



Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis Olgusu

A Case of Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis

Yelda Varol, Pınar Çimen, Nuran Katğı, Mehmet Ünlü, İsmail Kayaalp, Ahmet Üçvet, Sülün Ermete, Salih Zeki Güçlü

Özet

Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis daha çok genç, sigara içen erişkinlerde görülen etiyojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Otuz altı yaşında bayan hasta 4 aydır devam eden öksürük ve balgam çıkarma yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Yedi yıl günde 1 paket sigara anamnezi olan hastanın çekilen Yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisinde her iki akciğer parankim alanlarında üst ve orta zonlarda daha belirgin olarak, alt zonlarda ise daha hafif derecede ve küçük olarak izlenen kaviter lezyonlar, çevresinde buzlu cam dansitesinde infiltratif tutulumlar ve milimetrik buzlu cam dansitesinde nodüler görünümlem mevcuttu. Tanı açık akciğer biyopsisinde immünohistokimyasal boyama ile CD1a yüzey antijeni pozitifliği gösteren Langerhans hücrelerin görülmesiyle konuldu.

Anahtar Sözcükler: Langerhans hücreli histiositozis, akciğer tutulumu, sigara.

Abstract

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis is a rare idiopathic disorder mostly seen in young adult smokers. A 36-year-old female patient referred to our clinic with the complaints of cough and sputum production for the last four months. She had a smoking history of 7 packets per year (current smoker). In high resolution computed tomography, cystic appearances, which were more marked in upper lobes, ground glass opacities near the cystic lesions, and millimetric nodules around them were observed. A surgical biopsy showed a lymphocytic lung infiltrate with Langerhans cells immune staining with CD1a antigen positivity.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, pulmonary involvement, smoking.

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

Clinic of Chest Diseases, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Education and Training Hospital, İzmir, Turkey

Submitted (Başvuru tarihi): 11.11.2013 **Accepted (Kabul tarihi):** 13.12.2013

Correspondence (İletişim): Yelda Varol, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

e-mail: yeldavatansever@hotmail.com



Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) kemik iliği kökenli dendritik hücre yapısındaki histiyositlerin anormal proliferasyonu ve dokularda granülom oluşturacak şekilde infiltrasyonu ile karakterize nedeni bilinmeyen bir hastalık grubudur (1-2). Erişkin yaş grubunda nadiren görülürken çocuklarda daha sık saptanır (3). Langerhans hücrelerinin infiltrasyonu eozinofilik granülom, Hand-Schuller-Christian hastalığı veya Letterer-Siwe hastalığı olarak isimlendirilen 3 farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilir (4). Erişkinlerde pulmoner LHH (PLHH) neredeyse yalnızca sigara içenlerde meydana gelen ve nadir görülen bir bozukluktur. PLHH daha çok genç erişkinleri etkilemekte ve 20 – 40 yaş arasında en sık görülmektedir (5). Biz de nadir bir hastalık olması nedeni ile olgumuzu burada tartışmayı uygun bulduk.

OLGU

Otuz altı yaşında bayan üç aydır devam eden öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları ile başvurdu. Yedi paket/yıl sigara anamnezi vardı. Öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde genel durum iyi, bilinci açık ve koopereydi. Solunum sistem muayenesinde solunum sayısı 16/dk, bilateral solunum sesleri olağandı. Nabız: 80/dk, tansiyon arteriyel 130/80 mmHg, ateş yoktu, kalp sesleri olağandı. Diğer sistem muayenesi olağandı. Hemogram ve biyokimya değerleri normal sınırlarda olan hastanın eritrosit sedimentasyon hızı 32mm/saatti.

