

## DENİZ MAVİSİ HISTİOSİT SENDROMU (SEA - BLUE HISTİOSİT SENDROMU)

Sabri Kemahlı\* Selahattin Gökdoğan\*\* Betül Bulut\*\* Ayten Arcasoy\*\*\*

Deniz mavisi histiositler (sea-blue histiocytes) Wright - Giemsa boyasıyla parlak mavi boyalı granüller içeren makrofaj türü hücrelerdir. İlk kez Möschlin tarafından tanımlanan bu hücreler genellikle çeşitli metabolik ve hematolojik hastalıklarda kemik iliği ve dalakta görülür. İlk kez Silvestein tarafından bildirilen «primer deniz mavisi histiosit sendromu (DMHS) ise genellikle karaciğer dalak büyüklüğü, hafif anemi ve hafif derecede purpuralar ile kendini gösterir (1-5). Çoğunlukla prognoz iyi olmakla birlikte akciğerlerde fibrozis ve infiltrasyon, makula dejenerasyonu, zeka geriliği, deride pigmentasyon, tonsillalarda hipertrofi, çeşitli nörolojik bulgular ve karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği ile ölümle sonlanan olgularda da bildirilmiştir (1,4). Hafif anemi, lökopeni, trombositopeni gibi hipersplenizmi düşündürülen bulgular da sendroma eşlik edebilir. Önemli bir başka özellik ise serum asit fosfataz düzeylerindeki artıştır (1,4).

DMHS'nun kalıtsal bir hastalık olduğu ve otozomal resesif geçiş gösterdiği bildirilmiştir (3,4). Deniz mavisi histiositlerin yapısı hakkında çeşitli görüşler ileri sürülmektedir. İlk yayınlarda hücrelerde toplanan maddenin «ceroid» yapısında olduğu bildirilmiştir (3,5). Daha sonra sendromun bir lipid metabolizması bozukluğu olduğu, dokularda fosfolipid ve glikofosfolipidlerin toplandığı, idrarla mukopolisakaridlerin atıldığı bildirilmiştir (4). Bir varsayıma göre bu hastalarda makrofaj aktivitesi artmakta ve hücrelerin bir kısmı aşırı miktarlarda hücre artıkları ve/veya serum lipidleri tüketmekte ve sonuçta oksidasyon ürünleri birikmektedir (3,4). Başka bir varsayıma göre ise sfingomyelinaz ya da belirli sfingolipidlerin parçalanmasını sağlayan başka bir enzim aktivitesinde azalma vardır. Ancak bu gö-

\* A.Ü. Tıp Fak. Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı Uzmanı

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

\*\*\* A.Ü. Tıp Fak. Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı Profesörü

rüşler tam olarak kanıtlanamamıştır (3,4). DMH'lerin elektron mikroskopik incelemeyle ince yapıları da aydınlatılmış ve bu hücrelerde çok sayıda myelin cisimcikleri görülmüştür (4).

Burada hepatosplenomegali ve her iki böbrekte taş saptanan 3 yaşındaki hastamızda kemik iliği ve ameliyat sırasında dalaktan alınan biyopsi materyelinde çok sayıda DMH saptanarak DMHS tanısı alan hastamız ile kemik iliğinde DMH saptanan babasını sunmak istiyoruz.

### OLGU

O.T., 3 yaşında erkek hasta ilk kez 15 gün önce başlayan karın ağrısı ve idrarında bulanıklık yakınmalarıyla başvurdu. Daha önce gittiği hastanede yapılan karın ultrasonografisinde her iki böbrekte taş ve karaciğer - dalak büyüklüğü olduğu bildirilen hastanın özgeçmişinde önemli bir özellik yoktu. Anne - baba arasında 1. dereceden eş akrabalığı vardı.

