

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositoz ve Diabetes İnsipidus: İki olgu nedeniyle

Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis and Diabetes Insipidus: On the occasion of two cases

Cengizhan Sezgi, Abdurrahman Abakay, Çetin Tanrıkulu, Hatice Selimoğlu Şen, Abdurrahman Şenyiğit

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Diyarbakır

ÖZET

Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis (PLHH), etyolojisi bilinmeyen ve sigara içenlerde görülen, nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Hastalıkta genellikle izole akciğer tutulumu vardır ve santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. Bu olgu sunumunda, birinde takip, diğerinde ise tanı sırasında santral diabetes insipidus (Dİ) saptanan iki olgu sunulmaktadır. Olgular, yaşları sırasıyla 24 ve 39 olan, sigara içme öyküsü olan erkek hastalardı. İki olgunun da yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografilerinde (YRBT) yaygın kistik lezyonlar izlenmiş olup, video-yardımlı torakoskopik cerrahiyle (VATS) alınan biyopsilerinde PLHH saptandı. Takipte solunum fonksiyonlarının bozulmuş olduğu görülen birinci olguya 0,5 mg/kg metil prednisolon başlandı. Bir ay sonra yapılan kontrolde PLHH için kısmi düzelme gözlenmesi üzerine tedavi 6 aya uzatıldı, tedavi bitiminde tam remisyona saptanarak steroid tedavisi kesildi. İki hastaya da Dİ için oral 0,1 mg/gün desmopressin başlandı, bir ay sonra tam klinik düzelme gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Histiyositozis X, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, diabetes insipidus

ABSTRACT

Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis (PLCH) is an uncommon interstitial lung disease with an unknown etiology in smokers. Disease is usually seen with isolated lung involvement and central nervous system involvement is rare. Two PLCH cases, with central diabetes insipidus (DI) determined at diagnosis in one of the cases and during follow-up in the other, is being presented in this report. The patients' ages were 39 and 24, respectively and they were both male patients with a history of smoking. Widely cystic lesions were viewed at high-resolution computed tomography scans (HRCT) and PLCH was detected at the biopsies obtained by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), in both two cases. Therapy was started with 0.5 mg/kg methyl prednisolone for latter case, because of impairment in pulmonary function tests during follow up. On control, after one month therapy, partial improvement was seen for PLCH and the therapy was continued up to 6 months. At the end of the therapy complete remission was seen and corticotherapy was stopped. Desmopressin was started for both cases at 0.1 mg/day, orally. After one month of treatment clinical improvement was observed during control.

Keywords: Histiocytosis-X, pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, diabetes insipidus

GİRİŞ

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis (PLHH), etyolojisi bilinmeyen, nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır (İAH) ve Langerhans hücreli histiyositozisin (LHH) bir formudur. LHH'de akciğerler, kemik, cilt, hipofiz, karaciğer, lenf bezleri

ve tiroid, Langerhans hücreleri (LH) olarak adlandırılan spesifik histiyositlerce infiltre edilir.¹ PLHH ise, sigara içen genç yetişkinlerin akciğerlerinde gözlenir ve beraberinde diğer organ tutulumuna nadiren rastlanır.^{2,3} Arka hipofiz bezinin Langerhans hücreleri tarafından infiltrasyonu sonucu oluşan Diabetes İnsipidus'un (Dİ) izole PLHH ile birlikteliği de nadirdir.

Alındığı tarih: 23 Kasım 2010; **Revizyon sonrası alınma:** 9 Şubat 2011; **Kabul tarihi:** 18 Mart 2011

Yazışma adresi (Address for correspondence): Cengizhan Sezgi, Dicle Üniversitesi 21000 Diyarbakır; *E-posta:* cengizhansezgi@gmail.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14(2):105-108 doi: 10.5505/solunum.2012.96630

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

Burada, PLHH hastalarında, birinde tanı, diğerinde ise takip sırasında Dİ gelişen iki olguyu nadir görülmesi nedeniyle, literatür bilgileri ile birlikte sunmayı uygun bulduk.

