

## SPONTAN REGRESYON İZLENEN PULMONER EOZİNOFİLİK GRANÜLOMA (OLGU SUNUMU)

Berna KÖMÜRCÜOĞLU\*, Enver YALNIZ\*, Melih BÜYÜKŞİRİN\*, Gökhan YUNCU\*\*, Emel ÇELİK TEN\*,  
Nur YÜCEL\*\*\*

\* Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İZMİR

\*\* Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İZMİR

\*\*\* Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İZMİR

### ÖZET

*Pulmoner eozinofilik granüloma (PEG), akciğerlerde Langerhans histiositleri proliferasyonu ile karakterize nadir görülen interstisyel bir akciğer hastalığıdır. Akciğerlerde özellikle üst ve orta zonları tutan kistik imajlar içerebilen nodüler infiltrasyonla seyreder. Nadiren kemiklerde soliter kistik lezyonlar ve diabetes insipidüsle kendini gösteren santral sinir sistemi tutulumu izlenebilir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber sigara içimi ile yakın ilişkilidir ve %97'ye varan oranlarda sigara içenlerde görülmektedir. Son yıllarda PEG' da sigaraya bağlı bombesin like peptit ve tobakoglikoproteininin immun sistem üzerinde değişikliklere yol açarak etiyojide rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın klinik seyri değişkendir, özellikle sigarayı bırakan olgularda spontan regresyonlar bildirilmiştir. Kuru öksürük ve sırt ağrısı yakınmaları ile başvuran 23 yaşında erkek olguda, radyolojik olarak bilateral üst ve orta zonlarda kistik lezyonlar içeren multipl noduler lezyonlar izlendi. Açık akciğer biyopsisi ile PEG tanısı alan ve 5. ay itibaren lezyonlarında spontan regresyon izlenen olgu sunuldu.*

**Anahtar kelimeler:** Eozinofilik granüloma, pulmoner, spontan regresyon

### SUMMARY

#### Spontaneous Remission in Pulmonary Eosinophilic Granuloma: A Case Report

*Pulmonary eosinophilic granuloma (PEG) is an uncommon disease of pulmonary interstitium characterized by the proliferation of Langerhans histiocytes. It presents with nodular infiltrations which may have cystic parts most prominent in the middle and upper lung zones. Rarely solid cystic lesions in the bones may be seen and central nervous system may be affected presenting as diabetes insipidus. Although the etiology of the disease is not definitely known, it has close relation with smoking status and it is seen in about 97% in smokers. In the recent years it is thought that bombesin-like-peptid and tobacoglicoprotein attributed to cigarette play a role in etiology by affecting the immune system. Clinical course of the disease is variable, spontaneous remission has been especially reported after smoking cessation. 23-years-old male patient presented with dry cough and chest pain. In his chest X-ray there were multiple nodular lesions with cystic parts in both upper and middle lung fields. The patient who was diagnosed as PEG with an open lung biopsy and showed spontaneous remission in his lesions after the fifth month is presented here.*

**Key words:** Eosinophilic granuloma, pulmonary, spontaneous remission

**Yazışma adresi:** Dr. Berna KÖMÜRCÜOĞLU, 550 sk. No: 35/15 Bornova, İZMİR

Tel: (0232) 433 33 33-351-151 Fax: (0232) 458 72 62

e-mail:bernaeren@hotmail.com

Alındığı tarih: 23.12.2002, kabul tarihi: 12.01.2004

## GİRİŞ

Pulmoner eozinofilik granüloma (PEG) nadir görülen, akciğerlerde Langerhans histiositleri proliferasyonu ile karakterize Histiositozis X grubu bir hastalıktır. Hastalığın kesin etiyolojisi belli değildir. Histiositozis X'in diğer formları agresif seyirli ve multiorgan tutulumları ile seyretmelerine rağmen, PEG'da spontan regresyonları da içeren daha benign seyri ile akciğer tutulumu ön plandadır. Pulmoner nodüllerle karakterize akciğer tutulumu yanısıra kemiklerde kistik lezyonlar ve diabetes insipidüsle seyreden merkez sinir sistemi tutulumu izlenebilir. Kesin insidansı ve prevalansı belirlenmemiştir, olguların bir bölümünün yalnızlıkla idiyopatik pulmoner fibroz olarak tanı aldığı düşünülmektedir<sup>(1,2)</sup>.

