

SPONTAN REGRESYON İZLENEN LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOSİZ: OLGU SUNUMU

SPONTANEOUS REMISSION IN LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS: A CASE REPORT

Melike Yüksel YAVUZ¹, Ceyda ANAR¹, Erdem YALÇINKAYA¹,
İpek ÜNSAL¹, Filiz GÜLDAVAL¹, Derya DENİZ¹,
Hüseyin HALİLÇOLAR¹, Zekiye AYDOĞDU²

¹ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve cerrahisi eğitim Araştırma hastanesi, göğüs hastalıkları, İZMİR, Türkiye

² İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve cerrahisi eğitim Araştırma hastanesi, patoloji, İZMİR, Türkiye

Anahtar sözcükler: Smoking, Langerhans Hücreli Histiyositosiz, treatment, spontan regression

Key words: Sigara, Langerhans Hücreli Histiyositosiz, tedavi, spontan regresyon

Geliş tarihi: 02 / 09 / 2014

Kabul tarihi: 09 / 03 / 2015

ÖZET

Pulmoner eozinofilik granülom olarak da bilinen Langerhans hücreli histiyositoz, pulmoner Histiyositoz-X sendromuna ait bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Genç sigara içen hastalarda daha sık görülmektedir. Tanı klinik ve tipik radyolojik bulgularla konulabilir de esas tanı patolojik incelemeyle konulur. Tedavinin temelini sigarayı bırakma oluşturur. Beş aydır eforla artan nefes darlığı yakınması ile polikliniğimize başvuran 39 yaşında bayan hastanın 15 yıl bir paket/gün sigara içme öyküsü mevcuttu. Yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisinde her iki akciğer parankim alanlarında üst ve orta zonlarda daha belirgin, alt zonlarda daha hafif ve küçük, kaviter ve kistik nodüler lezyonlar mevcuttu. Bronkoalveolar lavaj sıvısının immünohistokimyasal boyamasında S-100 yüzey antijeni pozitifliği gösteren Langerhans hücreleri görüldü. Sadece akciğer tutulumu olan ve sigaranın bırakılması ile lezyonlarında gerileme görülen olgumuzu sunmayı uygun bulduk.

SUMMARY

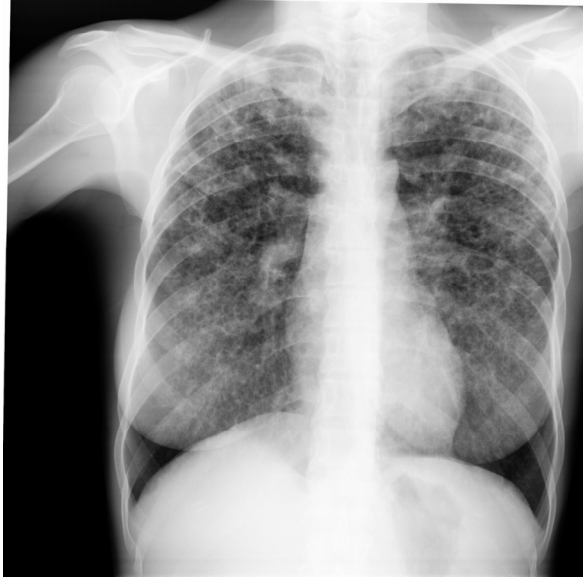
Langerhans Cell Histiocytosis, also known as pulmonary eosinophilic granuloma, is a part of the pulmonary histiositosis-X syndrome and is a form of interstitial lung disease. It is common among young smoker patients. Although the diagnosis is based on the clinical and typical radiological findings, pathological examination is necessary for final diagnosis. Smoking cessation is main stay of treatment. A 39-year-old female patient referred to our clinic with the complaint of dispne for the last five months. She is a current smoker and had a smoking history of 15 packed-year. In high resolution computed tomography, cystic-cavitary appearances markedly in upper lobes were observed. Bronchoalveolar lavage showed some Langerhans cells with S-100 antigen positivity. We report a case of eosinophilic granuloma in whom spontaneous disease regression was obtained with only smoking cessation.

