

Üç juvenil ksantogranülom olgusu

Zennure Takcı¹, Nazile Gümüş Balıkçı², Gülçin Güler Şimşek³, Özlem Tekin¹

Sağlık Bakanlığı Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi ¹Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı, ³Patoloji Uzmanı, Sağlık Bakanlığı Şanlıurfa Viranşehir Devlet Hastanesi ²Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı

SUMMARY: Takcı Z, Balıkçı NG, Şimşek GG, Tekin Ö. (Department of Dermatology, Kecioren Research and Training Hospital, Ankara, Turkey). Juvenile xanthogranuloma: report of three cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2012; 55: 88-91.

Juvenile xanthogranuloma (JXG) is a rare, benign, non-Langerhans cell histiocytosis of infancy and early childhood characterized by solitary or multiple yellowish cutaneous nodules. The most common sites of these lesions are the head and neck, followed by the upper limbs. In the vast majority of children, JXG is limited to the skin and requires no treatment. The etiopathogenesis is unclear, and the diagnosis is made based on histopathological findings. The patient's general health is not impaired, and in the absence of associated conditions, the prognosis is excellent. We report three children who presented with solitary and/or multiple nodules diagnosed as JXG together with a review of the literature.

Key words: juvenile xanthogranuloma, histiocytosis.

ÖZET: Juvenil ksantogranülom (JKG) soliter veya çok sayıda sarımsı kutanöz nodüllerle karakterize, bebeklik ve erken çocukluk döneminin seyrek görülen, iyi huylu Langerhans hücreli olmayan histiyositozudur. Lezyonlar sıklıkla baş boyun ve üst ekstremitede yerleşir. Vakaların büyük çoğunluğunda lezyonlar deride sınırlıdır ve tedavi gerektirmez. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen hastalığın tanısı histopatolojik inceleme ile konur. İlişkili hastalıkların eşlik etmediği durumlarda hastaların genel sağlık durumları bozulmamıştır ve prognoz oldukça iyidir. Burada soliter veya çok sayıda lezyonlarla giden üç juvenil ksantogranülom olgusu sunularak literatür bilgisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: juvenil ksantogranülom, histiyositoz.

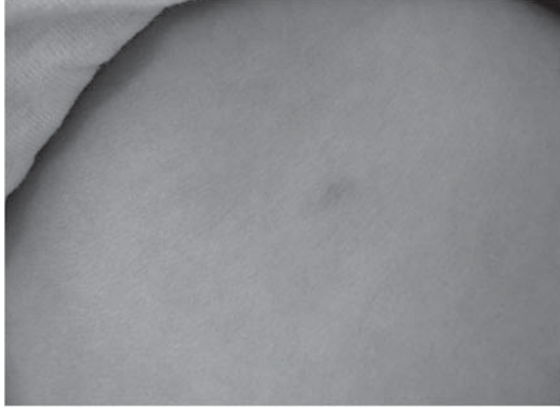
Jüvenil ksantogranülom (JKG) sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkan, Langerhans hücreli olmayan histiyositoz grubunda yer alan, iyi huylu histiyositik proliferatif bir hastalıktır.¹ Yaklaşık bir yüzyıl önce tanımlanan, dermatoloji, pediatri, cerrahi ve patoloji literatüründe çok sayıda klasik ve sıra dışı şekilleri incelenerek klinik ve patolojik özellikleri ortaya konan bu hastalığın, etiopatogenezi veya spontan gerilemesine neden olan faktörleri aydınlatılamamıştır. Neoplastik bir oluşumdan çok histiyositlerin bilinmeyen bir uyarana karşı oluşan granülomatöz yanıtı sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir.² Hastalığın isminde "ksanto" ifadesi kullanılsa da lipid metabolizma hastalıkları ile ilişkisi yoktur. Burada sistemik organ tutulumu ve eşlik eden hastalık saptanmayan, klinik ve histopatolojik bulgularla JKG tanısı konulan, altı aylık bir bebek, bir ve sekiz yaşlarında iki çocuk, seyrek görülen bu hastalığın tipik

klinik ve histopatolojik özelliklerini göstermesi nedeniyle sunulmuştur.