## OLGU

23 yaşında erkek olgu, bir aydır devam eden kuru öksürük ve sırt ağrısı yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde 24 paket yılı sigara içimi dışında özellik yoktu.

Fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Rutin laboratuvar tetkikleri normal sınırdıydı. Solunum fonksiyon testleri [FEV1: 3.36 L(%83), FVC:4.07 L(%86), FEV1/FVC:%83], DLCO %95 ve arteriyel kan gazı analizi [pH:7.37, PaO<sub>2</sub>:91.7mmHg, PaCO<sub>2</sub>:37.6, SO<sub>2</sub>:%96] sonuçları normal sınırdıydı.

PA akciğer radyogramında interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu, bilateral hiler dolgunluk, üst ve orta zonlarda daha yoğun olmak üzere bilateral, kosto vertebral açıların korunduğu retikülodüler infiltrasyonlar izlendi ( Resim I). Toraks yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografisinde (YRBT) bilateral üst ve orta zonlarda daha yoğun olarak kistik imaj içeren multipl noduler lezyonlar görüldü (Resim II). Kostofrenik sinüsler tutulmamıştı. Batın USG normaldi. Toraks ve ekstremiteler kemik grafileri normaldi.

Bronkoscopisinde endobronşiyal patoloji izlenmedi, sağ orta lobdan bronkoalveolar lavaj (BAL) ve alt

lobdan transbronşiyal biyopsi yapıldı. BAL'da %96 alveoler makrofaj, %3 lenfosit, %1 PNL izlendi ve benign sitoloji olarak rapor edildi. Yapılan transbronşiyal biyopsi nondiagnostik olarak geldi. Hastaya interstisyel akciğer hastalığı ön tanısıyla eksploratif torakotomi yapıldı. Torakotomide sol alt lobda daha yoğun olmak üzere her iki lobda büyüklüğü 0.5 cm'i aşmayan sert, yuvarlak subplevral nodüller izlendi ve sol alt lobdan biyopsi alındı. Biyopsi materyalinde, S100 sitoplazmik proteini ile boyama gösteren Langerhans histiosit infiltrasyonu ile "eozinofilik granülom" tanısı aldı (Resim III a-b).

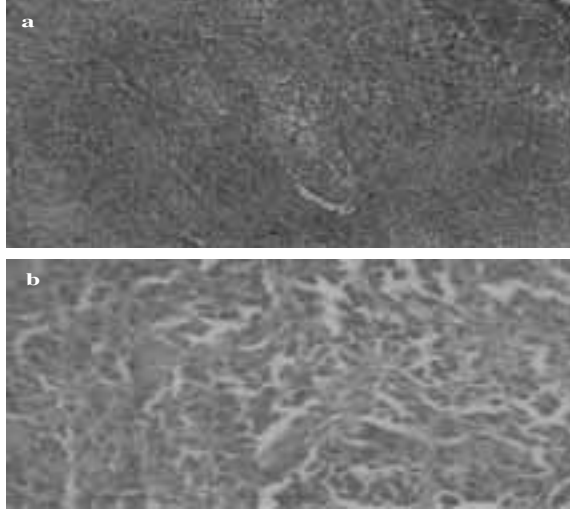
*Resim I: PA akciğer grafisinde bilateral üst ve orta zonlarda yeryer kistik imaj içeren retikülodüler nodüler infiltrasyonlar ve hiler dolgunluk izleniyor*



*Resim II: Toraks YRBT kesitinde üst ve orta zonlarda bazıları kistik nodüler infiltrasyonlar izleniyor*



**Resim III:** (A) Açık akciğer biyopsi materyalinde ışık mikroskopisinde eozinofil lökosit ve Langerhans hücrelerinden oluşan granülom yapıları izlendi. (B) S100 boyası ile (+) boyanmış Langerhans Histiositleri izlendi



Olguya tanı konmasını takiben sigarayı bırakması önerildi, minimal semptomu olması ve akciğer fonksiyon testlerinde patoloji tespit edilmemesi nedeniyle ilaçsız takibe alındı. Olgunun üçüncü aydan itibaren lezyonlarında regresyon izlendi. 5. aydaki kontrollerinde semptomları kaybolmuştu, akciğer radyogramı ve YRBT'sindeki lezyonlarında tama yakın spontan regresyon izlendi (Resim IV A-B). Olgu halen tanıdan bir yıl sonra tam regresyonda izlenmektedir.

