

Tüberküloz Ön Tanısı Almış İki Langerhans Hücreli Histiyoitozis Olgusu

Two Cases of Langerhans Cell Histiocytosis with Initial Diagnosis of Tuberculosis

Berna Botan Yıldırım¹, Ayşegül Karalezli¹, Ayşegül Şentürk¹, Canan Hasanoglu¹, Olcay Kandemir², Raci Aydın³

¹ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, Ankara

³ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi 1 Kliniği, Ankara

ÖZET

Langerhans hücreli histiyoitozis (LHH) etiyojisi bilinmeyen bir hastalık grubudur. Bu yazıda uzun süre tanı konulamayıp tüberküloz düşünülen LHH tanılı iki olgu sunulmaktadır.

Olgu 1: Tüberküloz lenfadenit ön tanısıyla kliniğimize sevk edilen 21 yaşındaki kadın hastanın efor dispnesi vardı. Sigara kullanımını yoktu. İki kez sağ aksiller lenfadenit nedeniyle lenf nodu (LN) diseksiyonu geçirmişti ancak lezyon nüks etmekteydi. Toraks BT'sinde yaygın kistik lezyonları, aksiller LN biyopsisinde CD1a ve S100 ile boyanan Langerhans hücreleri görüldü.

Olgu 2: Efor dispnesi ve polidipsi şikâyeti olan 27 yaşında erkek hasta polikliniğimize başvurdu. On paket/yıl sigara kullanım öyküsü vardı ama 2 yıl önce sigarayı bırakmıştı. On üç yaşında 3 kez spontan pnömotoraks geçirmiş ve sonucunda dekortikasyon yapılmıştı. Sekiz yıl önce şüpheli bir akciğer tüberkülozu nedeniyle antitüberküloz tedavi görmüştü. Toraks BT'sinde yaygın kistik lezyonlar mevcuttu. Hastaya, sigara içen genç erkek olması, rekürren spontan pnömotoraks öyküsü, toraks BT'deki görünümü nedeniyle LHH tanısı konuldu.

LHH, nadir bir hastalık olduğu için, tıpkı iki olgumuzda görüldüğü gibi ayırıcı tanıda akla gelmeyebilmekte ve ülkemizde yaygın bir hastalık olan tüberküloz yanlış tanısıyla hastalara gereksiz tedaviler uygulanabilmektedir. Özellikle tipik radyolojik görünüm bu hastalığı düşündürmelidir.

Anahtar Kelimeler: Langerhans hücreli histiyoitozis, pulmoner LHH, tüberküloz

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a group of diseases with unknown etiology. In this article, two cases of LCH with initial diagnosis of tuberculosis were reported.

Case 1: A 21-year-old woman who was admitted with dyspnea with the prediagnosis of tuberculosis lenfadenitis. She was not a smoker. Lymph node (LN) dissection was done twice because of right axillary lymphadenitis. Computed tomography (CT) revealed common cystic lesions. Axillary LN biopsy showed CD1 and S100 positive Langerhans cells.

Case 2: A 27-year-old male admitted with and polydipsia. He is an ex-smoker with a history of 10 packs/year cigarette smoking. He had had spontaneous pneumothorax three times. He had had spontaneous pneumothorax three times at 13 year-old and underwent decortication at the last time. He had received antituberculosis treatment eight years ago. Common cystic lesions were observed in his thorax CT. He was diagnosed as LCH because he was a smoking young man with a recurrent spontaneous pneumothorax history and a typical view in his thorax CT.

If the possibility of LCH is not considered as a distinctive diagnosis, in patients like these two cases, patients could be treated incorrectly for diagnosis of tuberculosis, which is a common disease in our country. Especially typical radiological appearance should lead to consideration of this disease.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, pulmonary LCH, tuberculosis

TÜSAD 30. Ulusal Kongresi SOLUNUM 2008'de poster olarak sunulmuştur.