OLGU 1

Yirmi dört yaşında erkek hasta, dört yıldır devam eden eforla artan nefes darlığı şikâyetiyle 2006 yılında başvurdu. Son bir yıldır astım tanısı ile bronkodilatör ilaç kullandığını belirtti. Hastanın 18 paket/yıl sigara öyküsü olduğu, halen sigara içtiği ve daha önce bilinen herhangi bir hastalık öyküsü bulunmadığı öğrenildi. Göğüs ve sistemik fizik muayene bulguları normaldi. Yapılan rutin biyokimyasal, hematolojik testler ve arter kan gazı normal sınırlardaydı.

Solunum fonksiyon testinde (SFT) hafif obstrüksiyon mevcuttu [FVC:4,7 L (%97) FEV₁:3,1 L (%75) FEV₁/FVC: %66, DL_{CO}: %76].

Akciğer grafisinde bilateral üst zonlarda havalanmada belirgin artış ve yaygın retiküler patern saptandı. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) ise, her iki akciğerde yaygın, çok sayıda hava içerikli kistik lezyonlar, yer yer destrüktif alanlar izlendi (**Resim 1**). Kemik sintigrafisi ve batın-pelvik ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi.

Fiberoptik bronkoskopi normal, bronkoalveolar lavaj (BAL) nondiagnostikti (makrofaj: %83, lenfosit: %9, nötrofil: %6, eozinofil: %2). Hastadan video-yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ile biyopsi alındı. Histopatolojik tanı ileri evre PLHH ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hasta, sigarayı bırakması önerilerek, düzenli aralıklarla kontrole çağrıldı.

Ekim 2010'da hasta, artan nefes darlığı, çok su içme ve çok idrara gitme şikâyetleriyle tekrar başvurdu. Son bir yıldır si-

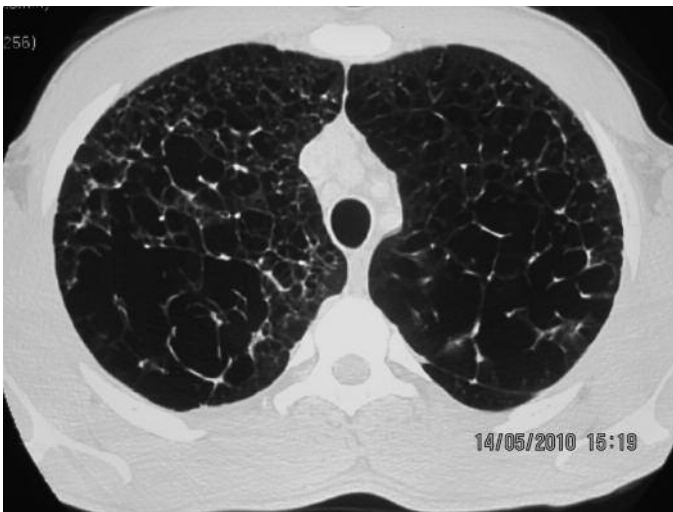
garayı bıraktığını belirtti. YRBT'de hafif progresyon olduğu, SFT'de ise solunum fonksiyonlarının bozulduğu, kombine restriksiyon ve obstrüksiyon olduğu saptandı (**Resim 2**) [FVC: 3,5 L (%71), FEV₁: 2,1 L (%61), FEV₁/FVC: %60, DL_{CO}: %63].

Yapılan biyokimya testlerinde serum sodyumu 152 mg/dL (normal aralık [NA] 135-145 mg/dL), serum ozmolalitesi 303 mOsm/kg (NA 275-301 mOsm/kg), idrar ozmolalitesi 84 mOsm/kg (NA 300-900 mOsm/kg) ve idrar dansitesi 1003 (NA 1015-1025) olarak ölçüldü. Endokrinolojik olarak değerlendirilen hastaya susuzluk testi yapıldı ve santral Dİ saptandı. Hastanın büyüme hormonu düzeyi normaldi. Çekilen kranial ve hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MR) patolojiye rastlanmadı.