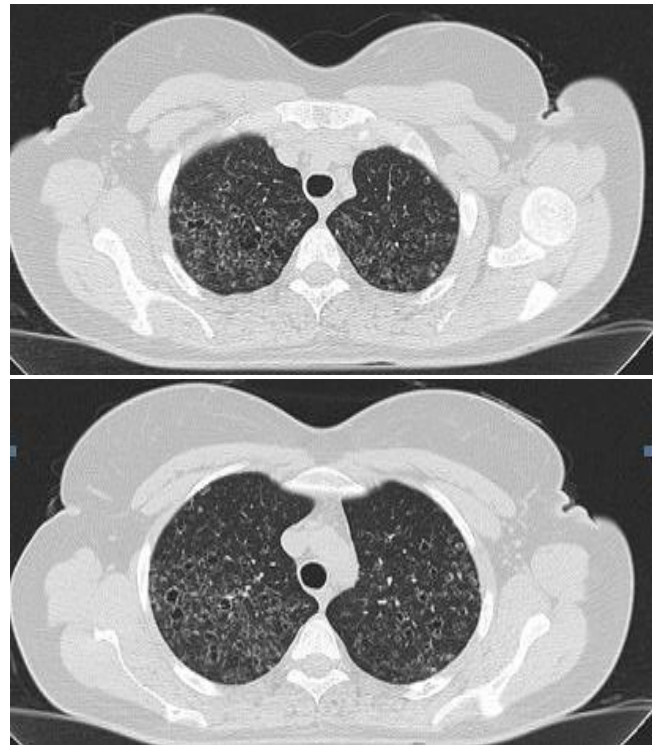
PA akciğer grafisinde bilateral üst ve orta zonlarda daha belirgin yer yer retiküler ve nodüler heterojen dansite artımları izlendi (Şekil 1). Solunum fonksiyon testinde FEV1: 2,82 L (%101) FVC: 2,98 L (%93) FEV1/FVC: %94 olarak saptandı. Karbonmonoksit difüzyon testinde (DLCO) hastanın difüzyon kapasitesinin orta derecede azalmış (%50) olduğu gözlemlendi. YRBT'de her iki akciğer parankim alanlarında üst ve orta zonlarda daha belirgin olarak, alt zonlarda ise daha hafif derecede ve küçük olarak izlenen kaviter lezyonlar, çevresinde buzlu cam dansitesinde infiltratif görünüm ve milimetrik buzlu cam dansitesinde nodüler görünüm mevcuttu (Şekil 2). Hastaya fiberoptik bronkoskopik muayene yapıldı. Orta lob medial segmentten yapılan BAL hücre sayımında %89 makrofaj, %5 eozinofil, %4 nötrofil lökosit %1 lenfosit izlendi. S100 ve CD1a immünohistokimyasal (IHK) tetkikinde boyama saptanmadı. Hasta bronkoskopi sırasında yapılan transbronşial biyopsiyi tolere edemedi ve hasta göğüs cerrahisi ile konsülte edilerek açık akciğer biyopsisine yönlendirildi.

Yapılan açık akciğer biyopsisinde üst lob wedge alt lob superior ve bazal segment wedge rezeksiyon materyallerinin

histopatolojik incelemesinde langerhans hücreleri, histiosit eozinofil, lökosit ve diğer enflamatuar hücrelerin oluşturduğu multipl interstisiyel nodüler infiltrasyonlar izlendi. Bu alanlara uygulanan IHK ile S100 pozitif ve CD1a pozitifliği gözlemlendi (Şekil 3). IHK bulguları ve histopatolojik bulgular ile olguya LHH tanısı konuldu. Başka bir organ tutulumu saptanmayan hastaya sigara bırakma danışmanlık hizmeti verildi, tedavi sürecinde sigarayı bırakan hasta klinik takibe alındı.



Şekil 1: PA Akciğer grafisi.

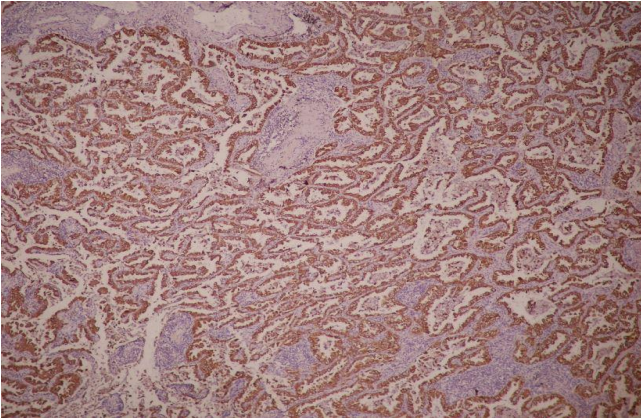


Şekil 2: Yüksek Rezolüsyonlu Toraks Bilgisayarlı Tomografi kesitleri.

TARTIŞMA

PLHH'in etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın hemen hemen sadece sigara içenlerde görülmesi çevresel bir faktörün hastalığı tetiklediğini düşündürmektedir (5). Önceleri belirgin bir erkek baskınlığı bildirilmişken günümüz verileri kadın erkek oranının eşitlendiği yönündedir (5,6). Bu farklılıkların olasılıkla zaman içerisinde sigara içme alışkanlıklarındaki değişiklikleri yansıtabileceği düşünülmektedir. Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle prevalans belirlemek güçtür, ancak Japonya'da bir yıl içerisinde 160 yeni olgu belirlenmiş ve prevalans erkeklerde ve kadınlarda 100.000'de 0,27 ve 0,07 olarak tahmin edilmiştir (7). Bizim olgumuz da orta yaşlı bir bayan olup aktif sigara içicisidir.

