

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis: Altı Olgunun İncelenmesi

Cengizhan SEZGİ¹, Abdurrahman ABAKAY¹, Ayşe DALLI¹, Şevval EREN²

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis (PLHH), nadir görülen bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Bu yazıda Ocak 2004-Aralık 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde tedavi edilen altı PLHH hastasının özellikleri irdelendi. Hastaların ikisi kadın, dördü erkekti ve ortalama yaş $28,2 \pm 7,3$ idi. Olguların üçünde sadece akciğer, ikisinde akciğer ve hipofiz, birinde ise akciğer ve cilt tutulumu vardı. PLHH tanısı, hastaların üçünde video-yardımlı torakoskopik biyopsi ile, ikisinde açık akciğer biyopsi ile ve birinde cilt biyopsisi ile kondu. Olguların beşinde sigara öyküsü olup, en belirgin şikayetler nefes darlığı ve kuru öksürüktü. Solunum fonksiyon testinde en belirgin patern obstrüksiyon ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalmaydı. Akciğer grafilerinde en sık yaygın kistik lezyonlar, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide yaygın nodüler-kistik lezyonlar gözlemlendi. Olgulardan ikisine sigara bırakıldı. Üçüne metil prednisolon başlandı ve altı ayda tam remisyona yanıtı saptanarak steroid tedavileri kesildi. Diabetes insipidus saptanan iki hastaya desmopressin başlandı, bir ay sonra tam klinik düzelme gözlemlendi. Özellikle sigara öyküsü olan genç hastalarda, yaygın kistik lezyonların gözlemlendiği radyolojik bulguların varlığında PLHH düşünülmesi, diğer organ tutulumları açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Pulmoner langerhans hücreli histiositozis, Sigara, Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

ABSTRACT

Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis: Report of Six Cases

Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis (PLCH) is a rare pulmonary interstitial disease. In this report between January 2004 and December 2009 treated by the Dicle University Faculty of Medicine PLCH patients records were retrospectively studied. We found six PLCH patients. Two of six were female and four male. Mean age was $28,2 \pm 7,3$. There were only lung involvement in three, lungs and the pituitary involvement in two, lung and skin involvement in one. Diagnosis of PLCH was established by video-assisted thoracoscopic surgery in three cases, by open lung biopsy in two and in a case by skin biopsy. There were smoking history in five cases. Dyspnea and cough were the most frequent symptoms. Most obvious lung function test patterns were obstruction and DLCO diminished. Most seen radiological abnormalities were cystic lesions on chest X-ray and nodular-cystic lesions on HRCT. Two of them were upon cessation of smoking. Prednisolone was given three patients. Complete remission was observed and steroid therapy was stopped in six months. Desmopressin was started for two patients with diabetes insipidus and complete clinical improvement was observed after one month. PLCH should be considered when smoking history with young patient and multiple cystic lesions radiographically present. It should be awaiken in the view of other organ involvement.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, Cigarette, High resolution computed tomography

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis (PLHH), etiyojisi bilinmeyen ancak sigara içimi ile yakın ilişkisi olan nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır (İAH). Akciğerler Langerhans Hücreleri olarak bilinen spesifik histiositlerce infiltre edilir (1-3). PLHH'de hastaların %85'inde sadece akciğerlerin tutulumu gözlenir (1). Multiorgan tutulumunda ise akciğerlerle birlikte kemik, cilt, hipofiz, karaciğer, lenf bezleri ve tiroid etkilenir. Hastalığın yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) görünümüleri tipik olup kesin tanı açık akciğer biyopsisi ile konmaktadır.

PLHH nadir görülen bir hastalıktır ve özellikle sigara öyküsü olan, radyolojisinde kistler gözlenen genç hastaların ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekir.

Bu nedenle PLHH tanısı ile takip ettiğimiz olgular sunuldu.

OLGU SUNUMU

PLHH tanısı almış altı hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, semptom ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Akciğer grafi ve YRBT sonuçları incelendi. Solunum fonksiyon testi (SFT) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) sonuçları değerlendirildi. PLHH tanısını koyduran tetkikler, akciğere eşlik eden organ tutulumu olup olmadığı araştırıldı. Hastaların aldıkları tedaviler, takip-deki durumları araştırıldı.