GİRİŞ

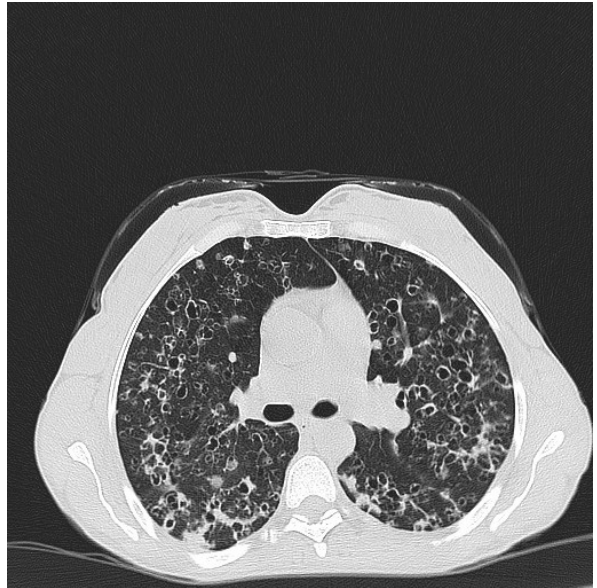
Pulmoner eozinofilik granülom olarak da bilinen Histiyositosiz X grubu hastalık 1985'den itibaren Langerhans Hücreli Histiyositoz (LHH) olarak adlandırılmaktadır. Tahmini yıllık insidansı 1/200000-1/2 milyondur (1). Genç, sigara içen hastalarda daha sık görülmektedir. Kadınlarda yaşamın ileri dönemlerinde görülür (2). Etiyolojide sigara, immunolojik etkenler, viral ve malign hastalıklar olabilir. Tanı klinik ve tipik radyolojik bulgularla konulabilse de esas tanı patolojik incelemeyle konulur. Tedavinin temelini sigarayı bırakırma oluşturur. Sigara bırakımı ile spontan regresyon görülen olgular vardır (3,4). İmmünsüpresif ajanlar, gen tedavisi ve transplantasyon tedavide düşünülebilecek alternatiflerdir.

OLGU

Beş aydır devam eden nefes darlığı yakınması ile göğüs hastalıkları polikliniğimize başvuran 39 yaşındaki bayan hastanın özgeçmişinden boynundaki lenf nodundan doku biyopsisi yapıldığı ve patoloji sonucunun Castleman Hastalığı ile uyumlu bulunduğu öğrenildi. On beş paket-yıl sigara kullanımı olan hastanın fizik muayenesi olağandı. Rutin laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin düşüklüğü (9.1 g/dl) ve eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği (50 mm/saat) saptandı. Posteroanterior akciğer grafisinde bilateral kostodiafragmatik sinüsler korunmuş, her iki akciğerde retikülönodüler opasite artışı mevcuttu (Resim 1). Yapılan solunum fonksiyon testinde (SFT) 1. saniyede zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1): 2.26 lt (%88), zorlu vital kapasite (FVC): 2.41 lt (%81) ve FEV1/FVC: %115 bulundu. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) her iki akciğerde tüm zonlarda yaygın 1cm'den küçük nodüller, ince ve kalın duvarlı kistler izlendi (Resim 2). Yapılan bronkoskopisinde endobronşiyal lezyon saptanmadı. Bronkoalveolar lavajın (BAL) hücre sayımında alveoler makrofaj: %87, lenfosit: %6, nötrofil: %4, eozinofil: %3 oranlarında bulundu. BAL immunhistokimyasal boyamasında CD1A ile hücreler negatif



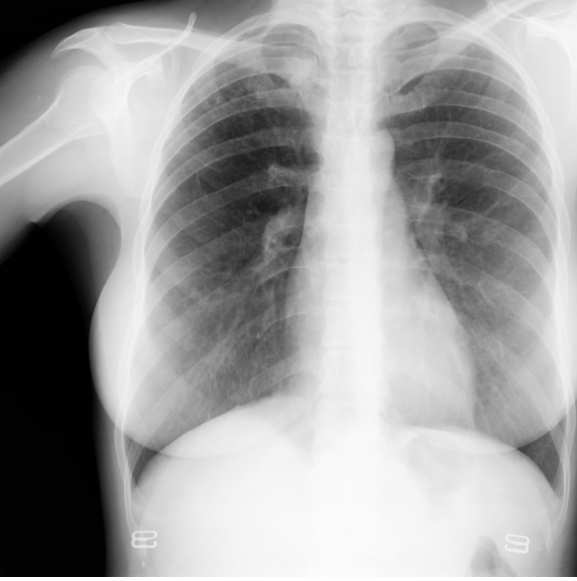
Resim 1. Bilateral kostodiafragmatik sinüsler korunmuş, her iki akciğerde retikülönodüler opasite artışı.



