır (36). Birincisi yoğun indüksiyon protokolünün ardından uygulanan idame tedavisi yaklaşımı (21,38); ikincisi ise sadece hastalık sırasında uygulanan konservatif tedavi yaklaşımıdır (39).

Avusturya/Almanya grubunun çalışmasında (DAL HX-83) (21) hastalar 3 gruba ayrılmıştır: birden çok kemik tutulumu olanlar (grup A), yumuşak doku tutulumu olup organ disfonksiyonu olmayanlar (grup B), organ disfonksiyonu olanlar (grup C). Her gruba başlangıçta vinblastin, etoposid ve prednizolondan oluşan 6 haftalık bir indüksiyon rejimini takiben risk durumuna göre belirlenen 1 yıllık idame tedavisi verilmiştir. İdame tedavisinde tüm hastalara merkaptopürin, vinblastin ve prednizolon; grup B'deki hastalara bunlara ek olarak etoposid; grup C'deki hastalara da ek olarak metotreksat verilmiştir.

McLelland ve arkadaşları (39) konservatif tedaviyi savunmuşlardır. Buna göre tedavi yalnızca ağrı, ateş, büyüme geriliği gibi sistemik şikayetleri olanlara veya hayati organ tutulumu olanlara verilmiştir. Tek sistem hastalığı olanlara lokal tedavi uygulanmıştır. Tedavide başlangıçta sadece prednizolon kullanılmış olup; hastalığın ilerleme durumuna göre vinkristin, vinblastin veya etoposid eklenmiştir.

Tedavi konusundaki ilk randomize çalışma olan LCH1'de sistemik hastalığı olan hastalar 24 haftalık etoposid (150 mg/m² IV, 3 haftada bir, 3 gün süre ile) veya vinblastin (6 mg/m² IV, haftada bir) almak üzere randomize edilmişler. Başlangıçta her iki gruba yüksek doz metilprednizolon (30 mg/kg/gün 3 gün süre ile) verilmiş. Her iki grup arasında tedaviye başlandıktan 6-8 hafta sonra yapılan değerlendirmede elde edilen yanıt, hastalığın tekrarlaması veya mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tedaviye başlandıktan 6 hafta sonra yapılan değerlendirmede elde edilen yanıtın hastalığın prognozunda önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir (40). Tedavide önemli bir sorun da dirençli ve tedaviye cevapsız vakalardır. Bunlar genellikle sistemik hastalığı olup 2 yaş altında veya tedaviye başlandıktan 6 hafta sonra cevapsız olan hastalardır (41). Bu nedenle 1994 yılında LCH1 sırasında bu tür hastalar için kurtarma protokolü (LCH1S) uygulamasına geçilmiştir. Bu protokolde siklosporin A ile birlikte antitimosit glo-

bülin (ATG) ve prednizolon yer almaktadır (36).

Çeşitli çalışmalarda siklosporin A'nın tedaviye dirençli LHH'de etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir (14,42). Nükleozid analogları da dirençli hastalıkta gündeme gelen diğer tedavi seçeneklerindedir (43). Tedavide kullanılan bir diğer ajan da interferon-alfadır (IFN- α). IFN- α 'nın tedavide kullanımı antiviral immün yanıtı güçlendirmesi ve antiproliferatif etki kapasitesine dayandırılmaktadır (44). Kemik iliği transplantasyonu (KİT) sitotoksik tedavi spektrumunun en uç noktasında yer almaktadır. KİT ile tam remisyon sağlanan vakalar literatürde bildirilmiştir (24,45). Ancak KİT'in önemli ölçüde morbidite ve mortalitesinin olması nedeniyle çok kötü prognostik grupta tercih edilmesi önerilmektedir (45). Uygun hücrenel veya moleküler hedefin bilinmemesi nedeniyle gen transfer protokolleri de uygulanamamaktadır (46).

Nadir uygulanan tedavi şekilleri arasında CD1a'ya karşı geliştirilmiş olan monoklonal antikorlar (47) ve doğal öldürücü hücre aktivitesini arttırarak etki gösteren IL-2 bulunmaktadır (44).