Vakaların Takdimi

Vaka 1

Sekiz yaşında kız çocuk, gövdede dört ay önce ortaya çıkan, kaşıntı veya ağrıya neden olmayan kabarıklık yakınmasıyla getirildi. Özgeçmişinde bilinen sistemik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın anne baba arasında akrabalık veya ailesinde benzer hastalık öyküsü yoktu. Sistemik muayenesi normaldi ve hastanın dermatolojik muayenesinde gövde ön yüz sol subkostal bölgede, düzgün yüzeyle, keskin sınırlı, sarı renkli, bir cm çapında papül görüldü (Şekil 1). Total eksizyonel biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde üst dermiste yoğun epitelioid hücre infiltrasyonu ve



Şekil 1. Vaka 1'de sol subkostal bölgede, düzgün yüzeyli keskin kenarlı, sarı renkli 1 cm çapında papül.

köpüksü sitoplazmalı Touton tipi dev hücreler izlendi (Şekil 2). JKG tanısı alan hastanın sistemik tutulum ve eşlik edebilecek hastalıklar açısından yapılan tam kan sayımı, periferik kan yayması, biyokimyasal incelemeleri, idrar incelemesi, ön-arka akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografisi normaldi. Göz tutulumu açısından yapılan biyomikroskopik ve fundoskopik muayenesi normaldi. Altıncı ay ve birinci yılda yapılan kontrol muayenesinde yeni lezyon görülmedi. Bir yıl sonra sistemik tutulum ve eşlik edebilecek hastalıklar açısından yapılan incelemeler normal olarak saptandı.

Vaka 2

Bir yaşında kız bebek, doğumdan bir ay sonra ensede, zamanla boyun ve sırtta oluşan asemptomatik kabarıklıklar nedeniyle kliniğimize getirildi. Yirmi altı yaşındaki sağlıklı annenin ilk bebeği olarak 40. gebelik haftasında, normal yolla 3200 gr ağırlığında doğduğu, anne sütü ile beslendiği, özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesi normaldi. Dermatolojik muayenede ensede, boyun arka kısım ve sırtta interskapular bölgede 0.5 cm, 1 cm ve 1.2 cm çapında üç adet düzgün yüzeyli, keskin sınırlı turuncumsu sarı papüller lezyonlar görüldü (Şekil 3). Total eksizyonel biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde üst dermiste yoğun epitelioid hücre infiltrasyonu, köpüksü sitoplazmalı touton tipi dev hücreler ve aralarda seyrek nötrofil ve eozinofil hücreler görüldü (Şekil 4). JKG tanısı alan hastanın sistemik tutulum açısından yapılan tam kan sayımı, periferik kan yayması, biyokimyasal incelemeleri, idrar incelemesi, ön-arka akciğer

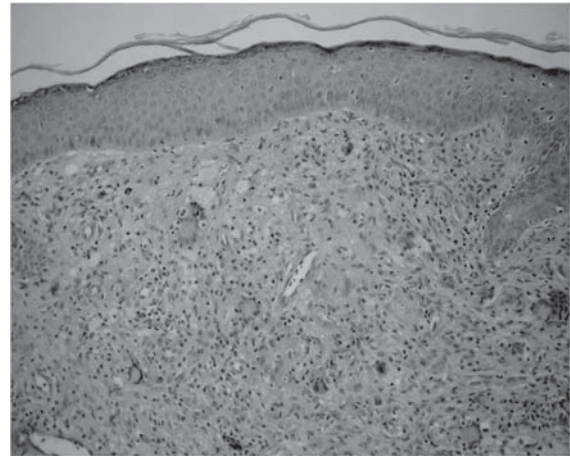
grafisi, abdominal ultrasonografisi normaldi. Oftalmolojik muayene normaldi. Altı ay sonra yapılan kontrol muayenesinde sırtta iki adet yeni JKG papülü saptandı. Sistemik tutulum açısından bir yıl sonra tekrarlanan incelemeleri normaldi.

