


Kemiğin Hematopoetik Tümörleri

Zeynep Maraş Özdemir 

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Kemik iliğinin normal ve dinamik yapısı
- Hematopoetik tümörler
- Kemik iliğinin değerlendirilmesinde MR görüntülemesi

Maraş Özdemir Z. Kemiğin Hematopoetik Tümörleri. Trd Sem 2021; 9: 110-123.

GİRİŞ

Kemiğin hematopoetik tümörleri, her yaş grubunda karşımıza çıkabilecek nadir olmayan patolojilerdendir. İskelet değerlendirilmesinde temel görüntüleme yöntemi direk grafiler olsa da, bu patolojilerde direk grafi tamamen normal olabilir veya belli belirsiz bulgular içerebilir. Bu nedenle hematopoetik tümörlerin tanı ve takibinde kesitsel görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulması kaçınılmazdır. Bilgisayarlı tomografi (BT), medüller kavitedeki ince dansite değişikliklerini göstermede veya pelvis gibi anatomik süperpozisyonlardan müzdarip bölgelerde radyografide saptanamayan lezyonların gösterilmesinde kesitsel bir görüntüleme yöntemi olmasının avantajlarını taşısa da manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) hematopoetik tümörlerin değerlendirilmesinde en kullanılan radyolojik inceleme yöntemidir [1]. Ancak MRG'de normal ve patolojik kemik iliğini ayırt edebilmek için kemik iliğinin yaşa ve anatomik bölgeye göre değişen dinamik yapısını bilmek gerekir. Bu nedenle bu

yazıda, normal kemik iliğinin yapısı ve MRG özelliklerinden bahsedildikten sonra Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 sınıflaması göz önünde bulundurularak multipl myelom, primer kemik lenfoması ve histiyositik hastalıklardan Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) ile Erdheim-Chester hastalığı (ECH) ve Rosai-Dorfman hastalığından bahsedilecektir.

Normal Kemik İliği

Vücudun en büyük organlarından biri olan kemik iliği, trabeküllerden oluşan rijid bir yapı ve stroma (adiposit, fibroblast, retikülüm hücreleri ve epitelyal hücrelerden oluşan) zemininde kök hücreler, eritrositler, myeloid hücreler ve megakaryositleri içerir [1-3]. Temel olarak kırmızı (hematopoetik, aktif) ve sarı (yağlı, inaktif) olarak ikiye ayırdığımız kemik iliğinin ana bileşeni yağdır. Genç erişkin bir insanda kırmızı kemik iliğinde %40 su, %40 yağ ve %20 oranında protein bulunurken, sarı kemik iliğinde %15 su, %80 yağ ve %5 oranında protein bulunur. Doğumdan

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

✉ Zeynep Maraş Özdemir • zynpmaras@yahoo.com

itibaren başlayan yaş alma süreci, kırmızı ve sarı kemik iliği kompozisyonu ve dengesinde değişkenliğe neden olur [1-3]. Yağ ve suyun, kırmızı ve sarı kemik iliği bileşimine olan katkısını bilmek MRG'de normal ve anormal kemik iliği görünüşleri arasındaki farkları anlamak için esastır [1].

Kemik İliği Konversiyonu

Doğumda aksiyel ve apendiküler iskelette yer alan kemiklerin hemen tamamı kırmızı kemik iliğine sahiptir. Kemik iliğinin konversiyonu olarak adlandırılan kırmızı kemik iliğinden sarı kemik iliğine dönüşüm yendioğan dönemde başlar. **Bu dönüşüm bilateral ve simetrik bir şekilde, apendiküler iskelettten aksiyel iskelete, her bir kemik için ise distalden proksimale, difüzyonlu distalden metafiz (öncelikle distal metafiz) ve santralden endosteal alana doğru öngörülebilen ve ilerleyici bir şekilde gerçekleşir [2, 4, 5].** İlk iki dekad boyunca devam eden konversiyon ancak üçüncü dekadın sonunda matür haline ulaşır ve bu dönemde aksiyel iskelette (kafatası, vertebra, sternum, klavikula, skapula, pelvis) ve humerus ve femur proksimal metafizlerinde rezidü kırmızı kemik iliği alanları görülebilir. Bu dönemden sonra, rezidü kırmızı kemik iliğinin sarıya dönüşümü, kişinin cinsiyetine ve altta yatan tıbbi durumuna göre değişen bir hızda kademeli olarak gerçekleşir [6].

Kemik İliği Rekonversiyonu

Normal bir erişkinde hematopoezin artması yönünde fonksiyonel bir talep olursa (ağır sigara içiciliği, uzun mesafe koşu, obezite veya hemoglobinopati ve kronik enfeksiyon gibi kronik hastalıklara bağlı anemi gibi durumlarda) konversiyondaki sıranın tersi yönünde sarı kemik iliğinden kırmızı kemik iliğine dönüşüm olur (rekonversiyon). Yani bu geri dönüşüm aksiyel iskelettten apendikülere, uzun kemikte ise proksimal metafizden, distal metafiz ve sonra diafiz doğru ilerler. Hayat boyu kırmızı kemik iliği içermeleri nedeni ile sternum, vertebra ve skapula gibi yassı kemiklerde rekonversiyon daha hızlı gerçekleşir [6].

Kemik İliğinin Değerlendirilmesinde MR Görüntülemesi

MR görüntülemesinde kemik iliği sinyalini belirleyen başlıca faktörler kemik iliği içerisindeki yağ ve suyun miktarı, kemik trabeküllerinin varlığı, kontrast kullanımı ve tercih edilen MRG sekansları olarak özetlenebilir [7]. Kemik trabeküllerinin MR sinyaline katkısı azdır. Ancak trabeküllerin sayısız ara yüzeyindeki lokal manyetik alan inhomojenitelerine bağlı olarak sinyal kaybı olur. Bu düşüş gradient eko (GE) sekanslarında, T2 * etkilerine bağlı olarak, daha belirgindir [3, 7]. Kemik iliğindeki lezyonlar trabeküllerini tahrip ettiğinde, etkilenen kemik iliği bölgesinden gelen sinyaller bu tür duyarlılık etkileriyle azalmaz ve dolayısıyla lezyon varlığında GE sekanslarda beklenen sinyal kaybı görülmez [7, 8]. İçerdiği oranlar farklı olsa da hem sarı, hem de kırmızı kemik iliği büyük oranda yağ içerir. Bu durumda yaklaşık %80 oranında yağ içeren sarı kemik iliğinin tüm sekanslarda cilt altı yağlı doku ile benzer intensitede görülmesi şaşırtıcı değildir. Sarı kemik iliğine göre daha az miktarda yağ, daha çok miktarda ise su içeren kırmızı kemik iliği ise T1 ağırlıklı görüntülerde cilt altı yağlı dokudan düşük ancak kastan yüksek sinyal intensitesinde iken yağ baskılı T2 ağırlıklı veya short-tau inversion recovery (STIR) gibi sıvıya hassas sekanslarda kas ile aynı veya hafif yüksek sinyal intensitesinde görülür [1, 3]. Fokal kırmızı kemik iliği adacıkları veya difüzyonlu rekonversiyon, kemik iliğinde infiltrasyon veya replasmana neden olan patolojik durumları taklit edebilir. Metastaz gibi patolojilerden ayırt etmemiz gereken fokal kırmızı kemik iliği adacıkları yamasal tarzda belirsiz sınırlı alanlar şeklinde olup belirgin kontrast parlaklaşması göstermezler. Diffüz sinyal değişiklikleri ise rekonversiyon ileri derecede olmadıkça epifiz/apofizlere etkilemez [1-3, 7]. Kemik iliğinin konversiyon/rekonversiyon paterni ve sinyal özellikleri iyi bilinse de bazı durumlarda kırmızı kemik iliği ile gerçek patolojiyi ayırt etmek için kimyasal şift (kayma), difüzyon veya kontrast sonrası görüntüleme gibi alternatif MRG sekanslarına ihtiyaç duyulur. Su ve yağda bulu-