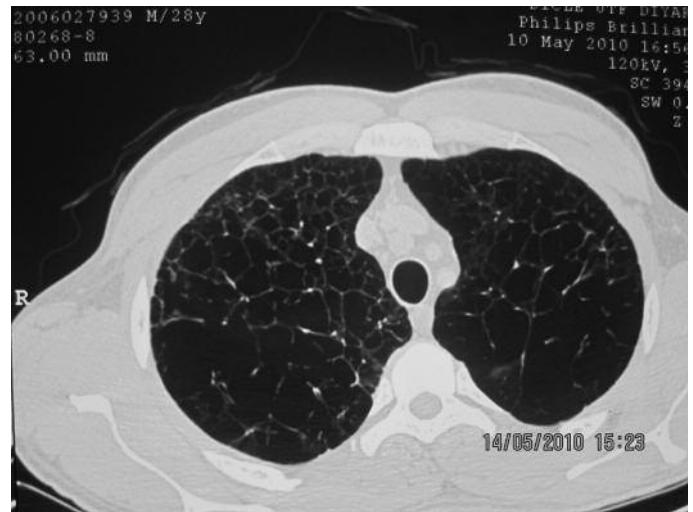
Hastaya Dİ için idame tedavisi olarak ömür boyu 0,1 mg/gün oral desmopressin başlandı. SFT'deki progressif bozulma nedeniyle de 0,5 mg/kg metil prednisolon tedavisi başlandı. Bir ay sonraki kontrolde Dİ şikâyetleri için tam, nefes darlığı ve SFT'de ise kısmi düzelme gözlemlendi [FVC: 3,8 L (%78), FEV₁: 2,5 L (%72), FEV₁/FVC: %67, DL_{CO}: %63]. Steroid tedavisi 6 aya tamamlanan hasta, halen remisyonda olup takip edilmektedir.

OLGU 2

Otuz dokuz yaşında erkek hasta, 15 gündür balgamla kan gelmesi, çok su içme ve çok idrara gitme şikâyetleriyle başvurdu. Hastanın gece terlemesi ve zayıflama öyküsü yoktu. Yirmi paket/yıl sigara içtiği ve 4 yıldır eski içici olduğu öğrenildi. Daha önce bilinen sistemik bir hastalık öyküsü yoktu. Göğüs ve sistemik fizik muayene bulguları normaldi. Kanda yapılan



Resim 1. Olgu 1'in 2006 tarihli yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi



Resim 2. Olgu 1'in 2010 tarihli yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi

hemotolojik testleri ve arter kan gazı değerleri normal sınırlardaydı. Sedimantasyon 4 mm/saat olarak ölçüldü. Balgamda aside rezistan bakteri 3 kez negatif geldi.

Yapılan SFT normal sınırlar içindeydi. [FVC: 3,1 L (%86), FEV₁: 2,5 L (%80), FEV₁/FVC: %82, DL_{CO}: %89]. Biyokimya testlerinde serum sodyumu 148 mg/dL, serum ozmolalitesi 299 mOsm/kg, idrar ozmolalitesi 103 mOsm/kg ve idrar dansitesi 1007 olarak ölçüldü. Susuzluk testi ile santral Dİ tanısı kondu. Bakılan büyüme hormonu düzeyi normal sınırlar içindeydi. Çekilen kranial ve hipofiz MR'de patolojiye rastlanmadı.

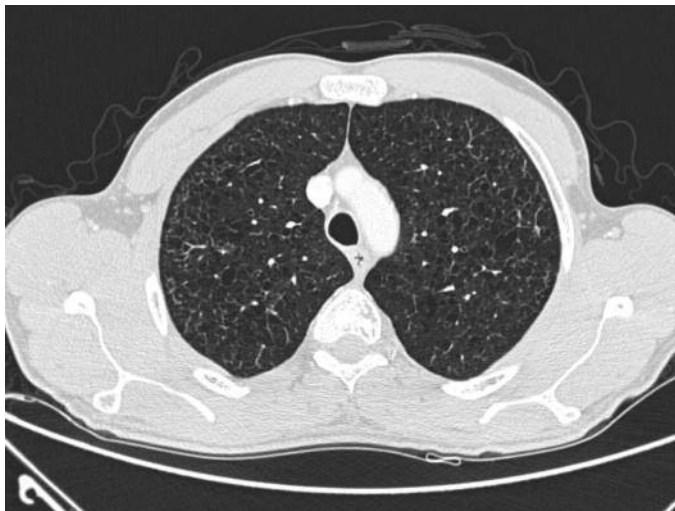
Hastanın akciğer grafisinde bilateral üst ve orta zonlarda daha belirgin yaygın hava kistleri saptandı. YRBT'de bilateral tüm loblarda diffüz dağılım gösteren ince cidarlı çok sayıda hava kisti izlendi. Hastanın radyolojik bulguları PLHH ile uyumlu olarak değerlendirildi (**Resim 3**). Yapılan fiberoptik bronkoskopi normaldi, ancak hasta uyumsuzluğu nedeniyle BAL yapılamadı. VATS ile alınan biyopside histopatolojik olarak PLHH saptandı.