Fizik muayenesinde başlıca önemli bulgular solukluk ve 2 cm karaciğer, 5 cm dalak büyüklüğü idi. Kan basıncı 140/90 mmHg idi. Kan sayımında orta derecede hipokromik anemi dışında bir patoloji saptanmadı. Proteinüri ve piürisi olan hastanın idrar kültüründe 100 000 koloni E. coli üredi. Kan proteinleri, elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri (üre, kreatinin, SGOT SGPT) kan gazları parat hormon düzeyleri normal sınırlarda idi. Serum asit fosfatazi 21 Ü/Lt (Normal : 4.8 - 13.5) idi. Amino asidürisi yoktu. Hemoglobin elektroforezi normal idi. El bilek grafisinde epifiz hatlarında minimal düzensizlik ve kemik dansitesinde azalma görüldü. Abdominal ultrasonografide karaciğer-dalak büyüklüğü ve her iki böbrek kalikslerinin tümünde değişik büyüklüklerde koraliform taşlar saptandı. IVP'de sağ böbrek fonksiyonları gözlenemedi, sol böbrekte ileri derecede kalisektazi ve hidronefroz saptandı. Dinamik böbrek sintigrafisinde sağ böbrekte fonksiyon yokluğu olduğu, sol böbreğin kısmen fonksiyon gördüğü bildirildi.

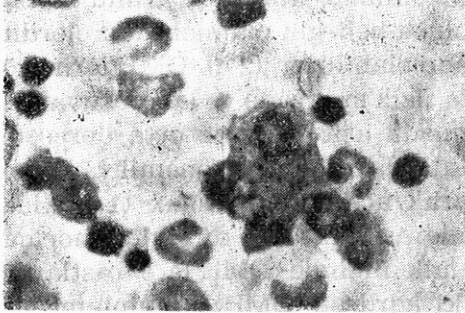
Hasta klinikte yattığı sürede üriner infeksiyonu için sefotaksim, netilmisin ve amoksisilin kullandı. Yüksek kan basıncı hidralazin ile deneti altına alındı. Böbreklerindeki pelvis taşları birer ay arayla operasyonla alındı. Ameliyat sırasında alınan böbrek biyopsisinde kronik pyelonefrit saptandı. Böbrek taşlarının struvit taşları olduğu belirlendi. Operasyon sonrası yinelenen ultrasonografide sağ böbrek hidro-

nefrotik, parenkim ince ve ekosu artmış, sol böbrekte parenkim ekosu artmış bulundu. Sık yineleyen üriner infeksiyonu nedeniyle kotrimoksazol ile profilaksiye başlandı.

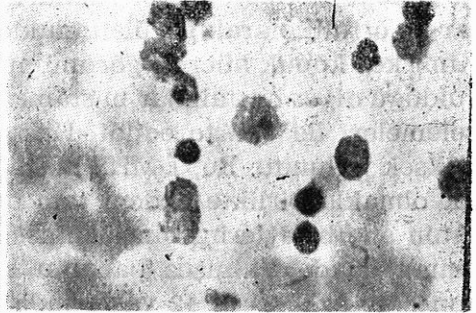
Ameliyat sırasında alınan karaciğer ve dalak biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde karaciğerde önemli bir bulgu saptanmadı; dalakta çok geniş sitoplazmalı, fagositik aktivite göstermeyen makrofaj özelliğindeki hücrelerin tüm sinüzoidleri doldurduğu dikkati çekti.

Hastanın kemik iliğinde parlak iri mavi granüller içeren, çekirdekleri hücrenin bir kenarına itilmiş dev hücreler görülür. Bunların bir bölümünün çekirdeklerinin, süperpoze olan iri mavi granüller ile örtüldüğü gözlemlendi. Bu hücrelerin daha önce dalak biyopsisinde tanımlanan hücrelerle aynı yapıda oldukları belirlendi. Ancak dalaktaki hücrelerin niteliğinin köpük hücrelerine daha çok benzediği, kemik iliğindeki hücrelerin daha çok iri granülasyonlar içerdiği gözlemlendi. Her iki tür hücrenin de deniz mavisi histiosit'ler olduğu belirlendi (Resim 1, 2).

Hastanın ailesi de incelendi. Asit fosfataz düzeyleri anne, baba ve kızkardeşinde normal bulundu. Aile bireylerinin kemik iliği incelemelerinde babada da deniz mavisi histiositler görüldü.



Şekil 1 : Kemik iliğinde koyu mavi boyanan deniz mavisi histiosit.