Resim 1. A-D. 18 yaşında kadın hastada atipik B hücreli lenfoid proliferasyon. Sagittal düzlemde T1 ağırlıklı (A) ve koronal düzlemde yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde tibianın proksimal diafizinde, düzgün ve lobüle konturlu korteks tabanlı kemik lezyonu vardır (oklar). Koronal düzlemde elde edilen Dixon sekansında, karşı faz görüntüde (D), aynı faza (C) göre (benign durumları dışlayacak şekilde) yaklaşık %5 oranında sinyal kaybı saptanmıştır

nan protonların salınım frekansları arasındaki farklılıktan yararlanan kimyasal shift yönteminde “aynı faz” (in-phase) ve “karşı faz”ı (opposed-phase) içeren bir inceleme yapılır. Yaklaşık %40 oranında yağ içeren kırmızı kemik iliği “karşı faz” görüntüde, “aynı faza” göre sinyal düşüşü gösterir. Kırmızı kemik iliği rekonversiyonu, fokal nodüler hiperplazi ve kemik iliği ödemi (travma veya enflamasyona bağlı) gibi malign olmayan durumlarda genellikle 1.5

Tesla cihazlarda %20, 3 Tesla cihazlarda ise %25’in üzerinde sinyal düşüşü görülürken normal kemik iliği ve yağın yerini dolduran malign durumlarda bu sinyal kaybı çok daha azdır (Resim 1) [7, 9]. Kemik iliği görüntülemesinde özellikle yüksek b değerlerine sahip difüzyon sekansında Hodgkin lenfoma ve diffüz büyük hücreli B hücreli lenfoma gibi yüksek hücresellliğe sahip birçok hematolojik malignitede difüzyon kısıtlaması görülebilir [7]. Kontrast



Resim 2. A-F. Multipl myelom tanısı ile takipte 65 yaşında kadın hastada sol femurda patolojik kırık. Direk grafi (A), koronal (B) ve sagittal (C) reformat BT ve koronal düzlemde yağ baskılı T2 (D) ve T1 (E) ağırlıklı görüntülerde, femur ve tibia shaftında çok sayıda nodüler lezyonun yanı sıra, patolojik kırığın eşlik ettiği intramedüller kitle lezyonu görülmektedir (oklar). Koronal (B) ve sagittal (C) reformat BT ile aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde (F) posterolateral kortekste belirgin olan endosteal centiklenme ve yumuşak doku uzanımı vardır (açık oklar).

sonrası görüntülerde ise malign kemik iliği lezyonları hızlı ve belirgin şekilde kontrast parlaklaşması gösterirken, normal kemik iliği kontrastlanması farkedilmeyecek şekilde artar [7, 10]. Tüm bu alternatif tekniklere rağmen hematopoetik tümörlerin özellikle erken dönemdeki sinyal anormalliklerini benign durumlardan ayırt etmek kolay değildir. Bu gibi durumlarda klinik gözlem, radyolojik takip veya kemik iliği biyopsisi de bahsedilen alternatif görüntüleme yöntemlerinden sonra kullanılabilir.

Hematopoetik Tümörler

Multipl myelom

Kemik iliğinde matür plazma hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize bu patoloji ileri yaşta kemikğin en sık primer tümörüdür. Tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'nu

oluşturur ve genellikle 40-80 yaş arası erkeklerde ortaya çıkar [11]. Matür plazma hücrelerinin ürettiği monoklonal antikorlara bağlı olarak idrar ve kanın protein elektroforezinde anormal monoklonal protein (M protein) saptanır. İdrardaki M protein miktarı ve kemik iliği biyopsisindeki plazma hücrelerinin oranına göre, asemptomatik benign bir evre olan “önemi belirsiz monoklonal gamopati”den, tedavi gerektirmeyen “sessiz-sinsi myelom” ve tedavi gerektiren “multipl myelom”a kadar değişen geniş bir klinik yelpaze görülebilir [11].

Soliter plazmositom monoklonal plazma hücre proliferasyonuna bağlı olarak kemik veya yumuşak dokuda tek bir tümör şeklinde görülür. Vakaların çoğunluğu başta torakal vertebralardan olmak üzere aksiyel iskelettendir. Bu tanının doğrulanması için diğer lokasyonlarda tümör varlığını ekarte edecek şekilde tüm vücut görüntülemesi yapılmalıdır [12].

Multipl myelom herhangi bir kemikte görülebile de sıklıkla vertebra, pelvis, kalvaryum ve kostalar ile humerus ve femur gibi uzun kemiklerin proksimalini tercih eder [12]. Direk grafide fokal litik lezyonlar ve homojen olmayan diffüz osteopeni görülebilir. Kalvaryumda ise çevresinde sklerotik halka bulunmayan, zımba deliği şeklinde, benzer boyutta ve çok sayıda litik lezyonlar karakteristiktir. Uzun kemiklerde tipik olarak santralde yerleşimli olup büyüdükçe endosteal çentiklenmeye ve yumuşak doku bileşenine neden olur. Patolojik kırık görülebilir (Resim 2) [12]. Ancak kemiğin en az %30'unu ve hatta muhtemelen %50-75'ni etkileyecek kadar destrüksiyona neden olan lezyonların direk grafide saptanabileceği akılda tutulmalıdır [13]. BT, litik lezyonları saptamada radyografiden daha duyarlı olup literatürde düşük doz tüm vücut BT'nin multipl myelom tanısında ve evrelemede kemik surveye göre daha üstün olduğundan bahsedilmektedir [14]. Yakın zamanlı başka çalışmalar ise dual enerji BT'nin, MRG ile karşılaştırılabilir kesinlikte mükemmel tanısal performansla sahip olduğunu ve tedavinin kemik iliği üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesinde tamamlayıcı bilgiler ortaya koyduğunu göstermiştir [15, 16].