2004-2009 tarihleri arasında altı PLHH olgusu

¹ Yazışma Adresi: Dr. Cengizhan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
Tel: 0 412 2488001

*Bu çalışma 2011 yılı Toraks Derneği Kongresi'nde sunulmuştur.

e-mail: cengizhansezgi@gmail.com

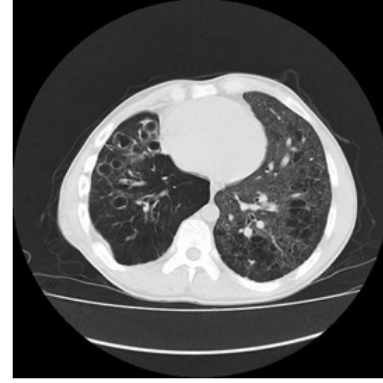
saptanmıştır. Hastaların ikisi kadın ve dördü erkekti. Yaş ortalaması $28,2 \pm 7,3$ (18-39 arası) idi. Olguların üçünde sadece akciğer, ikisinde akciğer ve hipofiz, birinde ise akciğer ve cilt tutulumu vardı.

Beş olguda sigara öyküsü varken, bir olguda (bayan) sigara öyküsü yoktu (Tablo 1). En belirgin şikayetler nefes darlığı ve kuru öksürüktü. Fizik muayenede iki olguda akciğer bazallerinde raller, birinde ronküsler ve diğerinde sol inguinal bölgede eritemli zemin üzerinde deskuamasyon olduğu saptanmıştır. SFT de en belirgin patern obstrüksiyon, DLCO da azalmaydı. (Tablo 2). Akciğer grafilerinde en sık yaygın kistik lezyonlar, YRBT de yaygın nodüler-kistik lezyonlar saptanmıştır. Dört ve altı nolu olguların YRBT'lerinde saptanan yaygın kistik lezyonlar Resim 1 ve 2'de gösterilmiştir.

PLLH tanısı, hastaların üçünde video-yardımlı torakoskopik biyopsi (VATS) ile, ikisinde açık akciğer biyopsisi ile ve birinde cilt biyopsisi ile konulduğu saptandı. Hastalardan dördüne bronkoalveolar lavaj ve dördüne transbronşial biyopsi yapıldığı, ancak sonuçların tanısız olmadığı gözlemlendi (Tablo 3).



Resim 1. Olgu 4'ün YRBT'sinde görülen yaygın kistik lezyonlar



Resim 2. Olgu 6'nın YRBT'sinde görülen yaygın kistik lezyonlar

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Yaş	Cinsiyet	Sigara (pk/yıl)	Semptom	Fizik muayene
1. Olgu	18	Kadın	0	ND, Ö, B, A	Bazalde raller
2. Olgu	33	Erkek	34	ND, Ö	Sonör ronküs
3. Olgu	26	Kadın	8	ND, Y, İ	Normal
4. Olgu	24	Erkek	18	ND, Ö, B, A, İ	Sonör ronküs
5. Olgu	39	Erkek	20	ND, Ö	Bazalde raller
6. Olgu	29	Erkek	15	Y, İ	Cilt lezyonu

ND: Nefes darlığı, Ö: Öksürük, B: Balgam, Y: Yorgunluk, İ: İştahsızlık, A: Ateş

Tablo 2. Hastaların solunum fonksiyon testi ve radyolojik bulguları

	FVC*	FEV1*	FEV1/FVC	DLCO	Akciğer grafi	YRBT
1. Olgu	%71	%69	%83	%76	Retikülo-nodüler	Nodüler-kistik
2. Olgu	%89	%71	%67	%78	Normal	Yer yer kistik
3. Olgu	%92	%74	%68	%120	Normal	Yaygın kistik
4. Olgu	%84	%69	%70	%69	Yaygın kistik	Yaygın kistik
5. Olgu	%68	%54	%63	%72	Yaygın kistik	Nodüler-kistik
6. Olgu	%96	%90	%82	%112	Yaygın kistik	Yaygın kistik