Alındığı tarih: 11 Ekim 2010; Revizyon sonrası alınma: 14 Aralık 2010; Kabul tarihi: 19 Nisan 2011

Yazışma adresi (Address for correspondence): Berna Botan Yıldırım, Bilkent Ankara; E-posta: mdberna2001@yahoo.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14(3):177-181 doi: 10.5505/solunum.2012.96636

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

GİRİŞ

Langerhans hücreli histiositozis (LHH) kemik, akciğer, hipofiz bezi, mukoz membranlar, cilt, lenf nodları ve karaciğerde Langerhans hücrelerinin birikimiyle ortaya çıkan bir hastalık grubudur. LHH'de olguların %60'ında akciğer tutulumu vardır. Ancak bazen tek başına da olabilir¹ ve yetişkinlerde daha sık rastlanan bu formuna "pulmoner Langerhans hücreli histiositozis" denir. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) üst ve orta zonlarda yoğun, interstisyel kalınlaşma ile birlikte multipl kistik ve nodüler lezyonların görülmesi tipiktir.

Bu yazıda, uzun süre tanı konulamayıp tüberküloz düşünülen iki LHH olgusu sunulmaktadır.

OLGULAR

Olgu 1

Yirmi bir yaşındaki kadın hasta, tüberküloz lenfadenit ön tanısıyla polikliniğimize yönlendirildi. Sağ aksiller bölgedeki enfekte yara nedeniyle 2005 yılında hastaya aksiller diseksiyon yapılmış ve deri flebi ile birlikte 16 adet lenf nodu çıkarılmıştı. Histopatolojik incelemesi, *hydradenitis suppurativa* ve 16 adet lenf bezinde lenfadenit-periadenit olarak raporlanmıştı. Operasyon bölgesinde devamlı akıntı olması yüzünden 2008 yılında genel cerrahi polikliniğine başvuran hastanın lezyonu debride edilmiş ve patolojik incelemesi aktif-kronik inflamasyon fokal nekroz, granülasyon dokusu şeklinde raporlanmıştı. Tekrar nüks görülmesi üzerine hasta, olası tüberküloz enfeksiyonu açısından kliniğimize danışıldı. Yaklaşık beş aydır efor dispnesi ve ara ara öksürük balgam çıkarma şikâyeti vardı. Son zamanlarda çok su içtiğini belirtiyordu. Sigara kullanımı veya pasif içiciliği yoktu. Soy geçmişinde, halasında şüpheli bir cilt tüberkülozu öyküsü vardı. Fizik muayenesinde solunum seslerinin azalmış olduğu belirlendi. Rutin laboratuvar tetkikleri normaldi. Solunum fonksiyon testlerinde FEV₁: 0,99 lt (%31), FVC: 1,41 lt (%39) FEV₁/FVC: %70, DLCO: %44 bulundu. Serum ACE düzeyi ve alfa-1



Resim 1a. PA akciğer grafisindeki retikülonodüler ve kistik değişiklikler

antitripsin paneli normaldi. Postero-anterior akciğer grafisinde, orta zonlarda daha yoğun olmak üzere, bilateral yer yer retikülonodüler ve multipl kistik değişiklikler izlendi (Resim 1a, 1b). Toraks BT'sinde kostofrenik sinüsleri de içine alan bilateral yaygın büllöz-kistik değişiklikler, sol akciğer alt lob posterobazalde milimetrik çaplı nodül, sol akciğer alt lob posterobazalde fibrotik çekintiler mevcuttu (Resim 2).

Polidipsi şikâyeti de olan hasta, idrar dansitesinin (1005 mOsm/L) ve 24 saatlik idrarda osmolaritesinin (129 mOsm/L) düşük olması nedeniyle endokrinoloji bölümünce değerlendirildi. Susuzluk testi, Synacten testi ve hipofiz MRG (magnetik rezonans görüntüleme) normal olduğu için diabetes insipidus düşünülmüdü.

Aksiller bölgeden yapılan *punch* biyopside incelenen kesitlerde keratinize, akantotik çok katlı, yassı epitelle örtülü cilt ve cilt altı dokusu izlendi. Yüzeysel dermiste, epidermisin komşuluğunda eozinofilik stoplazmalı, çentikli ve bazıları böbrek şeklinde nükleusları olan atipik histiyositlerden oluşan kümeler, multinükleer tipte dev hücreler görüldü. Lezyona, başta eozinofiller olmak üzere, lenfoplazmositer hücreler ile nötrofiller eşlik etmekteydi. Ayrıca immünohistokimyasal çalışma neticesinde atipik histiyositler S100 ve CD1a ile kuvvetli pozitif (+), CD68, Vimentin ve HMB45 ile negatif (-) boyandı. Bu bulgular ile olguya LHH tanısı kondu (Resim 3-4).