Kemik iliği infiltrasyonunu ve paternini göstermede en duyarlı yöntem olan MRG'de normal kemik iliği, mikronodüler (tuz-biber görünümü), fokal ve diffüz olmak üzere dört ayrı patern tanımlanmıştır. Fokal lezyonlar mikronodüler veya diffüz patern zemininde de görülebilir [13]. Bu lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, sıvıya hassas sekanslarda hiperintens sinyal şiddetinde ve diffüz kontrast parlaklaşması gösteren non-spesifik sinyal özelliklerine sahip olup ayırıcı tanıda lösemi, lenfoma ve metastaz gibi diğer infiltratif patolojiler de yer alır [13]. Literatürde tüm vücut MRG'nin kemik survey, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve multidedektör BT'ye göre daha duyarlı olduğunu belirten çalışmalar vardır [17]. Tanı ve evreleme sırasında çok değerli olan MRG, tedavi sonrası değerlendirmede ise tek başına yeterli olmayabilir. Tedavi sonrasında iyileşme sürecindeki lezyonlar çok farklı görünümde olabilir. Örneğin sıvıya hassas se-

kanslarda uniform veya halka şeklinde çevresel olmak üzere hiperintensite görülebilir. Kontrast sonrası görüntülerde diffüz kontrastlanma devam edebilir veya çevresel kontrast parlaklaşması halini alabilir ki lezyonlardaki çevresel kontrastlanma da tedaviye cevabın mutlak göstergesi değildir. **T1 ağırlıklı görüntülerde tamamen yağ sinyaline dönmüş olan lezyonların aktif hastalık içermediği kabul edilebilir [13]. Ancak hastanın klinik ve laboratuvar bulguları normalken MR sinyalinin tamamen normale dönmesi 58 ay'ı bulabilir. Bunun tersine MRG bulguları normalken, klinik ve laboratuvar işaretler rezidüel hastalığı gösterebilir [13, 18].**

Fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan Flor-18 işaretli florodeoksiglukoz (F-18 FDG) ile pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) aktif ve inaktif hastalığı ayırt edebilme yeteneği ve bulguların MRG'ye kıyasla çok daha hızlı şekilde normale dönmesi sebebiyle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve hasta izleminde öncelikli olarak tercih edilen görüntüleme yöntemidir [17, 19].

Primer kemik lenfoması

Lenfoma, lenfoid dokuya özgü hücrelerin (lenfosit, histiyosit ve öncüleri) çoğalmasıyla karakterize olur. Vücutta lenforetiküler dokunun olduğu herhangi bir yerde ortaya çıkabilecek lenfoma genellikle hematojen yolla kemik iliğine yayılır [20]. Primer kemik lenfoması çok daha nadir olup primer kemik tümörlerinin %5'inden azını, ektranodal lenfomaların ise %4-5'ini oluşturur [21]. Primer kemik lenfoması tanısı için bir veya daha fazla kemikte histopatolojik olarak kanıtlanmış malign lenfoid hücreler varken en az 6 ay boyunca bölgesel lenf nodu haricinde başka bir yerde nodal veya ektranodal tutulum olmaması gerekir [21]. Vakaların çoğu non-Hodgkin lenfoma (NHL) olup diffüz büyük hücreli lenfoma en sık görülen tiptir. Hemen her yaş grubunda görülecek bu lezyonlar Ewing sarkomu ve osteosarkom gibi lezyonların tersine 6-7. dekada pik yapar ve erkeklerde daha sıktır. Genellikle aksiyel iskeleti tutan sekonder formunun aksine primer kemik lenfoması sıklıkla apendiküler

iskelette, özellikle femur, tibia, humerus gibi uzun kemiklerin metadiafizinde görülür [20, 21]. Çocuklarda ise nadiren epifizyel tutulumu neden olarak enfeksiyon, histiyositoz ve kondroblastom gibi diğer epifizler lezyonlarının ayırıcı tanısı arasında yer alabilir [22].

Direk grafi bulguları değişken olup litik (%70), mikst litik-sklerotik (%28) ve sklerotik (%2) olmak üzere farklı paternlerde karşımıza çıkabilir [23]. Vakaların çoğunu oluşturan litik-destrüktif grup, iyi ya da kötü sınırlı fokal litik lezyon veya geniş geçiş zonuna sahip güve yeniği/permeatif paternde lezyonlar şeklinde olabilir (Resim 3A). Bu lezyonların ayırıcı tanısında osteomyelit, eozinofilik granülom, metastaz ve Ewing sarkomu yer alır [20, 21, 23]. Kortikal bütünlük kaybı ve patolojik kırık görülebilir [20, 21]. Periost reaksiyonu önde gelen bulgulardan biri değildir. Ancak olursa agresif ve lameller tiptedir [20, 21]. Nadir olmayarak etkilenen kemikte litik bir alan içerisinde sekestrum adı verilen kemik parçalar görülebilir (Resim 3B). Bu bulgu lenfoma tanısı için oldukça anlamlı olsa da spesifik olmayıp osteomyelit, radyasyon nekrozu, kemik tüberkülozu ve başka tümörlerde de (LHH, metastatik karsinom vb.) görülebilir [24].

Mikst litik-sklerotik tip daha çok sekonder kemik lenfomasında veya tedavi sonrasında görülür. Homojen, dens vertebra korpusu ile karakterize fildişi (ivory) vertebranın ayırıcı tanısında da metastaz ve Paget hastalığı dışında lenfoma düşünülmelidir [20]. Ancak bu paternlerin yanısıra radyografik bulgular tamamen normal ve silik olabilir. Ayrıca lenfoma kemik medullasından, kortekste bulunan küçük vasküler kanallar aracılığı ile yumuşak dokuya uzanarak radyografik olarak normalden dikkat çekici yumuşak doku kitlesi ile karşımıza çıkabilirler [21]. BT, trabeküler destrüksiyon, periost reaksiyonu, sekestrum ve eşlik eden yumuşak doku bileşenlerini direk grafiden daha iyi gösterse de tanı için vazgeçilmez radyolojik inceleme yöntemi MRG'dir. Literatürde kemik iliğinde sinyal anormallikleri ile birlikte belli belirsiz kortikal tutulum varken aşikar bir yumuşak doku kitlesinin eşlik etmesinin lenfoma için tipik olduğundan bahsedilmektedir [22]. Öte yandan bazı yazar-

