

PULMONER LANGERHANS HÜCRELİ HISTİYOSİTOZİS: BİR OLGU SUNUMU

HISTIOCYTOSIS WITH PULMONARY LANGERHANS CELLS: A CASE REPORT

Emel BULCUN

Aydanur EKİCİ

Mehmet EKİCİ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

Anahtar sözcükler: Langerhans hücreli histiyositozis, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

Key words: Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis, high resolution computed tomography

Geliş tarihi: 12 / 11 / 2010

Kabul tarihi: 27 / 04 / 2011

ÖZET

18 yaşında erkek hasta 1 yıldır nefes darlığı ve öksürük şikayeti ile kliniğimize geldi. 18 paket/yıl sigara (aktif içici) öyküsü vardı. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisinde (YÇBT); her iki akciğerde üst loblarda daha belirgin olan kistik görünüm, sağ üst lob, orta lob ve her iki alt lobda milimetrik nodüller izlendi. Hastanın semptomlarının hafif ve solunum fonksiyonlarının normal olması nedeni ile steroid tedavisi vermedik. Ancak hasta sigarayı bıraktı. Hastanın semptomları sigarayı bıraktıktan sonra geriledi. 6 yıl sonra çekilen toraks YÇBT'de her iki akciğerdeki yaygın kistik lezyonların ve nodüler görünümünün azaldığı izlendi. Biz de nadir bir hastalık olması nedeni ile olgumuzu burada sunduk.

GİRİŞ

Langerhans hücreli histiyositozis (LHH) çok çeşitli klinik tabloları ve sonuçları bulunan, sıklıkla çok fazla sayıda langerhans hücrelerinin granülomlar oluşturacak biçimde dokulara infiltrasyonu ile karakterize olan, nedeni bilinmeyen bir bozukluklar grubunu

SUMMARY

An 18 year old male patient referred to our clinic with the complaints of breathlessness and cough for the last year. He had a smoking history of 18 package/year(current smoker). In high resolution computed tomography (HRCT), cystic appearances which were more marked in upper lobes, milimetric nodules in upper right lobe, middle lobe and both lower lobes were observed. We didn't treat with steroid because his symptoms are mild and his pulmonary functions are normal. However, patient stopped smoking. The symptoms regressed at patient who withdraw smoking. Six year later in the HRCT, nodular appearances and widespread cystic lesions were observed to decrease in both lungs. We presented our case here because of a rare disease.

kapsamaktadır (1). LHH tek organ tutulumu ve multisistemik hastalık olmak üzere iki ana gruba ayrılır (2). Birden fazla tutulumu olmayan sadece akciğerlerde sınırlı olan LHH; pulmoner langerhans hücreli histiyositozis (PLHH), pulmoner eosinofilik granülom, pulmoner langerhans hücreli granülomatozis,

pulmoner histiosit ozis X olarak da bilinmektedir (3). PLHH; 20-40 yaşlarda daha sık görülen, çoğunlukla genç sigara içenlerde meydana gelen nadir görülen bir hastalıktır. Nadiren soliter osteolitik kemik lezyonları da görülebilir. Görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte nedeni bilinmeyen interstisyel akciğer hastalığı olup açık akciğer biopsisi yapılan hastalarda %5 oranında saptanmıştır (4). Biz de nadir bir hastalık olması nedeni ile olgumuzu burada tartışmayı uygun bulduk.