Pulmoner fonksiyon kaybı ve lenf bezi tutulumu nedeniyle hasta evre 2 kabul edildi ve 0,5 mg/kg sistemik steroid tedavisi başlandı. Tedavinin 1. ayında aksiller bölgedeki lezyonun tama yakın gerilediği görüldü.

Olgu 2

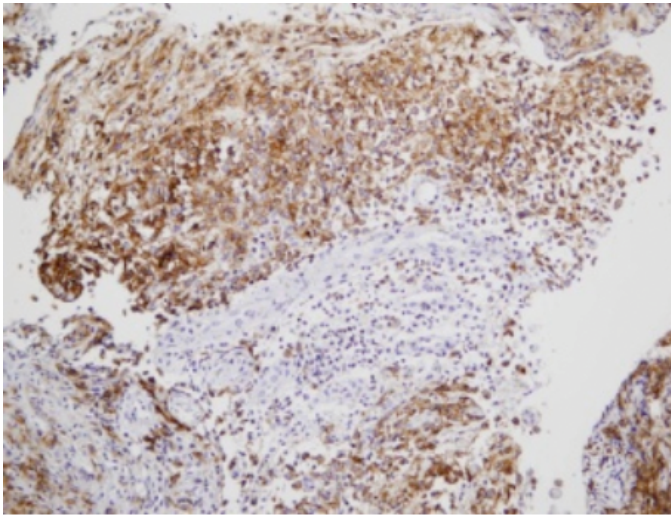
Yirmi yedi yaşında erkek hasta, efor dispnesi ve polidipsi şikâyetiyle polikliniğimize başvurdu. On paket/yıl sigara öyküsü vardı ama iki yıl önce sigarayı bırakmıştı. On üç yaşında 3 kez spontan pnömotoraks geçirdiği ve üçüncüsünde akciğeri ekspansiyon olmadığı için dekortikasyon ve bül eksizyonu yapıldığı öğrenildi. Sekiz yıl önce geçirilmiş şüpheli bir akciğer tüberkülozu öyküsü vardı ve 9 ay antitüberküloz tedavi almıştı. O



Resim 1b. PA akciğer grafisindeki lezyonların yakından görünümü

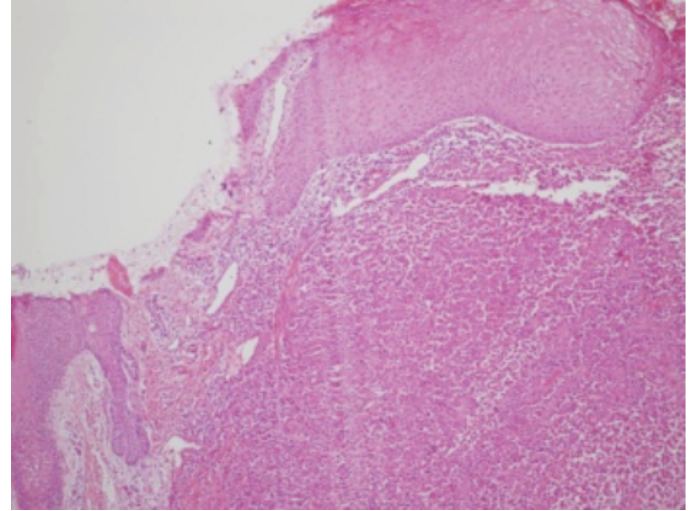


Resim 2. Toraks BT'de yaygın kistik değişiklikler



Resim 3. 1X100, H-E boyama

dönem 3 kez çalışılan balgam ARB ve mikobakteri kültürlerinin negatif olduğu öğrenildi. Kontrol amacıyla polikliniğimize gelen hastanın toraks BT'sinde kostofrenik sinüsleri de içine alan, 2000 yılındaki BT'si ile karşılaştırıldığında gerilemiş olduğu izlenen bilateral yaygın kistik lezyonlar saptandı (**Resim 5a, 5b-6a, 6b**). SFT'de FEV₁: 1,21 lt (%30) FVC: 2,36 lt (%50), FEV₁/FVC: %51, DLCO: %51 bulundu. Serum ACE düzeyi ve alfa-1 antitripsin paneli normaldi. Polidipsi şikâyeti, idrar dantesinin (1004 mOsm/L) ve 24 saatlik idrarda osmolaritesinin (274 mOsm/L) düşüklüğü nedeniyle endokrinoloji bölümüne değerlendirildi. Susuzluk testi, synacten testi ve hipofiz MRG normal olduğu için diabetes insipidus düşünülmedi. Hastaya 2 kez bronkoskopi yapıldı ancak bronkoskopik lavaj sıvısında CD1a düzeyi düşük geldi. Sigara içen genç erkek olması, rekürren spontan pnömotoraks hikayesi, toraks BT'deki tipik görünümü ve sigarayı bıraktıktan sonra lezyonlarda regresyon