Şekil 2 : Dalakta açık mavi boyanan deniz mavisi histiosit. Değişik koyulukta boyanan deniz mavisi histiositler görülebilir. Buna benzer hücreler Niemann-Pick hücreleriyle karışabilir.

## TARTIŞMA

Deniz Mavisi histiosit sendromu oldukça seyrek rastlanan bir antitedir. Varela-Duran ve Alvarez-Sala'ya göre 1980 yılına kadar bildirilmiş olguların sayısı 100'ün altındadır (4,6). Ayrıca ülkemizden de üç olgu yurt dışında bildirilmiştir (7).

DMH'ler sekonder olarak birçok hastalıkta görülür. Bunlar arasında alkolizm ve hiperkolesterolemi, hepatik porfiria, hiperlipemi, lesitin kolesterol asit transferaz eksikliği, kolesterol ester depo hastalığı, idyopatik trombositopenik purpura, polisitemia vera, talassemia, orak hücre anemisi, eritremik myelozis, konjenital diseritropoetik anemi, kronik myeloid lösemi, multipl myeloma, Hodgkin hastalığı, infeksiyöz mononükleoz, Batten hastalığı, Takayasu arteriti, nöroaksonal distrofi, posterior kolumna disfonksiyonu, myoklonik konvülsiyonlar, ilerleyici demans, nöronal seroid lipofusinozis, ilerleyici ön boy-nuz motor nöron hücresi ve akson dejenerasyonu, Niemann-Pick hastalığı, makula dejenerasyonu, vertikal oftalmopleji sayılabilir (4,5, 8-10).

Hastamızda ilk başvuru yakınmaları irdelendiği ve ileri incelemeler yapıldığında bunların kronik pyelonefrit ve böbrek taşlarına bağlı olduğu belirlendi. Ancak dalak büyüklüğünü açıklayacak bir bulgu saptanamadı. Hastanın hafif anemisi kronik enfeksiyon ile açıklanabilmekteydi. Kemik iliğinde ve dalakta çok sayıda tipik DMH'lerin görülmesi tanıda çok önemlidir. DMH'ler 20-60 mikron çapta, Wright-Giemsa ile parlak mavi boyanan iri granüller içeren, çekirdeği genellikle hücrenin bir kenarına çekilmiş, kimi kez granülasyonlar ile örtülü olarak görülen, nukleolusu belirgin olabilen hücrelerdir. Kimi kez köpük hücresi görünümünde olabilirler (2-4). DMH'lerin görüldüğü diğer hastalıklar hastamızda fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri ile ekarte edildi. Hastamızda asit fosfataz orta derecede yüksek bulundu. Bu, DMHS'lu hastalarda rastlanan önemli bir özellik olmakla birlikte nedeni tam olarak açıklanamamıştır (1-4). Hastanın aile bireylerinin incelenmesinde asit fosfataz düzeyleri normal sınırlardaydı. Yalnızca babanın kemik iliğinde DMH'lere rastlandı. Jones ve ark. 10 ve 12 yaşlarında iki kardeşle DMHS tanımlamışlar, diğer iki kardeşleriyle anne babalarının normal olduğunu bildirmişlerdir. Buna dayanarak da hastalığın geçişinin otozomal resesif olduğunu öne sürmüşlerdir. Her iki cinste hastalığın görülmesinin X'e bağlı geçiş olasılığını ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir (2). Blankenship ve ark. üç erkek kardeşle dalak büyüklüğü, periferik nöropati, cafe-au-lait lekeleri, yüksek serum asit fosfataz düzeyleriyle kemik iliğinde çok sayıda DMH bildirilmişlerdir. Yüksek asit fosfataz babada da saptanmış, baba daha sonra başka bir nedenle öldüğünde yapılan otopside dalakta çok sayıda tipik DMH'lerde görülmüştür. Yazarlar ailesel splenomegali ve yüksek asit fosfatazın Gaucher hastalığını dü-

şündürdüğünü, nitekim kemik iliğinde Gaucher hücrelerine benzer histiositlerin görüldüğünü bildirmektedirler. Ancak Gaucher hastalığında görülmeyen cafe-au-lait lekeleri ve nöropati ile bu tanıdan uzaklaşmışlardır. Fibroblast kültürlerinin incelenmesiyle de Gaucher hastalığı tanısı ekarte edilmiştir (3).