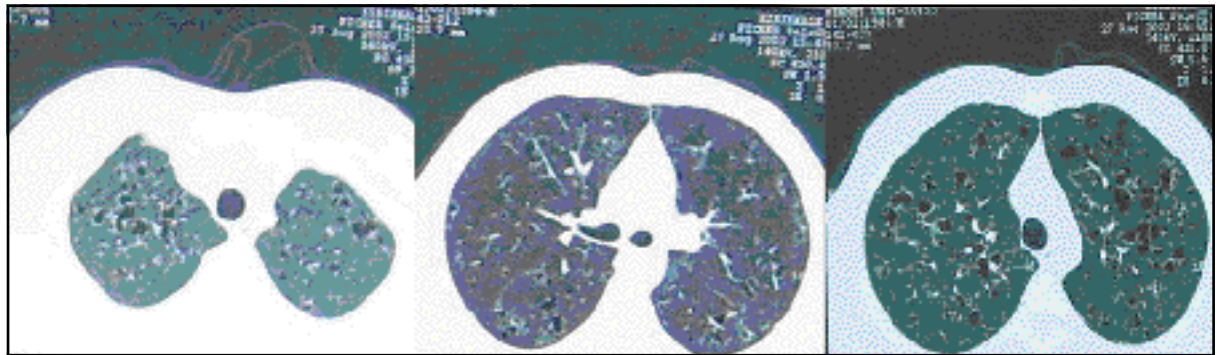
OLGU

18 yaşında erkek hasta 1 yıldır eforla nefes darlığı, 6 aydır kuru öksürük ve sırtının her iki tarafında nefes almakla artan ağrı şikayeti ile kliniğimize geldi. 18 paket/yıl sigara (aktif içici) öyküsü vardı. Fizik muayenesinde; solunum sisteminde dinlemekle solunum sesleri hafif derinden geliyordu. Solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit difüzyon (DLCO) testi normal sınırlar içinde idi. Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde her iki akciğer üst-orta zon periferinde daha belirgin retikülonodüler dansite artışı mevcuttu (Resim 1). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'sinde; her iki akciğerde üst loblarda daha belirgin olmak üzere yaygın, ince duvarlı, çok sayıda kistik görünüm izlendi. Sağ üst lob, alt lob, sağ major fissur komşuluğunda, her iki alt lobda mili-

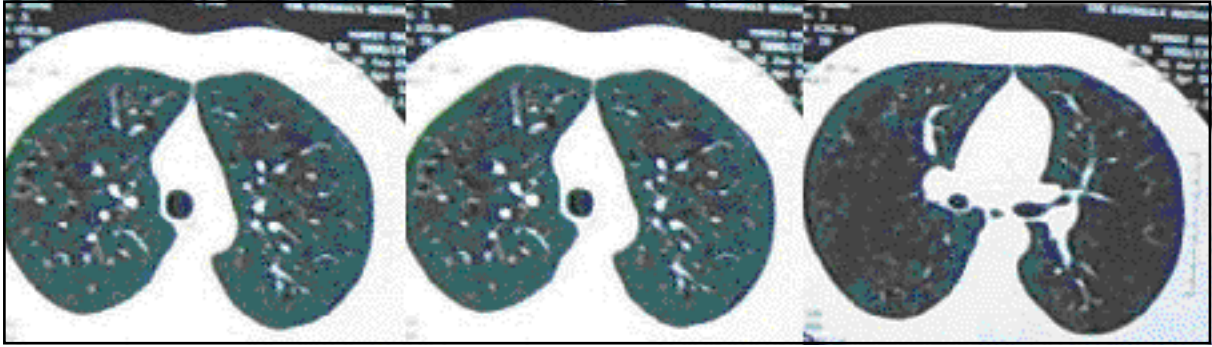


Resim 1. PA akciğer grafisinde her iki akciğer üst-orta zon periferinde dansite artışı.

metrik nodüller izlendi (Resim 2). Bronkoskopik bronkoalveolar lavaj (BAL) örneğinde langerhans hücresi saptanmadı ve BAL incelemesi normal sınırlar içerisindeydi. Sigara öyküsü olan erkek olgumuza tipik üst loblarda baskın olan nodüller ve kistik görünümle PLHH tanısı koyduk. Hastalığın tedavisinde ilk basamak sigaranın bırakılması olup nitekim olgumuz da sigarayı bıraktı. Hastalığın spontan remisyon potansiyeli olması ve hastanın solunum fonksiyonları normal ve genel durumu iyi olması nedeni ile sistemik steroid tedavisini başlamadık. Hasta 6 yıldır



Resim 2. Sağ üst lob, alt lob, sağ major fissur komşuluğunda, her iki alt lobda milimetrik nodüller.