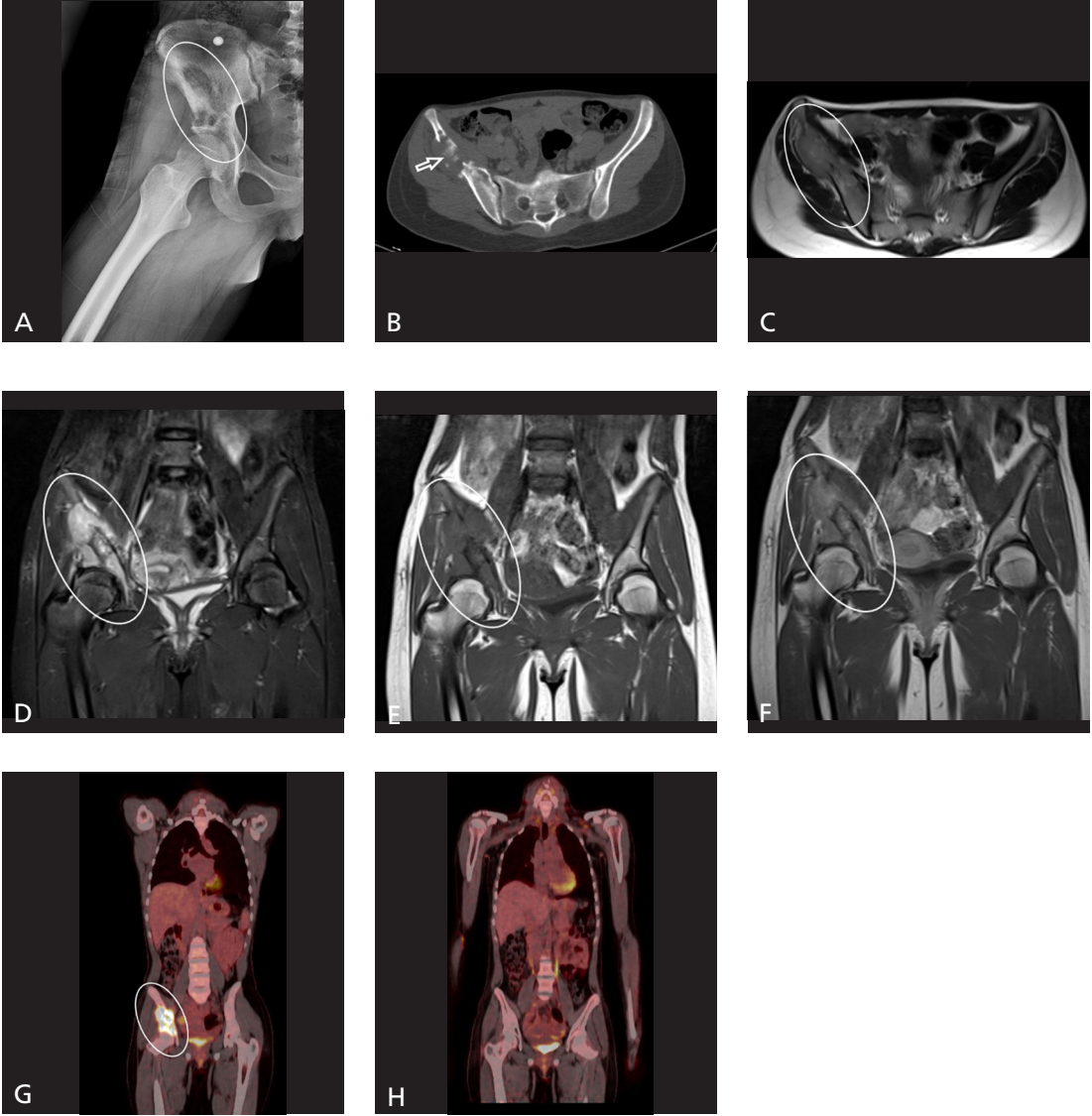
lar diğer malign tümörlerin tersine, fibröz doku içeriğinin yüksek olması nedeni ile T2 ağırlıklı görüntülerdeki hipointens görünümün primer kemik lenfoması için karakteristik olabileceğini [23, 25] veya difüzyon ağırlıklı görüntülemeye patolojik olarak yüksek hücresellik ile ilişkili düşük ADC değerlerinden bahsetmektedir [26]. Ancak yapılan başka çalışmalar sonucunda genellikle T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, sıvıya hassas sekanslarda hiperintens ve kontrast parlaklaşması gösteren bu lezyonlar için MRG bulgularının da spesifik olmadığından belirtilmektedir (Resim 3C-F) [21-23, 27]. **Sonuç olarak direk grafide uzun kemik metadiafizinde güve yeniği/permeatif paternde soliter litik bir kemik lezyonu ve eşlik eden agresif periost reaksiyonu veya MRG'de kemik iliği sinyal anormalliklerine eşlik eden yumuşak doku bileşenine rağmen belli-belirsiz veya hafif dereceli kortikal destrüksiyon varlığı primer kemik lenfoması açısından tipik olarak düşünülse de bu bulgular spesifik olmayıp diğer küçük yuvarlak hücreli tümörlerde de (Ewing sarkomu ve multipl myelom dahil) görülebilir.** Doğru tanı için biyopsiye ihtiyaç kaçınılmazdır [21, 27]. Hastalığın yaygınlığının ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan tüm vücut görüntüleme yöntemi PET-BT'dir (Resim 3G-H) [1].

Histiyositik hastalıklar

Bağıışıklık sistemi hücreleri, kemik iliğindeki multipotent hematopoetik kök hücrelerinden türetilir ve bu hücreler lenfoid ve myeloid kök hücrelere farklılaşırlar. Lenfoid seriden T lenfosit, B lenfosit ve doğal öldürücü hücreler, myeloid seriden ise eritrosit, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, megakaryosit, nötrofil ve monositler oluşur. Monositler ise makrofaj ve dendritik hücrelere farklılaşırlar. Histiyositik hastalıklar bu makrofaj ve dendritik hücrelerden kaynaklanan bir grup hastalıktır [28].

Langerhans hücreli histiyositoz

Deri ve mukozada bulunan Langerhans hücrelere benzerliğinden bu adı almış olsa da aslında dendritik hücrelerden kaynaklanır ve bu



Resim 3. A-H. 15 yaşında kız çocuğunda sağ hemipelviste primer kemik lenfoması. Pelvis grafisinde (A) sağ ilium ve asetabulumda geniş geçiş zonuna sahip litik-destrüktif paternde kemik lezyonu vardır (elips). Aksiyel BT görüntüsünde (B) bu litik lezyon içerisinde serbest kemik parçaları (sekestrum) görülmektedir (açık ok). Aksiyel düzlemde T2 ağırlıklı (C) ve koronal düzlemde STIR (D) ile kontrast öncesi (E) ve sonrası (F) T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast parlaklaşması gösteren kemik lezyonu ve eşlik eden yumuşak doku uzanımı görülmektedir (elipsler). Tanı sırasındaki PET-BT (G) ve tedavi sonrası kontrol PET-BT (H) görüntülerinde lezyonun hipermetabolikten normometabolik hale geldiği görülmektedir.

hücrelerden kaynaklanan hastalıklar arasında en sık görülen tiptir. Çeşitli organ ve dokular da bu hücrelerin proliferasyonu ve birikimi ile karakterize LHH her yaş grubunda görülebilir olsa da vakaların çoğunluğunu 15 yaş altı çocuklar oluşturur. Başta iskelet sistemi olmak üzere cilt, akciğer, karaciğer, dalak, lenf nodu ve santral sinir sistemi gibi farklı organ ve

dokuların etkilenmesiyle çok çeşitli klinik ve radyolojik bulgu ortaya çıkabilir [28-30]. Bu patolojinin birkaç farklı hastalık olduğu düşünüldüğü zamanlarda eozinofilik granülom, Hand-Schüller-Christian hastalığı, histiyositoz X ve Letterer-Siwe hastalığı gibi artık göz ardı edilmeye başlanan isimler kullanılıyor olsa da günümüzde tek sistem LHH (bir organ veya