Hastanın solunum semptomlarının olmayışı ve SFT'nin normal sınırlarda olması nedeniyle PLHH açısından stabil olduğu düşünüldü ve takibe alındı. Dİ tedavisi için oral 0,1 mg/gün desmopressin tedavisi başlandı. Bir ay sonraki kontrolde Dİ semptomlarında tam düzelme gözlemlendi.

TARTIŞMA

PLHH, akciğerin LH infiltrasyonu ile karakterize, daha çok sigara içen genç bireylerde görülen, nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır.

İAH ön tanısıyla açık akciğer biyopsisi uygulanan hastaların %5'inden azında PLHH tanısı konduğu bildirilmiştir.⁴ Belçika'da yapılan 20 merkezli bir çalışmada, 360 İAH has-



Resim 3. Olgu 2'nin yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi

tasının %3'ünde PLHH saptanmıştır.⁵ Japonya'da prevalansı erkekler ve kadınlar için sırasıyla 0,27/100.000 ve 0,07/100.000 olarak bulunmuştur.⁶ PLHH patogenezi bilinmemektedir, ancak sigaranın tetikleyici bir faktör olduğu düşünülmektedir.⁷ Yayınlarda hastaların % 90-100'ü sigara içme öyküsü vermektedir.^{8,9,10,11}

PLHH, 20-40 yaşlarında pik yapar ve erkeklerde biraz daha sık görülür.^{5,8,9} Ancak bu sıklık erkeklerde sigara içme alışkanlığının daha çok olması ile ilişkili olabilir. Bizim de ilk olgumuz 24, ikinci olgumuz 39 yaşında erkeklerdi ve sırasıyla 18 paket/yıl ve 20 paket/yıl sigara öyküsü vermişlerdi.

Hastalığın spesifik semptom, fizik muayene ya da laboratuvar bulgusu yoktur. YRBT'de başlangıçta diffüz, bilateral ve daha çok üst zonlarda nodüller saptanır. Hastalık ilerledikçe retikülo-nodüler ve kistik lezyonlar görülür.¹² Kesin tanı akciğer biyopsisinde S-100 ve CD1a antijen için pozitif boyanan Langerhans hücrelerinin gösterilmesiyle konulur.¹² Her iki olgumuz da hastalığın ileri evresinde olup YRBT'de yaygın kistik lezyonlar saptanmıştır.

PLHH hastalarının %15'inde ekstrapulmoner tutulum saptanır. Santral sinir sistemi tutulumu kötü prognozu gösterir.^{13,14} Dİ genellikle ilk karşılaşılan endokrin bozukluktur ve hastaların %5'inden azında bulunur.^{8,9,10,11} Daha sonra ön hipofizin de etkilenmesiyle büyüme hormonu yetersizliği ve panhipopituitarizm gelişir.

İzole santral Dİ sebeplerini araştıran iki çalışmada, hastaların %15'inde LHH tanısı konmuştur.^{15,16} Bu hastaların %8'inde 5 yıl içinde diğer bir hipofiz hormon eksikliği gelişmiştir.

Dİ, LHH'nin multisistem tutulumunun bir komponenti olarak, tek sistem tutulumundan 4,6 kat daha fazla görülür.¹⁷ Kraniofaringeal bölge, özellikle kulak, göz ve ağız tutulumu artmış Dİ riski ile ilişkili bulunmuştur.¹⁷ Dİ genellikle LHH tanısından sonraki bir yıl içinde gelişir.¹⁸ Bir çalışmada LHH tanısından 15 yıl sonra Dİ gelişme riski %20 olarak bulunmuştur.¹⁷ Bizim ilk olgumuzda Dİ, PLHH tanısından 4 yıl sonra gelişti. İkinci olgumuzda ise tanı sırasında Dİ saptandı.