Vaka 3

Otuz bir yaşındaki annenin, üçüncü gebeliğinden 39. gebelik haftasında sezaryenle 3100 gr ağırlığında doğan altı aylık erkek bebek, doğumdan üç ay sonra uylukta oluşan asemptomatik kabarıklık yakınmasıyla kliniğimize getirildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik saptanmayan hastanın anne baba arasında akrabalık ve ailesinde benzer lezyon öyküsü yoktu. Fizik muayenesi normaldi. Dermatolojik muayenede sol uylukta bir cm çapında sarı renkli papül izlendi. Lezyonlu deriden alınan dört mm panç biyopsinin histopatolojik incelemesinde köpüksü histiyosit grupları, lenfositler ve eozinofiller görüldü. JKG tanısı alan hastanın sistemik tutulum açısından yapılan detaylı incelemeleri ve oftalmolojik muayenesi normaldi. Altı ay sonra yapılan kontrol muayenesinde tekrarlayan lezyon yoktu. Bir yıl sonra sistemik tutulum açısından yapılan incelemeleri normaldi.

Tartışma

Histiyositozlar dendritik hücrelerden köken alan, Langerhans hücreli, Langerhans hücreli olmayan ve kötü huylu histiyositozlar olarak üçe ayrılan bir grup proliferatif hastalıktır. JKG en sık görülen, iyi huylu, Langerhans hücreli



Şekil 2. Üst dermiste yoğun epitelioid histiyosit infiltrasyonu ve Touton tipi dev hücreler (H&E X20).



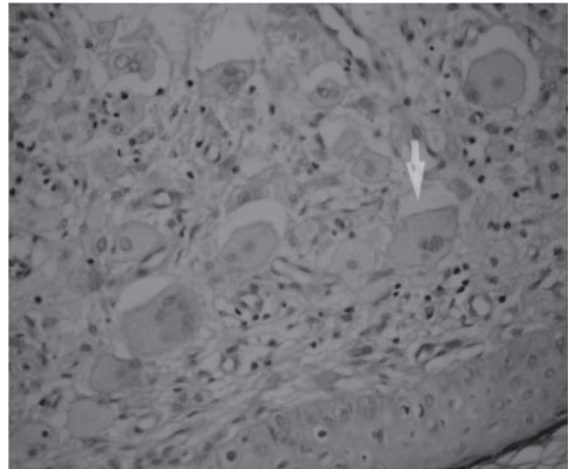
Şekil 3. Vaka 2'de ense ve boyunun arka kısmındaki düzgün yüzeyli, keskin sınırlı turuncumsu sarı papüller lezyonlar (0.5 cm ve 1.0 cm).

olmayan histiyositozdur.³ İlk JKG olgusu 1905 yılında Adamson⁴ tarafından *congenital xanthoma multiplex* adıyla bildirilmiştir. Helwig ve Hackney⁵ bu lezyonların nevus veya endotel hücrelerle ilişkili olmadığını ortaya koymuş ve histopatolojik incelemede lipid yüklü histiyosit ve dev hücrelerin varlığına dayanarak ilk kez *juvenile xanthogranuloma* terimini kullanmıştır. JKG, kırmızımsı-kahverengi veya sarımsı-turuncu renkte, keskin sınırlı, düzgün yüzeyli, yüzeyinde kepeklenme veya telenjiyektazi görülebilen, soliter, asemptomatik papül, nodül veya plaklarla karakterizedir.^{1,2} Lezyonlar en sık baş, boyun ve üst gövdede yerleşmekle birlikte dudak, dil, oral kavite, el içi, ayak tabanı, skrotum, penis ve klitoris gibi vücudun diğer yerlerinde de ortaya çıkabilir.^{1,6} Seyrek olarak subkutan veya kanamalı ülseratif lezyon şeklinde ortaya çıkan vaka bildirimleri de vardır. Vakaların %60-82'sinde lezyonlar soliterdir.⁷ Çocukluk döneminde erkeklerde daha sıkken erişkinlerde her iki cinsiyette eşit oranda görülür.⁸ Lezyonların %5 ile %17'si doğumda vardır; %40-70'i hayatın ilk yılında ortaya çıkar. Erişkin tip ksantogranülom olguları seyrek olup, yirmili yaşların sonu ve otuzlu yaşların başında ortaya çıkar.¹ Lezyonlar genellikle deride sınırlıdır ve üç ile altı yıl arasında geride normal deri, hiperpigmentasyon, anetoderma veya hafif atrofi bırakarak spontan olarak iyileşir.^{9,10} Deri dışı tutulum vakaların %5'inde görülür.^{1,2} Deri dışında en sık göz olmak üzere, akciğer, karaciğer, kemik, testis, gastrointestinal sistem, oral kavite, böbrek, kalp, santral sinir