DMH'ler Niemann-Pick hastalığında da görülebilir ve bu nedenle ayırıcı tanıda düşünülerek gerekli incelemeler yapılmalıdır (11).

Burada bildirdiğimiz hastada dalak büyüklüğü, yüksek serum asit fosfataz düzeyleri, kemik iliği ve dalakta çok sayıda tipik DMH'lerin görülmesi, aynı hücrelerin babanın kemik iliğinde de bulunması deniz mavisi histiosit sendromu tanısını desteklemektedir.

## ÖZET

Deniz mavisi histiositler çeşitli hastalıklarda kemik iliği ve dalakta görülmekle birlikte primer olarak görüldüğü durum deniz mavisi histiosit sendromu adını almakta ve karaciğer - dalak büyüklüğü, hafif anemi, trombositopeni ile birlikte gitmektedir. Burada hepatosplenomegali ile birlikte kemik iliği ve dalakta çok sayıda deniz mavisi histiosit görülerek deniz mavisi histiosit sendromu tanısı alan ve yüksek serum asit fosfataz düzeyleri saptanan 3 yaşındaki bir çocuk ile kemik iliğinde deniz mavisi histiositler görülen babası sunulmaktadır.

## SUMMARY

### **Sea-Blue Histiocyte Syndrome - A Case Report**

Sea-blue histiocytes in bone marrow and spleen generally accompany various diseases. Primary sea-blue histiocyte syndrome, however is a rather rare entity in which hepatosplenomegaly, mild anemia and thrombocytopenia is seen. We report a 3-year-old child with hepatosplenomegaly and mild anemia who had numerous sea-blue histiocytes in his bone marrow and spleen. Serum acid phosphatase levels were found to be increased. Numerous sea-blue histiocytes were seen in the bone marrow of his father, too.

**KAYNAKLAR**

1. Silverstein MN Ellefson RD Ahern EJ : The syndrome of the sea-blue histiocyte. *N Engl J Med*, 282 : 1-4, 1970.
2. Jones B Gilbert EF Zugibe FT Thompson H : Sea-blue histiocyte disease in sibilings. *Lancet*, 2 : 73-75, 1970.
3. Blankenship RM Greenburg BR Lucas RN Reynolds RD Beutler E : Familial sea-blue histiocytes with acid phosphatemia. *JAMA*, 225 : 54-56, 1973.
4. Varela-Duran J Roholt PC Ratliff NM : Sea-blue histiocyte syndrome. *Arch Pathol Lab Med*, 104 : 30-34, 1980.
5. Rwylin AM Hernandez JA Chastain DE Pardo V : Ceroid histiocytosis of the spleen and bone marrow in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) : contribution to the understanding of the sea-blue histiocyte. *Blood*, 37 : 587-593, 1971.
6. Alvarez-Sala J Urban MA Sicilia JJ Villegas A Espinos D : Sea-blue histiocytosis. *Arch Pathol Lab Med*, 104 : 655, 1980.
7. Özsoylu S Koçak N Berkal Aİ : Sea-blue histiocyte syndrome. *Acta Paediat Scand* 63 : 147-150, 1974.
8. Ashwal S Thrasher TV Rice DR Wenger DA : A new form of sea-blue histiocytosis associated with progressive anterior horn cell and axonal degeneration. *Ann Neurol* 16 : 184-192, 1984.
9. Besley GTN Broadhead DM Lawlor E McCann SR Dempsey D Drury MI Crowe J : Cholesterol ester storage disease in an adult presenting with sea-blue histiocytosis. *Clin Genet* 26 : 195-203, 1984.
10. Quadri MI Majumdar S Mehra YN Garewal G Das KC : Sea-blue histiocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haemat*, 64 : 294-296, 1980.
11. Landas S Foucar K Sanda GN Ellefson R Hamilton HE : Adult Niemann-Pick disease masquerading as sea-blue histiocyte syndrome : report of a case confirmed by lipid analysis and enzyme assays. *Am J Hematol* 20 : 291-400, 1985.