Posterior hipofiz veya hipotalamusun Langerhans hücreleri tarafından infiltrasyonu ve destrüksiyonu santral Dİ etyopatogenezinde önemli rol oynar. Vasopressine karşı antikor oluşumuna sebep olan otoimmün süreç de sorumlu tutulmaktadır.¹⁷

Santral Dİ tanısı klinik değerlendirme (poliüri, polidipsi), kandaki vazopressin (ADH) düzeyinin ölçülmesi, idrar osmolalitesinde düşüklük ve su kısıtlama testine alınan pozitif yanıtla konulur.

MR'de hipofiz sapında genişleme görülebilirse de, bu bulgu diğer enflamatuar süreçlerde de bulunduğundan, Langerhans hücre infiltrasyonu için tipik değildir. Benzer şekilde posterior hipofizde T1-ağrılıklı sekansta parlaklık kaybı görülebilir, ancak diagnostik değildir.^{19,20} İki olgumuzda da kranial MR'de patolojiye rastlanılmamıştır.

Dİ genellikle kalıcıdır, spontan düzelme gözlenmez. İdame hormon replasman tedavisi gerektirir. İki olgumuz da idame

tedavisi olarak desmopressin almıştır ve bir ay sonraki kontrollerinde düzelme gözlenmiştir.

PLHH tedavisi için öncelikle tetikleyici faktör olan sigara içiminin bırakılması gerekir. Sadece sigaranın bırakılmasıyla düzelen olgular bildirilmiştir.²¹ Kortikosteroid ve kemo-terapötik ajanların tedavideki etkileri tartışmalıdır.²² Bu tedavilerin faydasını değerlendiren randomize çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak PLHH hastaları Dİ gelişimi bakımından değerlendirilmeli, Dİ saptanan hastalar ise panhipopituitarizm için takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000;342:1969-1978.
2. Hance AJ, Basset F, Saumon G, Danel C, Valeyre D, Battesti JP, et al. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986;465:643-656.
3. Timothy CA. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis and other pulmonary histiocytic diseases: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:1171-1181.
4. Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983; 14:847-856.
5. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg* 2001;56:163-172.
6. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Tamakoshi A, Kuriyama T. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001;40:998-1003.
7. Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z, Chang CJ, Rosenstreich DL. Decreased tobacco-glycoprotein-induced lymphocytes in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151:145-150.
8. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85:2278-2290.
9. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Tamakoshi A, Kuriyama T. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001;40:998-1003.
10. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426-435.
11. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;346:484-490.
12. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004;125:1028-1032.
13. Baran R, Şengül C, Sivasloğlu S. Histiositozis X. *Solunum Hastalıkları* 1995;6:255-261.
14. Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans cell histiosytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* 1997;28: 9-14.
15. Douglas NJ, Goetzl EJ. Pulmonary eosinophilia and eosinophilic granuloma. In: Murray JF, Nadel JA Eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd Ed Philadelphia: WB Saunders Company; 1994, p. 1926-1929.
16. Biber Ç, Yılmaz U, Sönmez A. Pulmoner eozinofilik granulom (Olgu sunumu). *Solunum Hastalıkları* 1999;10:295-298.
17. Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. and DALHX- and LCH I and II Study Committee, Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Blood Cancer* 2006;46:228-233.
18. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Blood Cancer* 2004;43:594-599.
19. Maghnie M, Bossi G, Klersy C, Cosi G, Genovese E, Aricò M. Dynamic endocrine testing and magnetic resonance imaging in the long-term follow-up of childhood Langerhans' cell histiocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3089-3094.
20. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent Vand, et al. Permanent consequences in Langerhans' cell histiocytosis patients: A pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:438-444.
21. Ertürk A, Ünsal E, Gülhan M, Canbakan S, Güler M, Çakır E ve ark. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis: Sigaranın bırakılması ile akciğer lezyonları düzelen bayan olgu. *Solunum Dergisi* 2007;9:105-109
22. Tazi, A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006;27:1272-1285.