**Resim IV:** Kontrol PA grafi (A) ve YRBT' de (B) lezyonlarda tam spontan regresyon izlendi



## TARTIŞMA

Pulmoner histiositozis X ya da pulmoner Langerhans hücreli granülomatozis adıyla da anılan pulmoner eozinofilik granüloma (PEG), etiyojisi kesin olarak bilinmeyen ve nadir görülen interstisyel akciğer hastalığıdır<sup>(1-4)</sup>.

Etiyojisi kesin olarak bilinmemekle beraber sigara içimiyle yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>(1-4)</sup>. Sigaraya bağlı bombesin-like peptit düzeyinde artmanın, adezyon moleküllerinde değişikliklere yol açarak; BAL'da IgG'de artma, T hücre anormallikleri ve dokuya spesifik immunkomplekslerde artma gibi immun sistem patolojilerine yol açtığı ve etiyojide rol oynadığı düşünülmektedir<sup>(1)</sup>. Ayrıca PEG'da sigarada bulunan bir immun stimulatör olan tobako-glikoproteine yanıtın normal bireylere göre belirgin şekilde değiştiği gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. PEG 'nın % 58- 97 sigara içen kişilerde görülmesi ve bazı olgularda sigaranın bırakılmasından sonra spontan regresyon izlenmesi bu teoriyi desteklemektedir. Ancak hastalığın nadir rastlanması nedeniyle sigara içimi ile ilişkisini ve tedavideki rolünü araştıran kontrollü çalışmalar yoktur<sup>(4)</sup>.

Langerhans histiositleri intrasitoplazmik Birbeck granülleri "X bodys" içeren, mononükleer fagosit sistemin bir antijen sunum elemanıdır<sup>(1-4)</sup>. Normalde skuamöz epitelde, lenforetiküler organlarda (lenf bezi, dalak, timus vb) bulunur. Akciğerlerde alveoler intersitisyum ve bronşial ağaçta bulunmakla beraber, normalde pulmoner epitelyal yüzeylerde ve BAL'daki mononükleer fagositer seri hücreleri içinde yoktur. PEG'da ise akciğerlerde alt solunum yollarında özellikle terminal bronşioler çevresinde fokal granülomatoz lezyonlar oluşturacak şekilde aşırı miktarda toplanmıştır<sup>(5)</sup>. Langerhans histiositlerinde immunohistokimyasal olarak gösterilen S-100 sitoplazmik proteini ve CD1a yüzey antijenleri tanı koydurucudur<sup>(1-3,6)</sup> PEG'da %60 izole akciğer tutulumu, %20 kemik tutulumu ve % 15 merkez sinir sistemi tutulumu izlenebilir. En sık 3.-4. dekatta genç erişkinlerde rastlanmaktadır. Önceki yayınlarda erkek dominansı bildirilmesine rağmen, son yayınlarda her iki cinsten eşit görüldüğü bildirilmiştir. Olguların 1/4'ü asemptomatiktir, kuru öksürük, efor dispnesi, göğüs ağrısı, kilo kaybı ve ateş yüksekliği en sık rastlanan yakınmalardır. Pnömotoraks %14-50

olguda gelişir ve buna bağlı akut dispne, plöretik göğüs ağrısı gibi semptomlar izlenebilir. Geç dönemde end stage akciğer lezyonlarının oluşumu ile pulmoner hipertansiyon, solunum yetmezliği bulguları oluşabilir<sup>(1-3, 4-7)</sup>