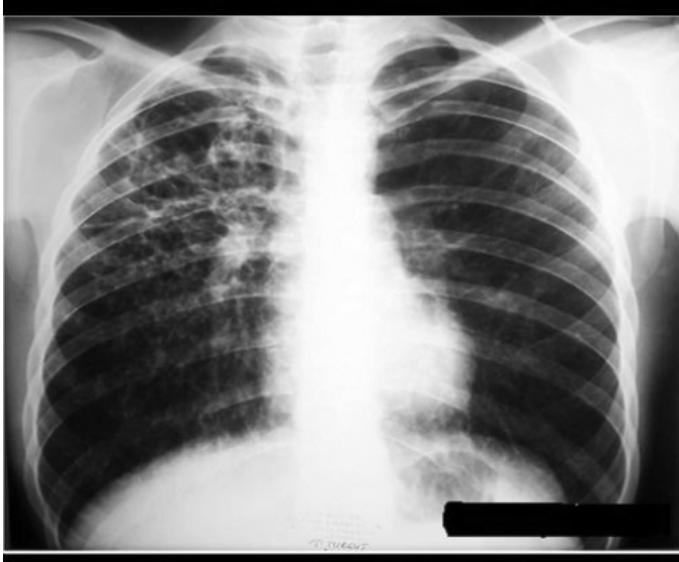
Resim 4. 3X200, CD1a boyama

öyküsü bulunması nedeniyle Langerhans hücreli histiyositozis tanısı konuldu. Taramalarında başka organ tutulumu izlenmediği için hastaya inhale steroid ve uzun etkili bronkodilatör tedavi başlandı.

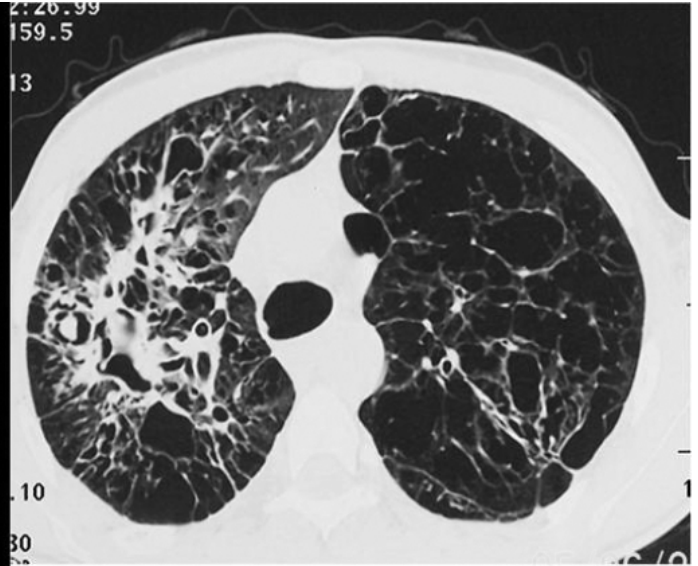
TARTIŞMA

Daha önceleri histiyositozis-X olarak adlandırılan Langerhans hücreli histiyositozis (LHH), histiyositozis sendromları içinde sınıf 1'de yer alan ve Langerhans hücrelerinin temel patolojiden sorumlu olduğu sistemik bir hastalıktır. Geçmişte ayrı ayrı kabul edilen eozinofilik granüloma, Hand-Schüller-Christian ve Letterer-Siwe gibi hastalıklar bu gruba dahil edilmiştir. Lezyonlar granümatöz karakterdedir ve elektron mikroskopunda Birbeck granüllerine sahip Langerhans hücreleri karakteristik tabloyu oluşturur.² LHH'nin etiyolojisinde sitokinler, virüsler (Epstein-Barr virüs, Human Herpes Virüs 6-9), c-myc ve H-Ras gibi onkogenler suçlanmaktadır.³ LHH'de akciğerler, deri, kemik, hipofiz, karaciğer, lenf nodları ve tiroidin de içinde bulunduğu pek çok organ sistemi etkilenebilmektedir. Pulmoner tutulum her yaşta hasta grubunda görülürken, multifokal ve sistemik tutulumlar daha çok infantlarda ve çocuklarda görülmektedir.