sistemi tutulumu gözlenebilir.¹¹ Göz tutulumu olan hastaların %92'si iki yaş altındadır. Sıklıkla spontan hifema, tek taraflı asemptomatik iris tümörü ve üveite eşlik eden kırmızı göz, glokom veya heterokromik iritis olarak ortaya çıkar. Erken tanı ve tedavi sonuçtaki görme düzeyini belirlediğinden akut olarak ortaya çıkabilecek göz bulguları yönünden aile bilgilendirilmelidir.¹² Santral sinir sistemi ve karaciğer tutulumunda prognozunun iyi olmadığı bildirilmektedir.

Çoklu JKG'nin nörofibromatozis tip 1, Niemann Pick hastalığı, ürtikerya pigmentoza ve juvenil myelomonositik lösemi ile ilişkisi bildirilmiştir.¹³ Hastalığın ayırıcı tanısında ksantom, molluskum contagiosum, nörofibromlar, spitz nevüs, mastositöz ve Langerhans hücreli histiyositozlar yer alır.

Jüvenil ksantogranülom tanısı klinik görünüm ve histopatolojik inceleme ile konulur.^{2,13} Dermiste yoğun epitelioid hücre infiltrasyonu görülür. Hücrelerde ksantomatöz değişikliklerle birlikte, çelenk görünümünde, periferde köpüksü dejenerasyon, santralde homojen eozinofilik sitoplazma içeren Touton dev hücrelerinin varlığı ksantogranülom için karakteristiktir.¹⁴ Langerhans hücreli ve Langerhans hücreli olmayan histiyositozun kesin ayrımı histopatolojik inceleme ile yapılır. JKG'da elektron mikroskopide Birbeck granüllerinin görülmemesi ve immünohistokimyasal olarak, histiyositlerde CD68, CD14, faktör 13A, alfa antitripsin, lizozim ve fascin pozitifliği ile S-100 ve CD1A'nın negatif olması kesin ayrımın



Şekil 4. Köpüksü sitoplazmalı Touton tipi dev hücreler (ok ile işaretli) (H&E X40).

yapılmasını sağlar.^{15,16} İyi huylu olması ve sıklıkla kendini sınırlaması nedeniyle kutanöz JKG'de tedavi gereksiz olup hastanın izlemi önerilir. Hastanın isteği doğrultusunda kozmetik amaçla lezyonlar çıkarılabilir.³ Sistemik JKG tedavisinde üzerinde fikir birliği olan ortak bir tedavi yaklaşımı yoktur. Çoklu organ tutulumu olan sistemik JKG tedavisinde günümüzde en sık prednison, vinblastin, etoposid, 6-merkaptopürin ve metotreksat içeren, Langerhans hücreli histiyositoz tedavi protokolü (LCH-III) kullanılmaktadır.¹⁷⁻¹⁹ Ancak sistemik JKG tedavisinde sistemik kemoterapi kullanımını gereksiz ve agresif bulan görüşler de vardır.²⁰ Cerrahi eksizyon, radyasyon ve karaciğer transplantasyonu uygulanan vaka bildirimleri yapılmıştır.²¹