*: Beklenenin yüzdesi, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: 1. saniyedeki zorlu ekspirasyonun hacmi, DLCO: Karbon-monoksit difüzyon kapasitesi, YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

Tablo 3. Hastaların tanı metodları

	BAL	Transbronşial biyopsi	VATS	Açık akciğer biyopsisi	Cilt biyopsisi
1. Olgu	Tanısal değil	Tanısal değil	Tanısal	Yapılmadı	Yapılmadı
2. Olgu	Tanısal değil	Yapılmadı	Tanısal	Yapılmadı	Yapılmadı
3. Olgu	Tanısal değil	Tanısal değil	Tanısal	Yapılmadı	Yapılmadı
4. Olgu	Yapılmadı	Tanısal değil	Yapılmadı	Tanısal	Yapılmadı
5. Olgu	Tanısal değil	Tanısal değil	Yapılmadı	Tanısal	Yapılmadı
6. Olgu	Yapılmadı	Yapılmadı	Yapılmadı	Yapılmadı	Tanısal

BAL: Bronkoalveolar lavaj, VATS: Video-yardımlı torakoskopik biyopsi

Aktif sigara içme öyküsü olan iki olguda sigaranın bırakıldığı saptandı (Tablo 4). Üçüne 0.5 mg/kg metil prednisolon başlandı, bir ay sonra yapılan kontrollerinde kısmi düzelmeye gözlenmesi üzerine tedavilerin altı aya uzatıldığı, tam remisyon yanıtı saptanarak steroid tedavisinin kesildiği belirlendi. Diğersaptanan iki hastaya ömür boyu oral 0.1 mg/gün desmopressin tedavinin başlandığı ve bir ay sonra hastalarda tam klinik düzelmeye gözlemlendiği saptandı. İki olguya herhangi bir tedavi başlanmamıştır. Bu iki olgudan biri ilaçsız olarak takip edilmekte, biri ise takip dışı kalmıştır. Tedavi verilen dört olgunun ise üçü remisyonunda olup, biri takip dışıdır.

Tablo 4. Hastalara verilen tedaviler ve takip durumları

	<u>Verilen tedavi</u>	<u>Takipteki durumu</u>
1.Olgu	Metil prednisolon	Remisyon
2.Olgu	Sigara bırakma+ Metil prednisolon	Remisyon
3.Olgu		Takipte
4.Olgu	Sigara bırakma+ Metil prednisolon+ Desmopressin	Remisyon
5.Olgu	Desmopressin	Takip dışı
6.Olgu		Takip dışı

TARTIŞMA

Türkiye’de PLHH prevalansı ile ilgili kesin bir veri yoktur. Belçika’da yapılan 20 merkezli bir çalışmada 360 İAH hastasının %3 ünde PLHH saptanmıştır (3). Japonya’da prevalansı erkekler ve kadınlar için sırasıyla 0,27/100 000 ve 0,07/100 000 olarak bulunmuştur (4).

PLHH daha çok genç yetişkinleri etkilemekte ve 20–40 yaşlarında sık görülmektedir (5,6). Literatürdeki eski yayınlarda erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmişse de yeni serilerde cinsiyet farkı gözlenmemiştir. Bu değişim kadınlarda artan sigara içme sıklığı ile ilgili olabilir. Hastaların %95 inden fazlası sigara içme öyküsü verir (4-6). Çalışmamızdaki altı olgudan dördü erkek, ikisi kadındı. Ve altı olgudan beşi sigara öyküsü veriyordu. Sigara ile PHLL arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan farklı hipotezler vardır. Özellikle sigarada bulunan bir immun stimülatör olan tobakoglikoprotein ve akciğerlerdeki nöroendokrin hücrelerde üretilen bombesin-benzeri peptidin PLHH ye neden olduğu düşünülmektedir (7).

PLHH hastalarının %15 inde ekstrapulmoner tutulum saptanır. En sık tutulan organlar; kemik, deri, hipofiz bezi, karaciğer, lenf nodları ve tiroittir. Diğergenellikle ilk karşılaşılan endokrin bozukluk -tur ve hastaların %5 inden azında görülür (8). Altı olgumuzun ikisinde hipofiz bezi tutulumuna bağlı gelişen Diğ, birinde cilt tutulumu vardı.