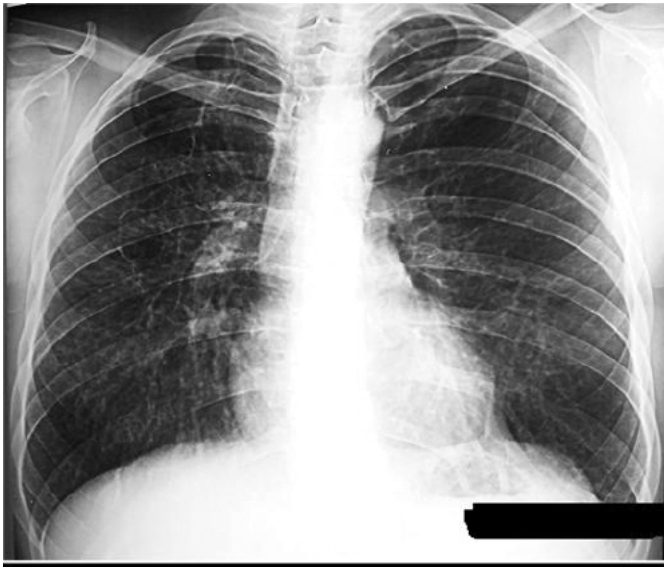
“Pulmoner LHH” terimi ise erişkinlerde, sigara kullanımı ile ilişkili ve daha çok akciğerlerle sınırlı formu için kullanılır. Akciğer dışı tutulum daha azdır ve en sık kemik (hastaların %2'den azında), deri, hipofiz (hastaların %5'inden azında) ve lenf bezi (LB) tutulumu görülür. En sık servikal LB tutulur.⁴ Literatürde aksiller LB tutulumunun olduğu sadece bir vakaya rastlanılmıştır.⁵ Kadın hastamızda da pulmoner tutulumun yanında aksiller LB tutulumu olup patolojik tanı LB biyopsisinin incelenmesiyle konulmuştur. Hastalığın genellikle sigara içenlerde görüldüğü söylenmekteyse de sigara öyküsü olmayan olgular da bildirilmiştir.⁶ Nitekim erkek olgumuz sigara kullanırken kadın olgumuzda sigara öyküsü yoktu. Diğer çevresel faktörlerle de arasında ilişki bulunamamıştır. Her yaşta olabilmekle birlikte daha çok 20-40 yaşları arasında görülür. Erkeklerde daha çok görül-



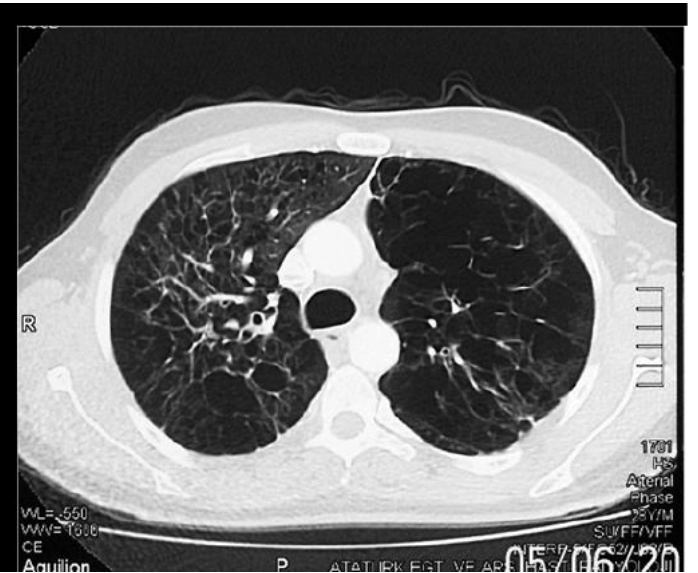
Resim 5a. 2000 yılına ait PA akciğer grafisi



Resim 5b. 2000 yılına ait toraks BT incelemesi



Resim 6a. 2008 yılına ait PA akciğer grafisi



Resim 6b. 2008 yılına ait toraks BT incelemesi

düğü bildirilmekle birlikte, son yıllarda bu farklılığın kadınlarda sigara içiciliğinin artmasıyla kaybolduğu gözlemlenmektedir.