Diabetes insipidusta tedavi

Diabetes insipidusun günümüzdeki tedavisi halen tartışmalıdır. Erken dönemde verilen düşük doz RT'nin semptomların başlangıcından sonra 1-2 gün içinde uygulanması durumunda Dİ'yi geri dönüştirebileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (48,49). Ayrıca erken dönemde verilen yoğun KT'nin Dİ gelişimini önlediğine dair bir görüş vardır. Bu görüş McLelland ve arkadaşlarının (39) konservatif tedavi yaklaşımını savundukları çalışmada, İtalya (38) ve Avusturya/Almanya (21) grubunun çalışmalarına oranla saptanan yüksek Dİ insidansı (%36) ile desteklenmektedir. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra Dİ'nin geri döndürülme şansının azaldığı bilinmekte ve patogenezin daha iyi anlaşılana kadar en iyi tedavi seçeneğinin semptomatik tedavi sağlayan desmopressin olduğu bilinmektedir (36).

Prognoz ve Uzun Dönem Komplikasyonlar

Lokalize hastalıkta prognoz oldukça iyi olup, çoğunlukla küretaj, intralezyonel steroid, RT veya cerrahi eksizyonla kontrol altına alınabilmektedir. Yaşam oranlarına bakıldığında sonuçların iyi olduğu görülmekle birlikte, LHH lezyonlarının yerine bağlı olarak ortaya çıkan kalıcı sekeller siktir ve önemli morbidite nedenidir (21,38,39).

Sistemik hastalık ise daha kronik bir seyir, yüksek morbidite, sık geç komplikasyonlar ve mortalite riski ile karakterizedir. Kötü prognostik faktörler arasında ilk 2 yaş, çoklu sistem hastalığı ve organ disfonksiyonu sayılabilir (21,25,39). Daha yeni çalışmalarda ise tedaviye başlandıktan sonraki ilk değerlendirmede (6 veya 12. haftada) elde edilen yanıtın önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (23,40). Raney ve D'Angio'nun (50) çalışmasında ise anormal kan sayımı ve organ disfonksiyonunun en önemli faktörler olduğu belirtilmiştir. Kilpatrick ve arkadaşları (51) ise, tanı anındaki küçük yaşa ek olarak hepatosplenomegali, trombositopeni ve 2'den fazla kemik tutulumunun kötü prognozla olan ilişkisini göstermiştir.