Hastalığın spesifik semptom, fizik muayene ya da laboratuvar bulgusu yoktur. Hastaların %25’i asemptomatiktir ve rastlantısal olarak çekilen akciğer grafisindeki anormallikten şüphelenilir (9). En sık rastlanan semptomlar eforla oluşan nefes darlığı ve kuru vasıflı öksürüktür (10). Bu semptomlar hastaların üçte ikisinde

de bulunur. Ani göğüs ağrısı olduğunda pnömotoraks düşünülmelidir (1). Ateş, iştahsızlık, zayıflama ve yorgunluk gibi sistemik bulgular hastaların üçte birinde bulu-nabilir. Akciğer dışı tutulum olduğunda ilgili organla ilgili semptomlar eşlik edebilir. Olgularımızda da literatüre uyumlu olarak en belirgin semptom nefes darlığı idi (6 olgudan 5’inde). Öksürük ikinci belirgin semptomdu (6 olgudan 4’ünde). Ateş, iştahsızlık ve yorgunluk ikişer olguda saptandı. Çalışmamızdaki santral Diğ saptanan iki olgumuzda poliüri-polidipsi şikayetleri, cilt tutulumu olan olguda deride lezyon mevcuttu. Olguların göğüs muayenesinde ikisinde bazallerde raller, birinde yer yer sonör ronküsler vardı.

PLHH’nin radyolojik bulguları hastalığın evresi ile değişkenlik gösterir. Akciğer filmi; normal görünümünden, büllöz akciğer-amfizematöz değişiklikler, bal peteği paternine kadar değişen geniş bir spektrum gösterir. Tipik bir akciğer filminde üst ve orta loblarda tutulduğu, kostofrenik açıların korunduğu, bilateral ve simetrik retiküler, nodüler veya retikülonodüler infiltrasyonlar görülür (11-13). Hastalık ilerledikçe nodüller kaviteye, kaviteden kalın cidarlı kiste, daha sonra da yerini ince cidarlı kistlere bırakır. Olgularımızın akciğer grafilerinde ise ikisinde normal grafi, üçünde yaygın kistik lezyonlar ve birinde retikülo-nodüler infiltrasyonlar saptanmıştır. YRBT PLHH değerlendirilmesinde çok önemlidir. PLHH için tipik görünüm diffüz, bilateral: nodül, kaviter nodül ve kistlerin eş zamanlı olarak saptanması, üst ve orta zonlarda izlenen nodüler ve kistik değişikliklere peribronşiyoler nodüler opasitenin eşlik etmesidir (13, 14). PLHH tanısı YRBT ile % 84-90 oranında doğru olarak konulmaktadır (15). Lezyonlar patognomonik olsa bile PLHH’de radyolojik tanı tek başına kabul görmez. Histopatolojik tanı gerektirir (16).

SFT’de obstrüksiyon, restriksiyon ve kombine tip solunum fonksiyon kaybı olabilir. Ancak en sık obstrüksiyon gözlenir (9). Bu durum hastaların çoğunun sigara içme öyküsü olması ve predominant olarak bronşial PLHH lezyonları ile ilişkilidir. Diffüz pulmoner infiltratlar ile obstrüktif patern birlikteliği PLHH hastalığını düşündürmelidir. PLHH hastalarının çoğunda DLCO da düşme saptanır. Sipirometrik ölçümlerle orantılı olmayan difüzyon kapasitesindeki azalma hastalığın pulmoner vasküler tutulumunu yansıtır. Olgularımızda da en belirgin solunum fonksiyon bozuklukları DLCO da düşmeydi (6 olgunun 4’ünde). Obstrüktif patern üç olguda, restriktif patern bir olguda, kombine tip bir olguda ve normal bulgular bir olguda saptandı.