Olguların %25'i asemptomatiktir. Semptomatik olgularda nonproduktif öksürük, egzersiz dispnesi, göğüs ağrısı, hemoptizi, nadiren ateş, kilo kaybı görülür. Olguların %4-17'sinde spontan pnömotoraks bulunabilir.⁷ Solunum fonksiyon testleri %10-15 olguda normaldir. Restriktif, obstrüktif ya da mikst tip ventilasyon bozukluğu saptanabilir.

Hastalığın tipik radyolojik bulguları, üst ve orta zonlarda yoğun, interstisyel kalınlaşma ile birlikte multipl kistik ve 2-10 mm boyutlarında nodüler lezyonların görülmesidir. Kostofrenik sinüslerin genellikle korunduğu belirtilmektedir.⁸ Seri BT'lerde hastalığın evresine göre görünüm nodülden kaviteye, kaviteden kalın cidarlı kiste, sonra da ince cidarlı kist görünümüne değişebilir. Üst ve orta zonlarda kist ve nodüllerin bir arada izlendiği

patognomonik görünüm her hastada bulunmayabilir. Bu bulgular PLHH'nin karakteristik görünümüdür ve tek başına tanı koydurucu kabul edilmektedir.⁷ İki olgumuzda da radyolojik olarak yaygın kistik görünüm mevcuttu.

Histopatolojik kesin tanı açık akciğer biyopsisiyle konur. Diğer yardımcı tanı yöntemleri bronkoalveolar lavaj (BAL) ve transbronşiyal biyopsidir. Diffüz tutulum olmadığı için transbronşiyal biyopsinin tanı değerinin %10-40 arasında olduğu bildirilmektedir.⁷ İncelenen biyopsilerde Langerhans hücreleri, Birbeck granülleri, lenfosit, eozinofil, nötrofil, plazma, makrofaj, dev hücre, fibroblastları içeren destrüktif granülomların görülmesi ve BAL sıvısında CD1a yüzey antijenini taşıyan Langerhans hücrelerinin diğer hücrelere oranının %5'ten fazla olması hastalık için anlamlıdır.⁹ Patolojik incelemede Langerhans hücreleri için S-100 protein ve CD1a ile boyanma spesifikdir. Hastalarımıza

Tablo 1. LHH'de klinik evreleme ve puanlama sistemi

| Değişken | Puan |
|----------------------|------|
| Ortaya çıkma yaşı | |
| ≥ 2 yaş | 0 |
| < 2 yaş | 1 |
| Tutulan organ sayısı | |
| < 4 | 0 |
| ≥ 4 | 1 |
| Organ disfonksiyonu | |
| Yok | 0 |
| Var | 1 |

| Puan | Evre |
|------|------|
| 0 | I |
| 1 | II |
| 2 | III |
| 3 | IV |

bronkoskopi yapıldı ancak yaygın kistik-büllöz lezyonları olduğu için transbronşiyal biyopsi alınmadı. Kadın olgumuzda tanı aksiller bölgeden yapılan biyopsi materyalinin S100 ve CD1a ile kuvvetli pozitif boyanmasıyla kondu. Erkek hastamıza ise sigara içici olması, rekürren spontan pnömotoraks öyküsü, toraks BT'deki tipik görünümü, sigarayı bıraktıktan sonra lezyonlarda gerileme olması nedeniyle klinik ve radyolojik olarak Langerhans hücreli histiyoitozis tanısı konmuştur. İki olgumuzun da alınan bronkoalveolar lavaj sıvısında CD1a düzeyi düşük gelmiştir.

Hastalığın ayırıcı tanısında özellikle kistik PLHH'de amfizem, lenfanjiyoleiomiyomatosis (LAM), tüberoskleroz ve bronşektazi göz önüne alınmalıdır. Lenfanjiyoleiomiyomatosis tüm akciğerlerde diffüz ve üniform bir tutulum olur, kadınlarda görülür. Nadiren küçük nodüller bulunabilir ancak PLHH'nin aksine diffüz değildir. Kist çapı 2-40 mm arasında değişir. Amfizemde kistik kaviteler hasarlanmış parankim içinde yer alır, kist duvarı yoktur ve LAM'ın aksine damarlar lezyonun ortasına kadar izlenir.⁸