Radyolojik olarak erken dönemde üst ve orta zon hakimiyeti gösteren retiküler, nodüler ve retikülonodüler infiltrasyonlar izlenir. Kostovertebral açıklar sıklıkla korunur. Nodüller genelde 1-5 mm çapında, peribronşioler ve sentrilobüler dağılım gösterirler ve kaviteleşebilirler. Kaviteler, granümlar ve kalınlaşan intersitium ile çevrili dilate bronşiolere bağlı olabilir. Erken evrede nodüller ve kaviteler sıkken, geç evrede küçük nodüller ve büyük kistler izlenir<sup>(1,7-9)</sup>. Nodüller daha sonra ortaları kistleşerek ince cidarlı, düzensiz şekilli kistik lezyonlara ve son dönemde de bal peteği akciğere dönüşür. CT’de ince cidarlı düzensiz şekilli kistik lezyonlar ve hava hapsi izlenir. %20-25 olguda pnömotoraks gelişebilir<sup>(1,2,7-11)</sup>.

Solunum fonksiyon testleri erken dönemde sıklıkla normaldir, en erken DLCO azalır ve akciğer volümlerinde restriktif tipte azalma oluşur. Geç dönemde obstrüktif ve kombine tipte solunum fonksiyon bozuklukları izlenebilir. BAL’da makrofaj hakimiyeti, eozinofil ve nötrofilde ılımlı artış olabilir. DLCO’de solunum fonksiyonlarından uyumsuz azalma olması vasküler tutulumu düşündürür<sup>(1,2,7)</sup>.

Kistik kemik lezyonları % 4-20 olguda izlenir, her kemikte izlenebilmesine karşın kostalar, pelvis ve kafatasında sıktır. Kemik ağrısı ve patolojik kırığa neden olabilir. Diabetes insipitüs santral sinir sistemi tutuluşuna bağlı olarak % 15 olguda izlenir ve kötü prognoz göstergesidir<sup>(9,11-13)</sup>.

Sigara içim öyküsü, uyumlu radyolojik lezyonlar, BAL’da %5’in üzerinde histiosit izlenmesi PEG’yi düşündürmelidir, ancak kesin tanı histopatolojik olarak konur. Transbronşiyal akciğer biyopsisi ile yeterli doku alınırsa tanı konulabilir, ancak VATS ile ya da açık akciğer biyopsisi tanıda ana yöntemlerdir. Işık mikroskopisi ile kesin tanı konulamayan olgulara immunohistokimyasal yöntemlerle S-100 sitoplazmik proteini ve CD1a yüzey antijenleri tanı koydurucudur<sup>(1,2,7)</sup>. Hastalığın seyri değişkendir, birçok vakada sigaranın bırakılması ile spontan ya da tedaviyle regresyonlar izlenirken, hızla end-stage akciğer hastalığına ilerleyen

olgular bildirilmiştir<sup>(1,2,7,9,11)</sup>. Asemptomatik olgularda sigaranın bırakılması esas tedavi yöntemidir, tam regresyon izlenebilir. Semptomatik olgularda kortikosteroid ve sitostatik tedavi (siklofosamid, vinblastin, chlorambusil) denenebilir. Ancak etkinlikleri kesinlik kazanmamıştır. İleri dönemde akciğer tansplantasyonu uygulanan az sayıda olgu bildirilmiştir. Semptomatik kemik lezyonlarında lokalize radyoterapi yapılabilir<sup>(1,2,7,11)</sup>. Çok genç ve ileri yaş, multiorgan tutulumu, tekrarlayan pnömotoraks, DLCO’da azalma, merkez sinir sistemi tutulumu ve diabetes insipitüs kötü prognoz kriterleri olarak yorumlanmaktadır. Sigarayı bırakma sonrası lezyonlarda regresyon izlenebilir<sup>(11)</sup>. Ancak radyolojik olarak tam regresyon nadirdir. Literatürde sigarayı bırakma sonrası tam remisyon bildiren dört çalışmaya rastladık<sup>(13-17)</sup>. Moğulkoç ve ark<sup>(14)</sup> sigarayı bırakma sonrası üç ve altıncı aylarda komplet remisyon izlenen iki olgu bildirmiş olup ilk olguda 10.ayda nüks izlenmiştir. Tazi ve ark<sup>(16)</sup> remisyon izlenen dört PEG olgusundan ikisinin sigarayı bıraktığını, ikisinin ise içmeye devam ederken remisyon izlendiğini bildirmiştir.