Genel yaşam oranlarına bakıldığında; evrenin prognozda önemli bir rolü olduğu, evre arttıkça yaşam oranlarının düştüğü bilinmektedir. McLelland ve arkadaşlarının (39) çalışmasında 2 yıllık yaşam organ disfonksiyonu olan grupta %64, olmayan grupta %100; İtalyan grubundakinde (38) sırasıyla %50 ve % 90; Avusturya/Almanya grubunda (21) %64 ve %100 olarak saptanmıştır. Fransız grubunun (23) 348 hastalık serisinde 3 yıllık genel yaşam %91.7, olarak bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Nicholson S.H, Egeler M, Nesbit M.E. The epidemiology of langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12(2): 379-384.
- Broadbent V, Egeler R.M, Nesbit M.E. Langerhans cell histiocytosis-Clinical and epidemiological aspects. *British Journal of Cancer* 1994; 70 (supplement 23): 11-16.
- Gadner H, Grois N. Langerhans cell histiocytosis. "Cancer in Children: Clinical Management" (Ed. P.A. Voute, C.A. Kalifa, A.Barrett)'da, Oxford University Press, Oxford, 1998, s.154-169.
- Nezelof C, Basset F. An hypothesis langerhans cell histiocytosis: the failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode. *Pediatric Blood and Cancer* 2004; 42: 398-400
- Fadeel B, Henter J.I. Langerhans cell histiocytosis: neoplasia or unbridled inflammation? *Trends in Immunology* 2003; 24: 409-410.
- Egeler R.M, Annels N.E, Hogendoorn P.C.W. Langerhans cell histiocytosis: a pathologic combination of oncogenesis and immune dysregulation. *Pediatric Blood and Cancer* 2004; 42: 401-403.
- Willman C.L, McClain K.L. An update on clonality, cytokines and viral etiology in langerhans cell histiocytosis. *Hematology Oncology Clinics of North America* 1998; 12: 407-416.
- Weiss L.M, Wood G.S, Trela M, Warnke R.A, Sklar J. Clonal T cell populations in lymphomatoid papulosis: evidence of a lymphoproliferative origin for a clinically benign disease. *New England Journal of Medicine* 1986; 315: 475-479.
- Kurahashi H, Hara J, Yumura-Yagi K, Murayama N, Ishihara S, Tawa A, Okada S, Kawa-Ha K. Monoclonal nature of transient abnormal myelopoiesis in Down's syndrome. *Blood* 1991; 77: 1161-1163.
- Willman C.L, Busque L, Griffith B.B, Favara B.E, McClain K.L, Duncan M.H, Gilliland D.G. Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X): A clonal proliferative disease. *New England Journal of Medicine* 1994; 331:154-160.
- Laman J.D, Leenen P.J.M, Annels N.E, Hogendoorn P.C.W, Egeler R.M. Langerhans cell histiocytosis 'insight in to DC biology'.*Trends in Immunology* 2003; 24: 190-196.
- Henter J, Karlén J, Calming U, Bernstrand C, Andersson U, Fadeel B. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with etanercept. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1577-1578.
- Lahey M.E, Heyn R, Ladisch S, Leikin S, Neerhout R, Newton W, Shore N, Smith B, Wara W, Hammond D. Hypergammaglobulinemia in histiocytosis X. *The Journal of Pediatrics* 1985;107: 572-574.
- Zeller B, Storm-Mathisen I, Smevik B, Lie S.O. Multisystem langerhans cell histiocytosis with life-threatening pulmonary involvement?good response to cyclosporin A. *Medical and Pediatric Oncology* 2000; 35: 438-442.
- Minkov M, Grois N, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, Ladisch S, Gadner H. Cyclosporine A therapy for multisystem langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology* 1999; 33: 482-485.
- Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S, Valladeau J, Bodemer C, Debré M, Leborgne M, Saeland S, Brousse N. Differentiation of langerhans cells in langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2001; 97: 1241-1248.
- Arceci R.J, Longley B.J, Emanuel P.D. Atypical cellular disorders- Langerhans cell histiocytosis in children and adults: pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Hematology* 2002 : 297-304.
- Aricò M, Nichols K, Whitlock J.A, Arceci R, Haupt R, Mittler U, Kühne T, Lombardi A, Ishii E, Egeler R.M, Danesino C. Familial clustering of langerhans cell histiocytosis. *British Journal of Hematology* 1999; 107:883-888.
- Schmitz L, Favara B.E. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12:221-246.
- Favara B.E, Alfred C.F, with members of the WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell proliferations and for the Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Contemporary Classification of Histiocytic Disorders. Medical and Pediatric Oncology* 1997; 29: 157-166.
- Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S (for the DAL HX-83 Study Group). Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology* 1994;23: 72-80.
- Aricò M, Egeler R.M. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12: 247-258.
- The French Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. A multicenter retrospective survey of langerhans cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Archives of Diseases in Childhood* 1996; 75: 17-24.
- Munn S, Chu A.C. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12: 269-286.
- Lahey M.E. Histiocytosis X-an analysis of prognostic factors. *The Journal of Pediatrics* 1975; 87(2):184-189.

26. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, Gadner H. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Blood and Cancer* 2004; 43: 594-599.
27. Grois N, Tsunematsu Y, Barkovich A.J, Favara B.E. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *British Journal of Cancer* 1994; 70 (suppl 23): 24-28.
28. The Clinical Writing Group of the Histiocyte Society: Broadbent V, Gadner H, Komp D.M, Ladisch S. Histiocytosis Syndromes in children: II. Approach to the clinical and laboratory evaluation of children with Langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology* 1989; 17: 492-495.
29. Kilborn T.N, Teh J, Goodman T.R. Pediatric Manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a review of the clinical and radiologic findings. *Clinical Radiology* 2003; 58: 269-278.
30. Meyer J.S, De Camargo B. The role of radiology in the diagnosis and follow-up of Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998;12: 307-326.
31. Smets A, Mortelé K, De Praeter G, François O, Benoit Y, Kunnen M. Pulmonary and mediastinal lesions in children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Radiology* 1997; 27: 873-876.
32. Grois N, Prayer D, Prosch H, Minkov M, Pötschger U, Gadner H. Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Blood and Cancer* 2004; 43: 59-65.
33. Maghnie M, Sommaruga M.G, Beluffi G, Severi F. Role of MR imaging in the evaluation of the functional status of the posterior pituitary gland: The view of a pediatric endocrinologist. *American Journal of Neuroradiology* 1993;14: 1443-1444.
34. Hazar V, Kutluk T. Histiositozis grubu hastalıklar. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 4: 594-607.
35. Ladisch S, Gadner H. Treatment of Langerhans cell histiocytosis-Evolution and current approaches. *British Journal of Cancer* 1994; 70 (supplement 23): 41-46.
36. Broadbent V, Gadner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12(2): 327-338.
37. Sheehan M.P, Atherton D.J, Broadbent V, Pritchard J. Topical nitrogen mustard: An effective treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *The Journal of Pediatrics* 1991; 119: 317-321.
38. Ceci A, Terlizzi M, Colella R, Loiacono G, Balducci D, Surico G, Castello M, Testi A.M, De Bernardi B, Indolfi P, Macchia P, Madon E, Mancini A, Rosati D. Langerhans cell histiocytosis in childhood: Results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-HX-83 study. *Medical and Pediatric Oncology* 1993; 21: 265-270.
39. McLelland J, Broadbent V, Yeomans E, Malone M, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: the case for conservative treatment. *Archives of Diseases in Childhood*. 1990; 65: 301-303.
40. Ladisch S, Gadner H, Aricò M, Broadbent V, Grois N, Jacobson A, Komp D, Nicholson H.S, for the Histiocyte Society . LCH 1: a randomised trial of etoposid vs. vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology* 1994; 23: 107-110.
41. Gadner H. Langerhans cell histiocytosis-still an unsolved problem. *Pediatric Hematology and Oncology* 1999; 16: 489-493.
42. Mahmoud H.H, Wang W.C, Murphy S.B. Cyclosporine therapy for advanced Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 1991; 77: 721,725.
43. Weitzman S, Wayne A.S, Arceci A, Lipton J.M, Whitlock J.A, De Rossi G, for the Histiocyte Society. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: a survey of members of the Histiocyte Society and review of the literature. *Medical and Pediatric Oncology* 1999; 33: 476-481.
44. Arceci R.J, Brenner M.K, Pritchard J. Controversies and new approaches to treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12: 339-357.
45. Morgan G. Myeloablative therapy and bone marrow transplantation for Langerhans cell histiocytosis. *British Journal of Cancer* 1994; 70 (supplement 23): 52-53.
46. Arceci R.J. Treatment options-commentary. *British Journal of Cancer* 1994; 70 (supplement 23): 58-60.
47. Kelly K. M, Pritchard J. Monoclonal antibody therapy in Langerhans cell histiocytosis-feasible and reasonable? *British Journal of Cancer* 1994; 70 (supplement 23): 54-55.
48. Rosenzweig K.E, Arceci R.J, Tarbell N.J. Diabetes insipidus secondary to Langerhans cell histiocytosis: is radiation therapy indicated? *Medical and Pediatric Oncology* 1997; 29: 36-40.
49. Broadbent V, Pritchard J. Diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis: is it reversible? *Medical and Pediatric Oncology* 1997; 28: 289-293.
50. Raney B.R, D'Angio G.J. Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X): experience at the Children's Hospital of Philadelphia, 1970-1984. *Medical and Pediatric Oncology* 1989; 17: 20-28.
51. Kilpatrick S.E, Wenger D.E, Gilchrist G.S, Shives T.C, Wollan P.C, Unni K.K. Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X) of bone: a clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995; 76: 2471-2484.