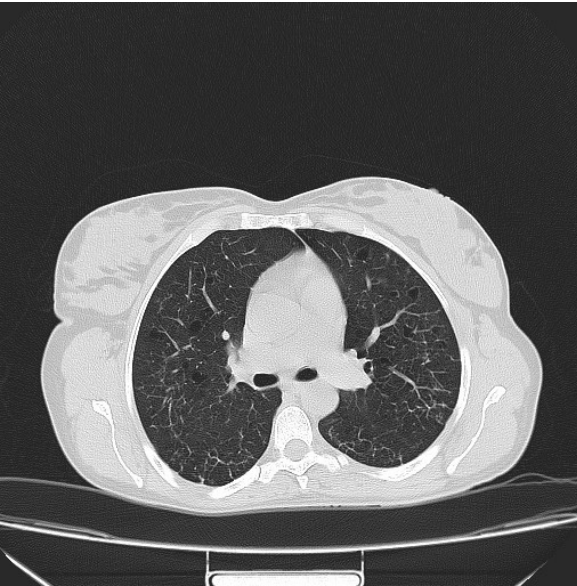
Resim 2. Her iki akciğerde tüm zonlarda yaygın 1cm'den küçük nodüller görünüm, ince ve kalın duvarlı kistler.

boyanırken; S-100 ile bir kaç hücrede pozitif boyanma tespit edildi. Bu klinik, radyolojik ve patolojik bulgularla hastaya pulmoner eozinofilik granülom tanısı konuldu. Tedavi olarak sigaranın bırakılması gerektiği söylenen has-

taya ek tedavi verilmedi. Sigaranın bırakılması sağlanan hastanın 3 ay sonraki kontrollerinde klinik, radyolojik olarak belirgin regresyon saptandı (Resim 3 ve 4). Kontrol SFT'sinde FEV1: 2.53 lt (%99), FVC: 2.81 lt (%95), FEV1/FVC: %110 olarak bulundu. Hastamızda tanı konulduğundan şu ana kadar (tam 15 ay) herhangi bir nöks saptanmadı.



Resim 3. PA akciğer grafisinde belirgin regresyon.



Resim 4. Her iki akciğerdeki kistik ve kaviter nodüllerde regresyon.

TARTIŞMA

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) genç, sigara içen hastalarda daha sık görülmektedir. Kadınlarda yaşamın ileri dönemlerinde görülür (1). Erişkinlerdeki insidansı tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojide sigara, immunolojik etkenler, viral ve malign hastalıklar olabilir. Genetik olarak X e bağlı geçiş görülebilir (5). Bazı olgularda ise somatik BRAF gen mutasyonu izlenmiştir (6). Bizim olgumuz da orta yaşlı bir bayan olup aktif sigara içicisidir. Hastaların çoğunda yaygın akciğer tutulumuna karşın semptomlar oldukça silik veya yoktur. Olguların yaklaşık %25'inde hastalık hiçbir belirti vermez ve rutin göğüs filminde saptanır. En sık rastlanan semptomlar öksürük ve efor dispnesidir. Olguların 1/3'ünde ateş, halsizlik, zayıflama gibi sistemik semptomlar, kemik ve deri tutulumu olabilir. Diyabetes insipidus, çomak parmak nadiren oluşur (7). Pnömotoraks en sık akciğer komplikasyonudur (8,9). Bizim hastamızın beş aydır devam eden efor dispnesi yakınması mevcut idi.

Radyolojik bulgular tipiktir. Olgumuzda olduğu gibi akciğer grafisinde tek veya iki taraflı yaygın alveolar dansite artışı ve retikülonodüler patern mevcuttu. YRBT tetkiki, pulmoner LHH (PLHH) tanısında büyük bir gelişme sağlamıştır ve bugün bu tanıdan kuşkulanıldığına yapılması gerekli olan bir tetkik halini almıştır. Tipik YRBT görünümü, fokal normal parankim ile birbirinden ayrılan ve daha çok üst orta zonlarda yayılım gösteren iyi sınırlı olmayan küçük nodülleri, kaviteli nodülleri, ince ve kalın duvarlı kistleri içerir (10). Solunum fonksiyonları %10 olguda normaldir. Restriktif, obstrüktif ya da mikst ventilasyon bozukluğu saptanabilir. Genellikle diffüzyon kapasitesinde azalma saptanır (11). Bizim olgumuzun YRBT'sinde yaygın kistik ve nodüler görünüm olmasına karşın SFT parametreleri normal sınırlarda idi. Radyolojik olarak genç, semptomsuz sigara içicilerde akciğer alanlarının üst yarısında baskın nodüler ve kistik görünüm varlığı PLHH tanısı için tipiktir.