Radyolojik olarak düzelme izlenmesi hastalığın tam olarak ortadan kalktığını göstermez. Olgumuzda olduğu gibi tam regresyon izlenen olgularda uzun dönem prognoza ait veri yoktur<sup>(13)</sup>. Literatürde sigarayı bırakmasından sonra lezyonları stabil kalan bir olguda 14 yıl sonra lezyonlarda progresyon bildirilmiştir<sup>(17)</sup>. Olguların yaşamlarının bir döneminde tekrar nüks izlenebilir. Relapsa kadar geçen süre ve sıklığı hakkında bir veri yoktur<sup>(16,17)</sup>.

Olgumuz nadir görülen, beş ay gibi erken dönemde tam regresyon izlenen ve solunum fonksiyonlarında bozukluk oluşturmayan “erken evrede PEG” olması nedeniyle sunmayı uygun gördük. Sigarayı bırakma dönemi sonrası izlenen spontan regresyon, sigaranın hastalığın etiolojisindeki rolüne dikkat çekmektedir. Olgumuzda kötü prognoz kriterlerinin izlenmemesi, erken evre tanı konması ve spontan regresyon iyi prognoz lehine yorumlanabilir. Ancak nükslerin izlenebileceği ve uzun süreli takibin gerekliliği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. King TE, Crausman RS. Pulmonary Histiocytosis X. In: Fishman AP, ed. Pulmonary disease and disorders. 3rd eds New York, Mc Graw Hill; 1998;1163-1170.
2. Douglas NJ, Goetzl EJ. Pulmonary eosinophilic granuloma. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of respiratory medicine. 2nd eds. Philadelphia, WB Saunders Company; 1994;1926-1929.
3. Trawis WD, Borok Z, Roum J, ve ark. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis. Am J Surg Pathol 1993;17:971-986.
4. Youkles LH, Grizzanti JN, Liao Z, ve ark. Decreased tobacco-glycoprotein induced lymphocytes in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. Am J Res Crit Care Med 1995;151:145-150.
5. Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, ve ark. Accumulation of Langerhans ' cells on epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. Am Rev Respir Dis 1988;137:406-411.
6. Cagle PT, Mattioli CA, Truong LD, ve ark. Immunohistochemical diagnosis of pulmonary eosinophilic granuloma on lung biopsy. Chest 1988;94:1133-1137.
7. Erdođan Y, Turay ÜY, Aydođdu M. Görüntüleme yöntemleri. In: Erdođan Y, Samurkaşoğlu B, eds. İnterstisyel akciğer hastalıklarına temel yaklaşım Ankara. Güneş Kitapevi. 2002:119-156.
8. Moore ADA, Godwin JD, Müller NL ve ark. Pulmonary Histiocytosis X: Comparison of radiographic and CT findings. Radiology 1989;172:249-254.
9. Lacronique J, Roth C, Battesti JP, ve ark. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. Thorax 1982;37:104-109.
10. Branuer MV, Grenier P, Moulhi MM, ve ark. Pulmonary Histiocytosis; evaluation with HRCT. Radiology 1989;172:123-132.
11. Arslan S, Baran A, Bayramgürler B, ve ark. A case of Pulmonary Histiocytosis X and diabetes insipidus. Turkish Respir J 2001;2:47-50.
12. Baran R, Şengül C, Sivaslıoğlu S ve ark. Histiositozis X. Solunum Hastalıkları 1995;6: 255-261.
13. Von Essen S, West W, Sitorius S, ve ark. Complete resolution of roentgenographic changes in patient with pulmonary Histiocytosis X. Chest 1990;98:765-767.
14. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, ve ark. Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis, radiologic resolution following smoking cessation. Chest 1999;115:1452-1455.
15. Igarashi T, Nakawaga A, Nishino M, ve ark. Improvement of pulmonary eosinophilic granuloma after smoking cessation in two patients. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1995; 33:1125-1129
16. Tazi, A, Montcelly, L, Bergeron, A, ve ark. Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:2007-2010
17. Powers MA, Askin FB, Cresson DH. Pulmonary eosinophilic granuloma. Am Rev Respir Dis 1984;129:503-507.