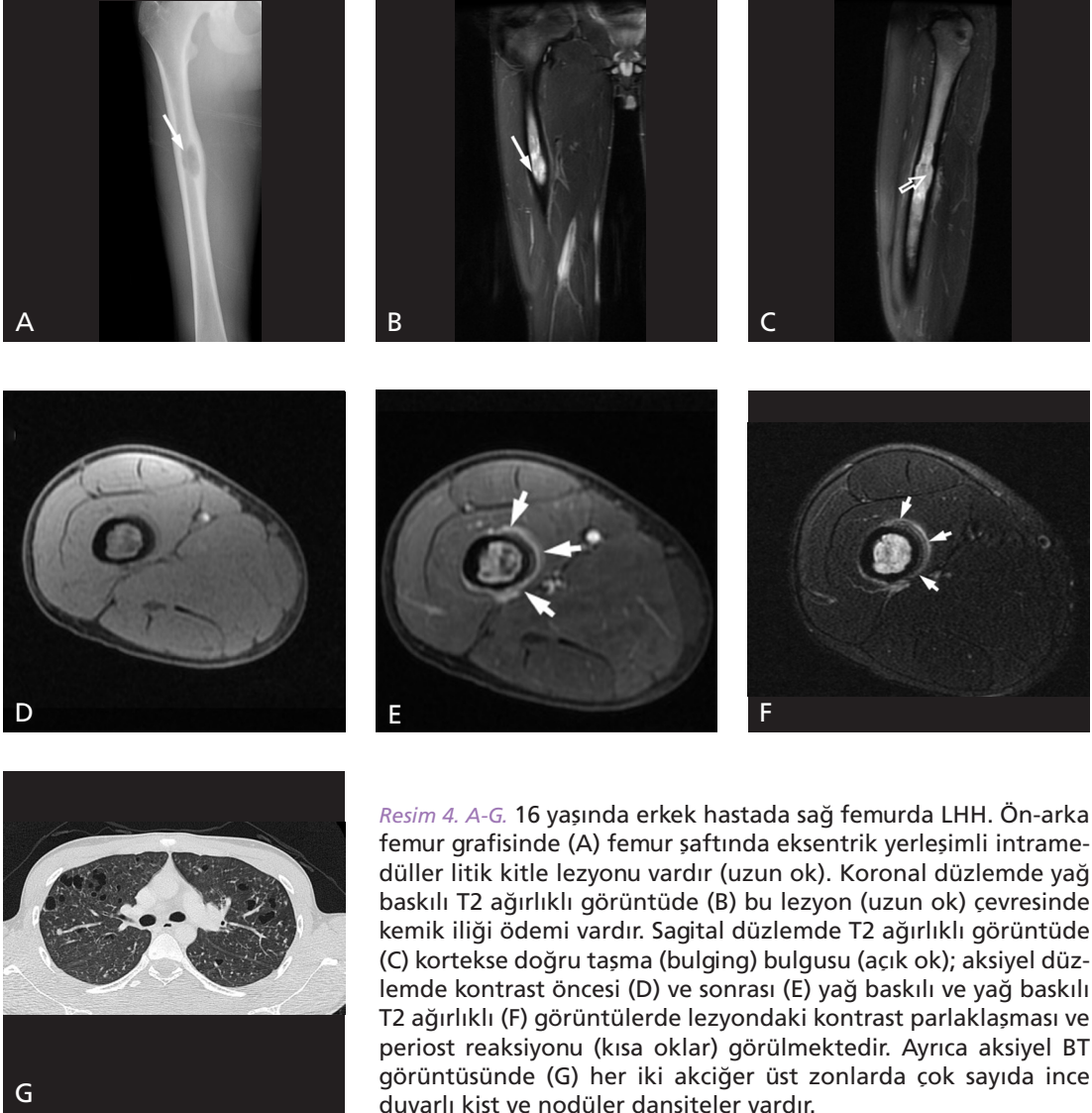
sistem) ve multisistem LHH (iki veya daha fazla organ) olmak üzere temel iki gruptan bahsedilmektedir. Tek sistem tutulumunda spontan gerileme ve iyi prognoz görülürken, multisistem tutulumunda ise spontan gerilemeden, agresif ilerleme ve hatta ölüme kadar öngörülmesi güç bir prognoz vardır [30].

İskelet sistemi tutulumu yaygın olup vakaların yaklaşık %80'inde kemik lezyonu vardır [28]. Bir veya birden fazla sayıda herhangi bir kemik etkilenebilir. Başta kafatası olmak üzere mandibula, kosta, pelvis ve vertebra gibi yassı kemik tutulumu sıktır. Uzun kemik tutulumu ise başta femur ve takiben humerus ve tibianın diafiz ve/veya metafizinde karşımıza çıkabilir [28]. Direk grafide genellikle erişkinde görülen multipl myeloma benzer şekilde genellikle aşık bir sklerotik rimi olmayan, yuvarlak veya oval şekilli, iyi veya belirsiz sınırlı, litik lezyonlar şeklinde karşımıza çıkarlar (Resim 4A). Tek veya çok sayıda olabilir. Kortekste ekspansiyon olsa da genellikle sağlamdır. Periost reaksiyonu eşlik etmeyebilir, olursa ince tabakalı görünümündedir [31]. Kafatasında zımba deliği (punched-out) şeklinde lezyonlar görülebileceği gibi bu lezyonlar büyüyüp birleşerek coğrafik paternde görülebilir. Kalvaryal lezyonlar tek ise dermoid ve epidermoid kist, çok sayıda ise lenfoma, lösemi, multipl myelom ve metastaz ayırıcı tanıda yer alır [28]. Ciddi mandibular lezyonlar alveolar destrüksiyon ile yüzen diş (floating teeth) görünümüne neden olabilir. **Özellikle çocuklarda, torasik bölgede vertebra korpusundaki kollapsa bağlı ortaya çıkan vertebra plana görünümü de LHH için tipik bulgulardan biri olsa da ayırıcı tanıda lösemi, metastatik nöroblastom veya Ewing sarkomu gibi başka lezyonlar da yer alır [28].** Bu lezyonlar MRG'de T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, sıvıya hassas sekanslarda hiperintens sinyal şiddetinde ve değişken kontrast parlaklaşması olan, spesifik olmayan sinyal özelliklerine sahiptir. Ancak lezyon çevresindeki kemik iliği ve yumuşak doku ödeminin yanı sıra, hipointens rim, endosteal çentiklenmenin fokal alanlarına bağlı tomurcuklanma (budging), kortekse doğru taşma (bulging), ekstraözöz kitle veya çok daha nadiren hemoraji ve sıvı-sı-

vı seviyelenmesi gibi bulgular tanıda yol gösterici olabilir (Resim 4B-F) [31]. Çeşitli atipik veya agresif görünümüler Ewing sarkomu gibi malign kemik tümörleri veya tüberküloz dahil olmak üzere enfeksiyonları taklit edebilir [31, 32]. Literatürde yayımlanmış herhangi bir klavuz olmasa da ilk tanı sırasında hastalığın yaygınlığının belirlenmesi ve evrelemede tüm vücut MRG, tedavi sonrası değerlendirmede ise PET-BT kullanımı tavsiye edilmektedir [30].