Aksine, nadir saf nodüler formlar veya kaviteli akciğer nodülleri bulunan hastalarda, ayırıcı tanı listesinde; mikobakteri enfeksiyonu, diğer enfeksiyonlar, sarkoidoz, Wegener granülomatozu, kaviteli akciğer metastazları, bronşioalveoler karsinom, septik emboli akla gelmelidir. Ayrıca kadınlarda, saf kistik pulmoner LHH'nin lenfanjiyoleyomiyomatozdan ayırt edilmesi de gerekmektedir ve bu olgularda da anjiyomiyolipomlar gösterilebilir (12). Aynı zamanda LHH'de peribronşiyoler nodüller varken kostofrenik açılar korunur ve genellikle üst ve orta akciğer zonları tutulur, lenfanjioleyomiyomatoz ise nodüller yoktur ve tutulum uniformdur (13). Kesin LHH tanısı, hastalığa yakalanmış bir dokuda LH granülomunun tanımlanması ile konur. YRBT, transbronşiyal akciğer biyopsisi, BAL ve açık akciğer biyopsisi pulmoner LHH'nin tanısal yöntemleridir. İncelenen biyopsilerde Langerhans hücreleri, lenfosit, eozinofil, nötrofil, plazma, makrofaj, dev hücre ve fibroblastları içeren destrüktif granülomlar görülebilmektedir. Lavaj sıvısında CD-1 (+) taşıyan hücrelerin %5'den fazla ve S-100 ile boyanmanın pozitif olması da tanıda yardımcı olmaktadır. Bu hücreler elektron mikroskop incelemede Birbeck granüllerinin görülmesiyle de kolayca tanınırlar. BAL sanılanın aksine çok düşük duyarlılığa sahiptir. Hastaların tanısında nadiren yararlı olmasına rağmen; olgumuzda tanıya anamnez, tipik radyolojik bulgular ile birlikte BAL sıvısında S-100 ile boyanan Langerhans hücrelerinin görülmesi ile ulaşılmıştır (14). S-100 pozitif birkaç Langerhans hücresinin görülmesi tanı için yeterli değildir. Bu hücreler normal akciğerde ve olağan interstisyel pnömoni histolojik paterni gösteren hastalıklarda görülebilir. Ancak LHH kliniği şüpheli olmayan hastalarda görülmesi tanıya yardımcıdır. Transbronşiyal akciğer biyopsisi de ancak %16-40 olguda tanısal değer taşımaktadır. Bu ne-

denle kesin tanı için özellikle şüpheli, interstisyel fibrozisli, ayırıcı tanıda diğer hastalıkların da olabileceği düşünülen ve bazı asemptomatik olgularda açık akciğer biyopsisi önerilmektedir (15).

Tedavinin temelini sigarayı bırakma oluşturur. Progresif, sistemik semptomu olan veya solunum yetmezliği ile başvuran hastalarda steroid kullanılabilir (10). İmmünsüpresif ajanlar, gen tedavisi ve transplantasyon tedavide düşünülebilecek alternatiflerdir. Pulse steroid tedavisinin etkinliğini bildiren bir olgu sunumu da vardır (16). Hastamıza sigara bırakma danışmanlık hizmeti verilerek sigara bırakma tedavisi uygulanmıştır. Hastanın semptomlarının ağır olmaması ve klinik olarak stabil olması nedeniyle steroid tedavisi başlanmamıştır. Literatürde belirtildiği üzere (3,4,17), sigara bırakımı ile spontan regresyon görülen olgular gibi olgumuzun 3.ay kontrolünde klinik ve radyolojik regresyon izlenmiştir.