Resim 3. Hastanın 6 yıl sonra çekilen YÇBT’de kistik lezyonların ve nodüler görünüşleri.

kliniğimizde takipte olup SFT ve DLCO testleri normal sınırlar içinde seyretmektedir. Hastanın 6 yıl sonra çekilen YÇBT’de de her iki akciğerdeki yaygın kistik lezyonların ve nodüler görünüşlerinin azaldığı izlenmiştir (Resim 3).

TARTIŞMA

Erişkinlerde LHH’nin akciğer tutulumu; genellikle tek bir sistem hastalığı olarak görülür ve distal bronşyollerini infiltre edip yıkımlarına yol açan, fokal langerhans hücreli granülomlarla karakterizedir. Nadir olduğu bilirse de hastalığın ileri formlarında gelişen fibrozis, spontan remisyonlar ve asemptomatik olgular nedeni ile olduğundan daha az tanı aldığı bildirilmiştir (5).

PLHH’in etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte hastalığın sıklıkla sigara içenlerde görülmesi sigaranın çevresel bir faktör olduğunu düşündürür. Nitekim yayınlanan bir seride 102 PLHH tanılı hastanın 97’sinin (%93) sigara öyküsüne sahip olduğu, bu olguların da 69’unun halen sigara içtiği, 28’inin sigarayı bırakmış olduğu bildirilmiştir (6). Sigaranın hangi mekanizma ile hastalığa neden olduğu net olarak bilinmemekle birlikte bu konuda çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlardan biri bombesin hipotezidir. Buna göre sigara dumanı nöroendokrin hücrelerden bombesin like peptidlerin sekresyo-

nunu stimüle eder. Bombesin like peptidler de makrofajlardan akciğer injurisinde rol alan sitokinlerin sekresyonunu ve fibroblastları stimüle eder (7). Sigara dumanında bulunan tobako glikoproteininin patogeneze rolü olduğu düşünülmüş. Bu glikoprotein normalde lenfosit farklılaşmasını ve lenfokin üretimini tetiklerken PLHH’li hastalardaki lenfositler bu proteine anormal yanıt verir. PLHH’li hastalarda interlökin-2 (IL-2) üretimi azalır (8). IL-2 normalde histiyosit proliferasyonu inhibe ederken bu hastalarda üretimi azaldığı için langerhans hücreleri bu ortamda aşırı çoğalır. Nitekim IL-2 tedavisi ile lezyonlarda gerileme bildirilmiştir (9). İleri sürülen diğer bir mekanizma da; bronşiol epitel hücrelerinin neoantijen ekprese ederek bağışık yanıtın hedefi olduğu ve bu nedenle hiperplastik veya displastik bronşiol lezyonlarının geliştiği ve sigara içilmesinin de bronşiol epitelindeki değişikliklere zemin hazırladığı şeklindedir (1). Bununla birlikte hastalığın nadiren de olsa sigara içmeyen erişkinlerde ve küçük çocuklarda ortaya çıkması hastalığın patogenezinde sigara dışında farklı etkenlerin de olduğunu düşündürür.

Hastalığın kliniği oldukça değişken olabilir. Yaygın akciğer tutulumuna karşın klinik belirtiler olmayabilir. Hastalarda görülen semptomlar sıklık sırasına göre non-produktif öksürük, egzersiz dispnesi, halsizlik, kilo kaybı, göğüs

ağrısı, ateş, hemoptizi gibi yakınmaları içerir (10).

SFT'leri normal olabildiği gibi obstrüktif, restriktif, mikst tipte solunum fonksiyon bozukluğu görülebilir (5). Hastaların çoğunluğunda obstrüktif fonksiyonel bozukluk görülür. Vital kapasite azalırken, total akciğer kapasitesi hafif değişir ve RV/TLC artar (1). DLCO kapasitesinde azalma en sık karşılaşılan fonksiyonel bozukluktur (11). Radyolojik değişiklikler çok belirgin olmasına karşın solunum fonksiyonları normal olabilir. Nitekim olgumuzun ilk görüntülenen YÇBT'de yaygın kistik ve nodüler görünümünün olmasına rağmen SFT ve DLCO testi değerleri normal sınırlar içerisinde olması bu durumu destekler niteliktedir.