Erdheim-Chester hastalığı

İlk olarak 1930'da lipoid granulomatozis olarak tanımlanmış ECH, dendritik hücrelerden kaynaklanan ve çok nadir görülen bir non-LHH olup tipik olarak erişkin yaş grubunda ortaya çıkar [28]. Başta kemikler olmak üzere santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, retroperiton ve akciğer gibi farklı sistem ve organları tutması neticesinde LHH'da olduğu gibi çok çeşitli klinik ve radyolojik bulgularla ortaya çıkabilirler [28, 33]. Retroperitoneal tutulum özellikle perirenal alanda tüylü görünümde kabuk gibi yumuşak doku kalınlık artışı şeklindedir. Bu durumda ayırıcı tanıda lenfoma ve retroperitoneal fibrozis gibi lezyonlar da düşünülmelidir. Abdominal aorta çevresinde de ortaya çıkabilecek bu yumuşak doku vaskülit benzeri görünüme neden olur (Resim 5) [28, 33]. Santral sinir sisteminde diabetes insipidus, serebellar sendrom, özellikle sellada menenjiom benzeri ekstraksiyel kitleler, retro-orbital infiltrasyon ve kitle görülebilir. Akciğerde sentrilobüler nodül veya kistler, perikardiyal efüzyon-kalınlaşma, kardiyomyopati ve hepatosplenomegali karşılaşılabilecek diğer bulgulardır [28, 33]. Kemik tutulumu hastaların nerdeyse tamamında olmakla birlikte bu vakaların çoğunda asemptomatiktir [28, 34]. Tipik olarak alt ekstremiteler, daha az sıklıkta üst ekstremitelerin uzun kemikleri ile nadiren kafatası, sternum, vertebra, kosta, iliak gibi yassı kemiklerde görülür [28, 33, 34]. **Özellikle diz eklemi çevresindeki femur ve tibianın metadiafizinde bilateral ve simetrik osteoskleroz varlığı karakteristik bir bulgudur.** Direk grafide diffüz ve yamasal dansite artışı, kaba trabeküler patern,



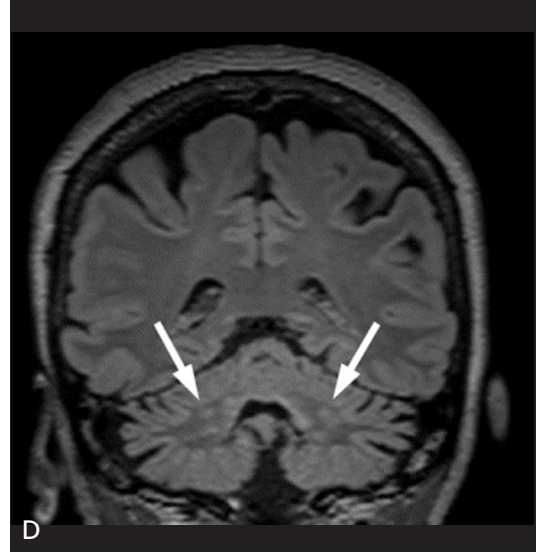
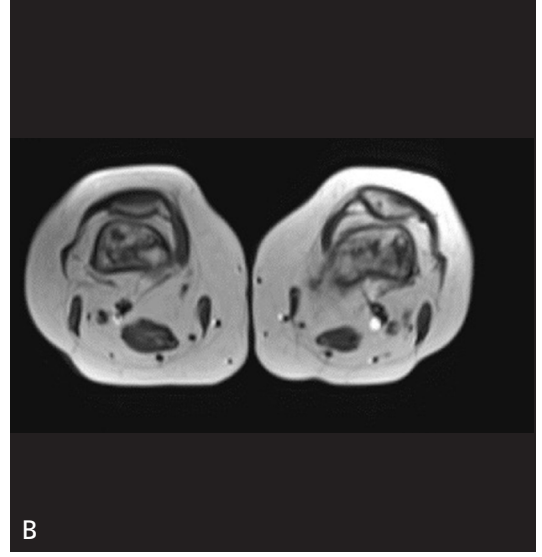
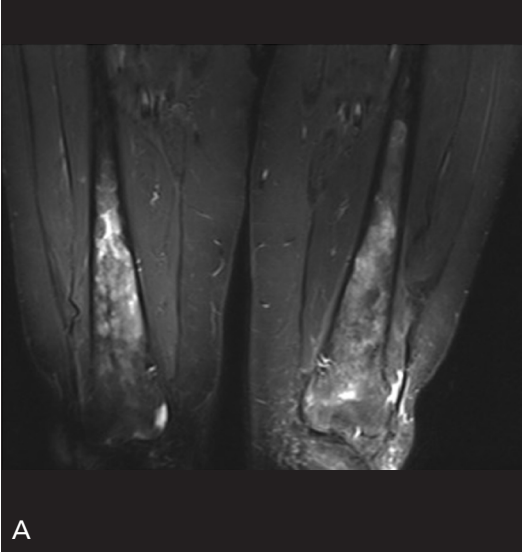
Resim 4. A-G. 16 yaşında erkek hastada sağ femurda LHH. Ön-arka femur grafisinde (A) femur shaftında eksentrik yerleşimli intramedüller litik kitle lezyonu vardır (uzun ok). Koronal düzlemde yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde (B) bu lezyon (uzun ok) çevresinde kemik iliği ödemi vardır. Sagittal düzlemde T2 ağırlıklı görüntüde (C) kortekse doğru taşma (bulging) bulgusu (açık ok); aksiyel düzlemde kontrast öncesi (D) ve sonrası (E) yağ baskılı ve yağ baskılı T2 ağırlıklı (F) görüntülerde lezyondaki kontrast parlaklaşması ve periost reaksiyonu (kısa oklar) görülmektedir. Ayrıca aksiyel BT görüntüsünde (G) her iki akciğer üst zonlarda çok sayıda ince duvarlı kist ve nodüler dansiteler vardır.

medüller skleroz ve kortikal kalınlaşma ortaya çıkar [33]. Bazı vakalarda litik-sklerotik mikst paternde lezyonlar görülebilir. Normal kemik iliğinin replasmanına bağlı olarak MRG’de, fibröz ve ödematöz bileşenlerinin miktarına göre T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise ara intensitede veya hiperintens heterojen sinyal anormallikleri ortaya çıkar (Resim 5) [34]. Literatürde bu klasik kemik bulguların yanı sıra periostit ve parsiyel epifizyel tutulum gibi atipik bulgular da tanımlanmıştır [34]. Bu hastalıkta ortaya çıkan kemik bulguları ile ilgili iyi bilgi sahibi olmak, viseral organ tutulumlarının çok çeşitli ve non-spesi-

fik olduğu gözönünde bulundurulduğunda kemik lezyonlarının tanısal değeri nedeni ile çok önemlidir [34].