LHH tedavisinde en önemli basamak sigaranın bırakılmasıdır. Literatürde sigaranın bırakılması ile lezyonların tamamen gerilediği vakalar bildirilmiştir.¹⁰ LHH'de tedavi kararı klinik evreleme ile verilmektedir. Evrelendirme yaş, tutulan organ sayısı ve organ disfonksiyonunu içeren puanlama sistemine göre yapılmaktadır (Tablo 1).² Tedavide kortikosteroidler kullanılmaktadır ancak etkinliğinin ölçüldüğü prospektif randomize bir çalışma yoktur. Hasta steroid tedavisine yanıtızsızsa, progresyon gösteriyorsa ve çoklu organ tutulumu varsa diğer tedavi seçeneklerinin (etoposid, vinblastin, metotreksat, siklofosfamid, siklosporin, talidomid gibi) denenebileceğine dair yayınlar vardır.¹¹ Kadın hastamız aksiller lenf bezi tutulumu ve solunum fonksiyon testlerinde bozulma nedeniyle evre II kabul edilmiş ve 0,5 mg/kg/gün dozda sistemik steroid tedavisi başlatılmıştır. Erkek hastamız ise izole PLHH'dir ve sadece solunum fonksiyon testlerinde bozulma vardır. İki yıl önce sigarayı bırakmış olması, 2000 yılına ait toraks tomografisi ile yeni çekilen tomografisi karşılaştırıldığında lezyonlarda gerileme izlenmesi ve sadece pulmoner tutulum nedeniyle hastaya inhale steroid ve bronkodilatör tedavi verilmiştir. İki olgumuz da halen takiptedir ve kadın hastada sistemik steroid tedavisinin 2. ayında aksiller bölgedeki lezyonların tama yakın kapandığı görülmüştür.

LHH etiyojisinde sigaranın sorumlu tutulmasına karşılık ilk olgumuzda olduğu gibi sigara içmeyenlerde de çok nadiren

bu hastalığa rastlanılabilmektedir. LHH'de primer tedavi sigarayı bırakmaktır. Ancak sistemik tutulumu olan olgularda ve sigarayı bırakmasına rağmen gerilemeyen olgularda sistemik steroid tedavisi önerilmektedir. LHH nadir bir hastalık olduğu için her iki olgumuzda da olduğu gibi ayırıcı tanıda akla gelmezse ülkemizde daha yaygın bir hastalık olan tüberküloz yanlış tanısıyla hastalar gereksiz tedavi alabilirler. Özellikle tipik radyolojik görünüm bu hastalığı düşündürmelidir.

KAYNAKLAR

- Chen C, Chang C, Wann S, Liu BM, Lee CH. Diagnostic images of Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: An uncommon cause of secondary spontaneous pneumothorax. *J Emerg Med* 2006;31:101-103.
- Lanzkowsky P. Histiocytosis syndromes. In *manuel of pediatric haematology and oncology*. 2nd ed. USA: Churchill Livingstone 1995;493-511.
- Yu RC, Yu Chu C, Buluwela L, Chu AC. Clonal proliferasyon of Langerhans cell in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 1994; 343:767-768.
- Edelweiss M, Medeiros LJ, Suster S, Moran CA. Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 2007;38:1463-1469.
- Takahashi T, Yoshimoto M, Kondoh N. Spontaneously regressed Langerhans cell histiocytosis of lymph nodes in an elderly patient. *Intern Med* 2007;46:1757-1760.
- Bencic D, Smojver Boras Z, Potocki K, Batinic D. Progressive form of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in a female adult non-smoker. *Respirology* 2003;8:525-528.
- Caminati A, Harari S. Smoking related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:299-300.
- Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR. From the archives of the AFIP: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics* 2004;24:821-841.
- Tazi A, Soler P, Hance AJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir Mon* 2000;14:181-193.
- Ertürk A, Ünsal E, Gülhan M, Canbakan S, Güler M, Çakır E ve ark. Pulmoner Langerhans hücreli histiyoitozis: Sigaranın bırakılması ile akciğer lezyonları düzelen bayan olgu. *Solunum* 2007;9:105-109.
- Suzuki T, Izutsu K, Kako S, Ohta S, Hangaishi A, Kanda Y. et al. A case of adult Langerhans cell histiocytosis showing successfully regenerated osseous tissue of the skull after chemotherapy. *Int J Hematol* 2008;87:284-288.