Burada seyrek görülen bu hastalığın tipik klinik ve histopatolojik özelliklerini gösteren altı aylık erkek bebek, bir ve sekiz yaşlarında iki kız çocuk sunuldu. Deri dışı tutulum, eşlik edebilecek sistemik hastalık açısından yapılan incelemeleri ve oftalmolojik muayeneleri normal olan hastalar, altı aylık periyotlarla izleme alındı. Kontrol muayenesinde soliter lezyonlarına total eksizyon yapılan iki hastada tekrarlama gözlenmezken, çoklu lezyonu olan vakada spontan gerileme olmadığı ve yeni lezyonların eklendiği gözlemlendi. Sonuç olarak, bu vakaların sunumu ile JKG'nin çocukluk çağı kutanöz papül ve nodül ayırıcı tanısında düşünülmesi vurgulanmıştır. Hastaların göz bulguları, olası sistemik tutulum ve eşlik edebilecek hastalıklar açısından fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle uzun dönem izlemin önemi hatırlatılmıştır.

KAYNAKLAR

- Hernandez-Martin A, Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 355-367.
- Chang MW. Update on juvenile xanthogranuloma: unusual cutaneous and systemic variants. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18: 195-205.
- Gelmetti C, Caputo R. Non-Langerhans cell histiocytosis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (7th ed). New York: McGraw-Hill, 2008: 1424-1434.
- Adamson NF. Congenital xanthoma multiplex in a child. *Br J Dermatol* 1905; 17: 222-223.
- Helwig EB, Hackney VC. Juvenile xanthogranuloma (nevo-xanthoendothelioma). *Am J Pathol* 1954; 30: 625-626.
- Cohen BA, Hood A. Xanthogranuloma: report on clinical and histological findings in 64 patients. *Pediatr Dermatol* 1989; 6: 262-266.
- Resnick SD, Woosley J, Azizkhan RG. Giant juvenile xanthogranuloma: exophytic and endophytic variants. *Pediatr Dermatol* 1990; 7: 185-188.
- Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol* 1995; 131: 904-908.
- Haggmann C, El-Bahrawy M, Stamp G, Abel RM. Juvenile xanthogranuloma: a case report of a preterm baby. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 573-575.
- Barroca H, Farinha NJ, Lobo A, Monteiro J, Lopes JM. Deep-seated congenital juvenile xanthogranuloma: report of a case with emphasis on cytologic features. *Acta Cytol* 2007; 51: 473-476.
- Garcia-Peña P, Mariscal A, Abellan C, Zuasnabar A, Lucaya J. Juvenile xanthogranuloma with extracutaneous lesions. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 377-378.
- Cypel TK, Zuker RM. Juvenile xanthogranuloma: case report and review of the literature. *Can J Plast Surg* 2008; 16: 175-177.
- Newman B, Hu W, Nigro K, et al. Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 302-316.
- Yüzkollar E, Yüksel S, Güray A, Özmen Y, Başbüyük G, Fidan F. Kütanöz juvenil ksantogranüloma: bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 36-39.
- Hara T, Ohga S, Hattori S, et al. Prolonged severe pancytopenia preceding the cutaneous lesions of juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 103-106.
- Dehner LP. Juvenile xanthogranuloma in the first decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol* 2003; 5: 579-593.
- Nakatani T, Morimoto A, Kato R, et al. Successful treatment of congenital systemic juvenile xanthogranuloma with Langerhans cell histiocytosis-based chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 371-374.
- Fan R, Sun J. Neonatal systemic juvenile xanthogranuloma with an ominous presentation and successful treatment. *Clin Med Insights Oncol* 2011; 5: 157-161.
- Stover DG, Alapati S, Regueira O, Turner C, Whitlock JA. Treatment of juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 130-133.
- Asarch A, Thiele JJ, Ashby-Richardson H, Norden PS. Cutaneous disseminated xanthogranuloma in an adult: case report and review of the literature. *Cutis* 2009; 83: 243-249.
- Tan KW, Koh MJ, Tay YK. Juvenile xanthogranuloma in monozygotic twins. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 666-667.