Hastaların akciğer grafilerinde retikülonodüler infiltrasyon en sık rastlanan radyolojik anormalliktir. Kostofrenik sinüsler korunur. Her iki akciğeri simetrik olarak tutan, üst ve orta akciğer alanlarında yaygın olan infiltratlar içerisinde kistik lezyonlar görülebilir (12). Olgumuzunda akciğer grafisinde kostofrenik sinüsler korunmuş olup, üst-orta zon hakimiyeti olan bilateral retikülonodüler infiltrat ve kistik lezyonları mevcuttu. Toraks YÇBT görüntülemesi PLHH düşünülen bir hastada mutlaka planlanmalıdır. YÇBT'de akciğerin periferik ve merkezini etkileyen, üst ve orta loblarda hakim olma özelliğinde olan, iyi sınırlı olmayan küçük nodüller, kaviteli nodüller, ince ve kalın duvarlı kistler görülür. Nodüllerin dağılımı sentrilobülerdir (1). YÇBT izlem çalışmaları nodüllerin kaviteli nodüllere daha sonra sırasıyla kalın ve ince duvarlı kistlere dönüştüğünü göstermiştir (13).

Hastalığın tanısında klinik ve toraks YÇBT yeterli olabilir (13). Bizim olgumuzda PLHH tanısı klinik ve radyolojik olarak konuldu. YÇBT görüntülemesi lenfanjiyoleyomiyoma-

tozis, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi ile karışabilir. Yaygın kistik görünüm en çok lenfanjiyoleyomiyomatozis ile karışabilir. Ancak PLHH daha çok sigara içen genç erkeklerde görülmesiyle ve nispeten daha kalın duvarlı kistlerin nodüllerle birlikte olması, alt lobların kısmen korunmasıyla daha çok kadınlarda görülen akciğerin bütün alanlarında yaygın daha ince duvarlı kistlerle karakterize olan lenfanjiomatozisten ayrılır (1). Atipik radyolojik bulgular varsa bronkoskopi ya da cerrahi girişim gibi diğer tanı yöntemleri kullanılabilir (15, 16). Şüpheli olgularda BAL tanıya yardımcı olup, nötrofil ve eosinofillerde hafif artma görülür. Aktif hastalıkta total lenfosit sayısı da artabilir. BAL'da %5 üzerinde langerhans hücresi tanıtı destekler. Ancak sigara içenlerde, diğer interstisyel akciğer hastalıklarında ve normal kişilerde de görülebilir (15). Langerhans hücrelerinin S-100 ile boyanır. Bu hücreler CD-1 pozitif ve spesifik monoklonal antikor ile tanımlanabilir. Elektronik mikroskopik incelemede langerhans hücrelerinin sitoplazmalarında birbeck granülü veya pentalaminer cisimcikler izlenebilir (17). BAL sanılanın aksine çok düşük duyarlılığa sahiptir ve hastalığın tanısında nadiren yararlıdır (1). Nitekim bizim olgumuzda da BAL'da langerhans hücresi saptanmadı ve BAL incelemesi normal sınırlar içerisindeydi. Akciğerde izole yaygın kistik lezyonları bulunan kadınlarda, sistemik kortikosteroidler tarafından değerlendirilen basık nodüler lezyonları bulunan semptomlu hastalarda ve atipik şekilde gelen hastalarda da akciğer biyopsisi yapılabilir. Yaygın yıkıcı lezyonları bulunan hastalarda, aşırı cerrahi risk bulunması nedeniyle akciğer biyopsisi yapılması doğru olmayabilir (1).