Rosai-Dorfman hastalığı

Makrofaj proliferasyonu ile karakterize bu nadir hastalık masif lenfadenopatili sinüs histiyositozu olarak da adlandırılan ve ilk kez 1969’da tanımlanmış olan bir çeşit non-LHH histiyositik hastalıktır [28]. Genellikle çocuk ve genç yetişkin erkeklerde görülür. En sık baş-boyun bölgesinde non-spesifik ağrısız lenfadenopatiler şeklinde ortaya çıkar. Servi-



Resim 5. A-D. 56 yaşında kadın hastada Erdheim-Chester hastalığı. Koronal düzlemde yağ baskılı T2 (A) ve aksiyel düzlemde T2 (B) ağırlıklı görüntülerde her iki femurda heterojen kemik iliği sinyal anormallikleri vardır. Sagittal reformat BT (C) kesitinde vertebralarda nodüler sklerotik lezyonların (siyah oklar) yanı sıra abdominal aorta ve dallarında vaskülit benzeri duvar düzensizlikleri vardır. Bunların yanı sıra koronal düzlem FLAIR sekansında serebellar beyaz cevher lezyonları görülmektedir (oklar). Tanı femur distalinden yapılan biyopsi ile doğrulanmıştır (Dr. Hayri Oğul'un arşivinden).

kal bölge dışında retroperitoneal, mediastinal, aksiller ve inguinal lenfadenopatiler de görülebilir. Bu bulgulara ateş, sedimentasyon artışı ve hafif anemi gibi bulgular da eşlik eder [28]. Ekstranodal tutulum vakaların neredeyse yarısında vardır [28, 35]. Genç yaşlarda görülen ve lenfadenopatiler ile karakterize klasik formunda yaklaşık %20-40 oranında spontan gerileme varken, ekstranodal tutulum daha ileri yaşlarda

görülür ve kronikleşme eğilimi ile çeşitli vital organ tutulumları nedeniyle daha kötü prognostudur [35]. Santral sinir sisteminde epidural veya subdural kompartmanda intrakranial lezyonlar veya menenjiom benzeri ekstraaksiyel lezyonlar; hava yollarında çevresel kalınlaşma veya intraluminal polipoid lezyonlar; akciğerde nodüller veya infiltratif kitle lezyonları; kalpte intrakardiyak veya epikardiyal, perikardiyal

kitle lezyonları; abdomende bilateral renal pelvis veya subkapsüler solid kitleler; cilt altında ise tek veya çok sayıda, sarkom veya desmoid tümör gibi lezyonlarla karışabilecek, iyi sınırlı veya infiltratif paternde yumuşak doku lezyonları görülebilir [28, 35]. Erdheim-Chester hastalığının tersine kemik lezyonları vakaların ancak %5-10'unda görülür. Bu lezyonlar genellikle uzun kemik metafizi veya daha az sıklıkla epifizinde keskin veya belirsiz sınırlı litik intramedüller lezyonlar şeklinde olup tek veya multipl olabilir. Tipik olarak periost reaksiyonu ve kalsifikasyon görülmez ancak kortikal destrüksiyon olabilir [35]. Bu lezyonlar MRG'de de non-spesifik özelliklere sahip olup ayırıcı tanısında lenfoma, LHH, multipl myelom, metastaz ve osteomyelit yer almaktadır [35]. Diğer histiyositik hastalıklarda olduğu gibi tanı için histopatolojik ve immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç olup radyolojik değerlendirme başlangıçta hastalığın yaygınlığını belirleme ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde kullanılır [35].

Kaynaklar

- [1]. Navarro AM, Matcuk GR, Patel DB, Skalski M, White EA, Tomasian A, et al. Musculoskeletal imaging findings of hematologic malignancies. *Radiograph* 2017; 37: 881-900. [Crossref]
- [2]. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of the normal bone marrow. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 471-83. [Crossref]
- [3]. Hwang S, Panicek DM. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology, Part 1. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 913-20. [Crossref]
- [4]. Burdiles A, Babyn PS. Pediatric bone marrow MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009; 17: 391-409. [Crossref]
- [5]. Laor T, Jaramillo D. MR imaging insights into skeletal maturation: what is normal? *Radiology* 2009; 250: 28-38 [Crossref]
- [6]. Steiner RM, Mitchell DG, Rao VM, Schweitzer ME. Magnetic resonance imaging of diffuse bone marrow disease. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 383-409.
- [7]. Vanel D, Dromain C, Tardivon A. MRI of bone marrow disorders. *Eur Radiol* 2000; 10: 224-9. [Crossref]
- [8]. Sebag GH, Moore SG. Effect of trabecular bone on the appearance of marrow in gradient-echo imaging of the appendicular skeleton. *Radiology* 1990; 174: 855-9. [Crossref]
- [9]. Disler D, Mccauley TR, Ratner LM, Kesack C, Cooper JA. In-phase and out-of-phase MR imaging of bone marrow: prediction of neoplasia based on the detection of coexistent fat and water. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 1439-47. [Crossref]
- [10]. Montazel JL, Divine M, Lepage E, Kobeiter H, Breil S, Rahmouni A. Normal spinal bone marrow in adults: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 229: 703-9. [Crossref]
- [11]. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20: 637-64. [Crossref]
- [12]. Kim SH, Smith SE, Mulligan ME. Hematopoietic tumors and metastases involving bone. *Radiol Clin North Am* 2011; 49: 1163-83. [Crossref]
- [13]. Hanrahan CJ, Christensen CR, Crim JR. Current concepts in the evaluation of multiple myeloma with MR imaging and FDG PET/CT. *Radiograph* 2010; 30: 127-42. [Crossref]
- [14]. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP, Fitzpatrick P, Byrne B, et al. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal Radiol* 2009; 38: 225-36. [Crossref]
- [15]. Kosmala A, Weng AM, Heidemeier A. Multiple myeloma and dual energy CT: diagnostic accuracy of virtual noncalcium technique for detection of bone marrow infiltration of the spine and pelvis. *Radiology* 2018; 286:205-13. [Crossref]
- [16]. Reinert CP, Krieg EM, Bösmüller H, Horger M. Mid-term response assessment in multiple myeloma using a texture analysis approach on dual energy-CT-derived bone marrow images-A proof of principle study. *Eur J Radiol* 2020; 131: 109-214. [Crossref]
- [17]. Ferraro R, Agarwal A, Martin-Macintosh EL, Peller PJ, Subramaniam RM. MR imaging and PET/CT in diagnosis and management of multiple myeloma. *Radiograph* 2015; 35: 438-54. [Crossref]
- [18]. Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaisie E, Shaughnessy Jr JD, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1121-8. [Crossref]
- [19]. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweigman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2017; 18: e206-17. [Crossref]
- [20]. Ruzek KA, Wenger DE. The multiple faces of lymphoma of the musculoskeletal system. *Skeletal Radiol* 2004; 33: 1-8. [Crossref]
- [21]. Krishnan A, Shirkhoda A, Tehranzadeh J. Primary bone lymphoma: radiographic-MR imaging correlation. *Radiograph* 2003; 23: 1371-87. [Crossref]
- [22]. Fox MG, Marti JK, Bachmann KR, LeGallo RD, Foster WC. Epiphyseal presentation of non-Hodgkin's lymphoma of bone in two pediatric patients-one with primary lymphoma of bone. *Skeletal Radiol* 2015; 44: 587-95. [Crossref]