Bununla birlikte, sigara bırakılmasının uzun dönemdeki sonuçları belirsizdir ve sigara bırakılmasına rağmen nüks eden olgular da bildirilmiştir (18). Ayrıca akciğer transplantasyon sonrası nüks bildirilen olgular da vardır (19) Pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada nüks olan olgularda çoklu organ tutulumlarının olduğu, progresyonsuz yaşam sürelerinin daha az olduğu belirtilmiştir (20). Burada esas sorun bu hastaların ne sıklıkla takip edilmesi gerektiği ve nüks durumunda izlenecek tedavi algoritmasının belirlenmesidir. Özellikle yetişkinlerde sadece pulmoner tutulumu olan LHH olgularında bu konuda net bir algoritma mevcut değildir. Bu az rastlanan hastalık için nüks durumunda yapılacak tedavilerin geliştirilmesine ve takiplerin ne sıklıkla ve ne zamana kadar yapılacağına katkı sağlayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Histiocytosis syndromes. In Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2nd ed. USA: Churchill Livingstone 1995;493-511.
2. Nicholson S.H, Egeler M, Nesbit M.E. The epidemiology of langerhans cell histiocytosis. Hematology/Oncology Clinics of North America 1998; 12(2): 379-84.
3. Berna K, Enver Y, Melih B, Gökhan Y, Emel Ç, Nur Y. Spontaneous remission in pulmonary eosinophilic granuloma: a case report Eurasian J Pulmonol 2004; 6(2): 84-8.
4. Von Essen S, West W, Sitorius M, Rennard SI. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. Chest 1990; 98:765-7.
5. Cheryl L. Willman, Kenneth L. McClain. An Update On Clonality, Cytokines and Viral Etiology in Langerhans Cell Histiocytosis. Hematology/Oncology Clinics of North America 1998; 12:407-16.
6. Badalian-Very G¹, Vergilio JA, Fleming M, Rollins BJ. Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis. Annu Rev Pathol 2012;24:1-20.
7. Fuks L, Kramer MR, Shitrit D, Raviv Y. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis and diabetes insipidus in pregnant women: our experience. Lung 2014;192(2):285-7.
8. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: Evaluation of lesions on CT scans. Thoracic Radiology 1997;204:497-502.
9. Erkan A, Ersin A, Sibel A, Maruf Ş, Kemal B, Levent E. Spontan Pnömotoraksla Seyreden Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis: Olgu sunumu. Solunum Hastalıkları Cilt 22, Sayı 2, 2011,63-5.
10. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur Respir J 2006;27:1272-85.
11. Tazi A, Soler P, Hance A J. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur Respir Mon 2000;14:181-93.
12. Abi Khalil S, Gourdi AL, Aoun N, Nedelcu C, El Rai S, Moubarak E, Sfeir S, Willoteaux S, Aubé C. Cystic and cavitory lesions of the lung: imaging characteristics and differential diagnosis. J Radiol 2010; 91: 465-73.
13. Johnson S. Lymphangiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. Thorax 1999;54:254-264.
14. 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; 20:439-518.
15. Housini I, Tomaszefski JF Jr, Cohen A, Crass J, Cohen A, Crass J, Kleinerman JF. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy ArchPathol Lab Med 1994; 118: 523-30.
16. Şule A, Füsün Öner E, Ali, Beyhan D. Effect of pulse steroid therapy in a patient with Langerhans' cell histiocytosis. Respirology 2001;6:357-60.
17. Ertürk A, Ünsal E, Gülhan M, Canbakan S, Güler M, Çakır E, Gülhan EŞ, Çapan N. A case of pulmonary langerhans' cell histiocytosis: improved pulmonary lesions after smoking cessation in a female patient. Eurasian J Pulmonol 2007; 9(2):105-9.
18. 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 Res-pir Crit Care Med 1998; 157:2007-10.
19. Bénédicte E, Michèle B, Jean-Paul G, Fabrice T, Christophe B, Thérèse W, Robert L, Jean B, and Jean-François M. Relapsing Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis after Lung Transplantation. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998; 157 (1): 288-91.
20. Ji Won L, Hee Young S, Hyoung Jin K, Hyery Kim June Dong P, Kyung Duk P, Han-Soo K, Sung-Hye P, Kyu-Chang W and Hyo Seop A. Clinical Characteristics and Treatment Outcome of Langerhans Cell Histiocytosis: 22 Years' Experience of 154 Patients at a Single Center Pediatric Hematology and Oncology 2014;31:293-302.

Yazışma Adresi:

Dr. Melike Yüksel Yavuz
 İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve cerrahisi
 eğitim Araştırma hastanesi, göğüs hastalıkları,
 İZMİR, Türkiye
 yukselmelike@windowslive.com