Hastalığın tedavisinde ilk basamak sigaranın bırakılmasıdır. Progresif ve sistemik semptomu olan hastalarda steroidler kullanılabilir. Steroidler 0.5-1 mg/kg/gün 6-12 ay

kullanılabilir (1). Steroid tedavisinin sigara kesildikten sonra kullanılması uygundur. Olgumuzun ilk kliniğimize gelişinde hafif efor dispnesi vardı. Ancak solunum fonksiyonları normal ve genel durumu iyi idi. Biz sistemik steroid tedavisi başlamadık. Multiorgan tutulumu olan ya da steroide yanıt vermeyen olgularda metotreksat, siklofosamid, vinblastin gibi kemoterapi ilaçları verilebilir. Akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma, semptomlar nedeni ile ciddi fonksiyon kaybı, sigara bırakılmasına ve immünsupresif tedaviye yanıt yoksa transplantasyon düşünülmelidir (5)

Hastalığın seyri çok değişkendir (18). Hastaların yaklaşık yarısında tedavi ile veya tedavisiz klinik radyolojik düzelme görülürken,

%20 hastada nükseden pnömotoraks, solunum yetmezliği ile kronik kor pulmonale gibi erken şiddetli belirtiler bulunabilir. Hastaların %30'da çeşitli şiddette kalıcı semptomlar gösterebilir (1). Sigara ile hastalık arasındaki güçlü ilişki bu hastalarda sigaranın bırakılmasını zorunlu kılar. Sigara bırakıldıktan sonra hastalığın gerilediği bildirilmiştir (19). Bizim olgumuzun da sigarayı bıraktıktan sonra hastalığının klinik ve radyolojik olarak gerilemiş olması bu teoriyi destekler niteliktedir. Bununla birlikte sigarayı bırakmanın uzun dönemdeki sonuçlara yararlı etkisi henüz kesinleşmemiş ve sigara bırakılmasına karşın birkaç nüks olgusu da bildirilmiştir (20). Bu nedenle sigara bırakmanın uzun dönemdeki etkileri üzerine yeni araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tazi A. Adult pulmonary langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272-85.
2. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, Bucsky P, Egeler RM, Elinder G, Gadner H, Gresik M, Henter JI, Imashuku S, Janka-Schaub G, Jaffe R, Ladisch S, Nezelof C, Pritchard J. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.
3. King TE. Pulmonary Langerhans -Cell Histiocytosis. In: Fishman AP, ED. Fishmans pulmonary diseases and disorders, vol 1.4rd ed. New York: Mc Graw Hill; 2008: 1277-86.
4. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 411-26.
5. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax* 2000; 55: 405-16.
6. Vassallo R, Ryu J, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary langerhans-cell hitiocytosis in adults. *N England J Med* 2002; 346: 484-90.
7. Aguayo SM, King TE Jr, Waldron JA Jr, Sherritt KM, Kane MA, Miller YE. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. *Invest* 1990; 86: 838-44.
8. Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z, Chang CJ, Rosenstreich DL. Decreased tobacco -gliko-protein induced lymphocyte proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 145-50.
9. Hirose M, Saito S, Yoshimoto T, Kdura Y. İnterleukin -2 therapy of Langerhans cell histiocytosis. *Acta Pediatr* 1995; 84: 1204-6.
10. Gülhan M. Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyoitoz. Difüz Parenkimal Akciğer Hastalıkları. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B.(eds). Ankara 2004: 339-50.
11. Crausman RS, Jennings CA, Tudor RM, Ackerson LM, Irvin CG, King Jr TE. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426-35.
12. Lacronique J, Roth C, Battesti JP, Basset F, Chretien J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. *Thorax* 1982; 37: 104-9.
13. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histio-

- cytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology* 1997; 204: 497-502.
15. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. *N. England J Med* 2000; 342: 1669-78.
16. Chon S, Kyung SY, Lee SP, Park JW, Jeong SH, Choi SJ, Ha SY. A Case of Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis Mimicking Hematogenous Pulmonary Metastases. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 393-6.
17. Kumar N, Sayed S, Vinayak S. Diagnosis of langerhans cell histiocytosis on fine needle aspiration cytology: a case report and review of the cytology literature. *Patholog Res Int* 2011; 20: 439518.
18. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahil BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003; 123: 1673-83.
19. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir Ü, Pickering CA Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452-5.
20. Tazi A, Montcelly L, Bergeron A, Valeyre D, Battesti JP, Hance AJ. Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 2007-10.

Yazışma Adresi:

Dr. Emel BULCUN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, KIRIKKALE
e-posta: emelbulcun@hotmail.com