- [23]. Mulligan ME, McRae GA, Murphey MD. Imaging features of primary lymphoma of bone. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1691-7. [\[Crossref\]](#)
- [24]. Jennin F, Bousson V, Parlier C, Jomaah N, Khanine V, Laredo J-D. Bony sequestrum: a radiologic review. *Skeletal Radiol* 2011; 40: 963-75. [\[Crossref\]](#)
- [25]. Hermann G, Klein MJ, Abdelwahab IF, Kenan S. MRI appearance of primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 629-32. [\[Crossref\]](#)
- [26]. Garret KM, Kim HK, Stanek J, Emery KH. MR findings of primary bone lymphoma in a 15-year-old girl: emphasis on diffusion-weighted imaging. *Pediatr Radiol*. 2011; 41: 658-62. [\[Crossref\]](#)
- [27]. Heyning FH, Kroon HMJA, Hogendoorn PCW, Taminiau AHM, Woude HJ. MR imaging characteristics in primary lymphoma of bone with emphasis on non-aggressive appearance. *Skel Radiol* 2007; 36: 937-44. [\[Crossref\]](#)
- [28]. Zaveri J, La Q, Yarmish G, Neuman J. More than just Langerhans Cell Histiocytosis: a radiologic review of histiocytic disorders. *Radiograph* 2014; 34: 2008-24. [\[Crossref\]](#)
- [29]. Badalian-Very G, Vergilio JA, Fleming M, Rollins BJ. Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 1-20. [\[Crossref\]](#)
- [30]. Rajakulasingam R, Siddiqui M, Michelagnoli M, Saifuddin A. Skeletal staging in Langerhans cell histiocytosis: a multimodality imaging review. *Skel Radiol* In press 2020. [\[Crossref\]](#)
- [31]. Singh J, Rajakulasingam R, Saifuddin A. Langerhans cell histiocytosis of the shoulder girdle, pelvis and extremities: a review of radiographic and MRI features in 85 cases. *Skel Radiol* 2020; 49: 1925-37. [\[Crossref\]](#)
- [32]. Maraş Özdemir Z, Sağır Kahraman A, Görmeli CA, Sevimli R, Akpolat N. Langerhans cell histiocytosis with atypical intervertebral disc and sacroiliac joint involvement. mimicking osteoarticular tuberculosis in an adult. *Balkan Med J* 2016; 33: 573-7. [\[Crossref\]](#)
- [33]. Murray M, Marshall M, England E, Mander J, Chakera TMH. Erdheim-Chester Disease. *Clin Radiol* 2001; 56: 481-4. [\[Crossref\]](#)
- [34]. Dion E, Graef C, Miquel A, Haroche J, Wechsler B, Amoura Z, et al. Bone involvement in Erdheim-Chester Disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology* 2006; 238: 632-9. [\[Crossref\]](#)
- [35]. Mar WA, Yu, JH, Knuttinen MG. Rosai-Dorfman Disease: Manifestations Outside of the Head and Neck. *AJR* 2017; 208: 721-32. [\[Crossref\]](#)

Kemiğin Hematopoetik Tümörleri

Zeynep Maraş zdemir

Sayfa 111

Bu dönüşüm bilateral ve simetrik bir şekilde, apendiküler iskelettten aksiyel iskelete, her bir kemik için ise distalden proksimale, diafizden metafize (ncelikle distal metafize) ve santralden endosteal alana doğru öngörülebilir ve ilerleyici bir şekilde gerçekleşir.

Sayfa 114

T1 ağırlıklı görüntülerde tamamen yağ sinyaline dönmüş olan lezyonların aktif hastalık içermediği kabul edilebilir. Ancak hastanın klinik ve laboratuvar bulguları tamamen normalken MR sinyalinin tamamen normale dönmesi 58 ay'ı bulabilir. Bunun tersine MRG bulguları normalken, klinik ve laboratuvar işaretler rezidüel hastalığı gösterebilir.

Sayfa 115

Sonuç olarak direk grafide uzun kemik metadiafizinde güve yeniği/permeatif paternde soliter litik bir kemik lezyonu ve eşlik eden agresif periost reaksiyonu veya MRG'de kemik iliği sinyal anormalliklerine eşlik eden yumuşak doku bileşenine rağmen belli-belirsiz veya hafif dereceli kortikal destrüksiyon varlığı primer kemik lenfoması açısından tipik olarak düşünülse de bu bulgular spesifik olmayıp diğer küçük yuvarlak hücreli tümörlerde de (Ewing sarkomu ve multipl myelom dahil) görülebilir.

Sayfa 117

Özellikle ocuklarda, torasik bölgede vertebra korpusundaki kollapsa bağlı ortaya çıkan vertebra plana görünümü de LHH için tipik bulgulardan biri olsa da ayırıcı tanıda lösemi, metastatik nöroblastom veya Ewing sarkomu gibi başka lezyonlar da yer alır.

Sayfa 117

Özellikle diz eklemi çevresindeki femur ve tibianın metadiafizinde bilateral ve simetrik osteoskleroz varlığı karakteristik bir bulgudur.

Kemiğin Hematopoetik Tümörleri

Zeynep Maraş Özdemir

1. Aşağıdaki önermelerden hangisi/hangileri doğrudur?
 - I. Sarı ve kırmızı kemik iliğinin her ikisinde de ana bileşen yağdır
 - II. Kemik iliği konversiyonu aksiyel iskelette başlar
 - III. Kemik iliği rekonversiyonu apendiküler iskelette başlar
 - IV. Kemik iliği konversiyonu ancak 3. dekadın sonunda matür haline ulaşır
 - a. I-II
 - b. I-II-III
 - c. I-IV
 - d. I-II-IV
 - e. I-III-IV
2. Kemik iliği görüntülemesi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
 - a. Manyetik rezonans görüntülemesinde kemik iliği sinyalini belirleyen temel faktör kemik trabeküllerinin varlığıdır
 - b. Kırmızı kemik iliği T1 ağırlıklı görüntülerde cilt altı yağa göre hipointens, yağ baskılı T2 ağırlıklı sekanslarda ise kasa göre hiperintens sinyal şiddetinde görülür
 - c. Kemik iliği rekonversiyonu ilk olarak epifiz ve apofizlerde sinyal değişikliğine neden olur
 - d. Kemik iliği patolojilerinde Dixon sekansı kullanışlı değildir
 - e. Benign ve malign kemik iliği lezyonlarının ayrımı en iyi difüzyon sekanslarda yapılır
3. Aşağıdakilerden hangisi plazma hücreli patolojilerden biri değildir?
 - a. Multipl myelom
 - b. Önemi belirsiz monoklonal gamopati
 - c. POEMS sendromu
 - d. Soliter plazmositom
 - e. Erdheim-Chester hastalığı
4. Multipl myelom ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
 - a. Multipl myelom en sık apendiküler iskelette ortaya çıkar
 - b. Tedavi sonrası değerlendirmede öncelikli tercih edilen görüntüleme yöntemi düşük doz tüm vücut BT olmalıdır
 - c. Uzun kemiklerde tipik olarak santralde yerleşimli olup büyüdükçe endosteal çentiklenmeye ve yumuşak doku bileşenine neden olur.
 - d. Direk grafide litik lezyonların çevresinde lameller tarzda periost reaksiyonu görülmesi karakteristiktir
 - e. PET-BT yalnızca hastalığın evrelemesinde kullanılır
5. Aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
 - a. Langerhans hücreli histiyostoz plazma hücreli neoplazilerden biridir
 - b. Rosai-Dorfman hastalığı plazma hücreli neoplazilerden biridir
 - c. Çocuklarda vertebra plana görünümü Langerhans hücreli histiyositoz için tipik bulgulardan biridir
 - d. Erdheim-Chester hastalığı genellikle çocuk ve genç yetişkinlerde baş-boyun bölgesinde non-spesifik ağrısız lenfadenopatiler şeklinde ortaya çıkar
 - e. Rosai-Dorfman hastalığında tipik olarak alt ekstremitelerde bilateral ve simetrik osteosklerotik kemik lezyonları görülür