BAL’da Langerhans hücrelerinin kantitatif sayısının %5’den yüksek olması PLHH tanısını destekler (1, 11). Ancak sigara içenlerde, intertisyel akciğer hastalıklarında ve bronkojenik kanserlerde de bronkoalveoler lavaj (BAL)’da Langerhans hücresi izlenir (17). Bu nedenle analizin sensitivitesi %25 den az bulunmuştur (18). Olgularımızdan dördüne BAL yapıldı, ancak hiç birisi tanısal değildi.

Pulmoner LHH'de örnekleme hatası lezyonların fokal olması nedeniyle oldukça önemli bir sorundur. Bu sorun transbronşiyal biyopsi örneklerinde daha sık yaşanmaktadır. Bu tür hastalara VATS veya açık akciğer biyopsisi önerilmektedir. Bu iki tetkik genellikle tanısaldır. Özellikle ilerlemiş olgularda açık akciğer biyopsisiyle bile karakteristik lezyonlara ulaşılabilir. Bu nedenle biyopsi bulguları normal veya tanısız olmayan interstisyel akciğer hastalığı bulunan olgularda PLHH mutlaka düşünülmeli ve klinik ve radyolojik veriler birlikte değerlendirilmelidir.

PLHH'de kesin tanı dokularda immünohistokimyasal olarak S-100 ve CD1a antijen için pozitif boyanan Langerhans hücrelerinin gösterilmesiyle konulur. Ayrıca elektron mikroskobu ile "Birbeck granülleri"nin gösterilmesi en spesifik tanı yöntemidir (12). Olgularımızda tranbronşiyal biyopsi yapılan dört olgudan hiç birisi tanısız değildi. Üç olgu VATS, iki olgu açık akciğer biyopsisi ve bir olgu cilt biyopsisi ile tanı aldı.

En önemli tedavi aktif sigara içimi olan hastalara sigarayı bıraktırma. Hastalardan aktif sigara içme öyküsü olan iki olguda da sigara bırakıldı. Tedavide steroid ve sitotoksik ajanlar kullanılmaktadır (19).

KAYNAKLAR

- Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969-78.
- Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, et al. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis Orphanet *J Rare Dis* 2012; 7: 16.
- Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 163-72.
- Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, et al. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001; 40: 998-1003.
- Rao RN, Goodman LR, Tomashefski JF Jr. Smoking-related interstitial lung disease. *Ann Diagn Pathol* 2008; 12: 445-57.
- Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426-35.
- Aguayo SM, Kane MA, King TE Jr et al. Increased levels of bombesin-like peptides in the lower respiratory tract of asymptomatic cigarette smokers. *J Clin Invest* 1989; 84: 1105-13.
- Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484-90.
- Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of lung. *Medicine* 1981; 60: 385-96.
- Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003; 123: 1673-81.
- Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000; 55: 405-16.
- Abi Khalil S, Gourdier AL, Aoun N, et al. Cystic and cavitory lesions of the lung: imaging characteristics and differential diagnosis. *J Radiol* 2010; 91: 465-73.
- Kim HJ, Lee KS, Johkoh T, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: high-resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *Eur Radiol* 2011; 21: 1406-15.
- Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004; 125: 1028-32.
- Demedts M, Wells AU, Anto JM, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 2-16.
- Diette GB, Scatarige JC, Haponik EF, et al. Do high-resolution CT findings of usual interstitial pneumonitis obviate lung biopsy? Views of pulmonologists. *Respiration* 2005; 72: 134-41.
- Torre O, Harari S. The diagnosis of cystic lung diseases: a role for bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy? *Respir Med* 2010; 104: 81-5.
- Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991; 169: 305-9.
- Liang GC, Granston AS. Complete remission of multicentric reticulohistiocytosis with combination therapy of steroid, cyclophosphamide, and low-dose pulse methotrexate. Case report, review of the literature, and proposal for treatment. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 171-4.
- Akçay S, Eyuboğlu F, Arıcan A ve ark. Pulse steroid tedavisinin Langerhans hücreli histiositosis olgusundaki etkinliği. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 419-25.
- Kömürçüoğlu B, Yalnız E, Büyüksirin M ve ark. Spontan regresyon izlenen pulmoner eozinofilik granuloma. *Solunum* 2004; 6: 84-8.

Gönderilme Tarihi: 10.08.2012