PLHH'de, patolojik sürecin oluştuğu bronşiyollerde çok sayıda LH birikimi olur. Lezyonlar fokaldır, distal bronşiyollerden bazılarını tutar, hepsinde bulunmaz. Bu dağılım, olasılıkla sigara içilmesi nedeniyle uyarılan bronşiyol epitelin mikro çevresine bağlıdır. Bronşiyollerde LH birikimi açısından bu değişimin önemli olduğu düşünülmektedir. Çok sayıda LH tarafından bronşiyollerin infiltrasyonu, LH öncülerinin LH oluşturmaları, lokal LH proliferasyonu ve/veya apoptozu uyaran mekanizmalara karşı azalmış LH duyarlılığı ile ilgili olabilir (8). Hastalığın nadiren de olsa sigara içmeyen erişkinlerde ve küçük çocuklarda ortaya çıkması hastalığın patogenezi sigara dışında farklı etkenlerin de olduğunu düşündürmektedir (8).



Şekil 3: Açık akciğer biyopsi materyalinin immünohistokimyasal boyama ile CD1a pozitifliği (CD1aX400).

PLHH klinik görünüm itibarıyla değişkendir, yani farklı tablolar görülebilir (5-9). Yaygın akciğer tutulumuna karşın semptomlar oldukça sildiriktir veya yoktur. Olguların yaklaşık %25'inde hastalık hiçbir belirti vermez ve rutin göğüs filminde saptanır. Olguların yaklaşık üçte ikisinde tanı anında solunum belirtileri, kuru öksürük ve eforla nefes darlığıdır. Buna spesifik olmayan semptomlar eklenebilir (ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı vb.). Olgula-

rın %10-20'si spontan pnömotoraks ile kendini gösterebilir. Pnömotoraks genç erkeklerde daha sık gelişir, hastalık seyrinde herhangi bir zamanda meydana gelebilir ve zorlu tedavi girişimleri gerektiren, iki taraflı ve/veya nöks eden tipte olabilir (5-9). Bizim hastamızın üç aydır devam eden öksürük ve balgam çıkarma yakınması mevcut idi.

PLHH'li hastaların SFT'leri normal olabildiği gibi obstrüktif, restriktif, mikst tipte solunum fonksiyon bozukluğu görülebilir (5). Hastaların çoğunluğunda obstrüktif fonksiyonel bozukluk görülür. Radyolojik değişiklikler çok belirgin olmasına karşın solunum fonksiyonları normal olabilir. Bizim olgumuzun YRBT'sinde yaygın kistik ve nodüler görünüm olmasına karşın SFT parametreleri normal sınırlar içerisinde ancak difüzyon kapasitesi düşük idi.

Akciğer grafisinde retikülomikronodüler infiltrasyon en sık görülen radyolojik görünümdür (8). YRBT tetkiki, PLHH tanısında büyük bir gelişme sağlamıştır ve bugün bu tanıdan kuşkulandığında 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 (8). PLHH'de lezyonların dağılımı sentrilobüllerdir. Bu hastalık ilerledikçe, kistik lezyonlar baskın bulgu haline gelir.

BAL sıvısında yüksek makrofaj sayıları içeren, 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 enfeksiyonunu, diğer enfeksiyonlar, sarkoidoz, Wegener granülomatozisi, kaviteli akciğer metastazları, bronşiyoloalveoler karsinom, septik emboli veya kaviteli *P. jiroveci* pnömonisi bulunmaktadır. Kadınlarda, saf kistik PLHH'nin lenfanjiyoleyomiyomatozisten ayırt edilmesi için anjiyomiyolipomlar gösterebilir (8). Hastamızın YRBT'sinde her iki akciğer parankim alanlarında üst ve orta zonlarda daha belirgin olarak, alt zonlarda ise daha hafif derecede ve küçük olarak izlenen kaviter lezyonlar, çevresinde buzlu cam dansitesinde infiltratif görünüm ve milimetrik buzlu cam dansitesinde nodüler görünüm mevcuttu.

Kesin LHH tanısı, hastalığa yakalanmış bir dokuda LH granülomunun tanımlanması ile konur. PLHH hastalarında transbronşiyal biyopsi LH granülomlarını gösterebilmesine karşın, histolojik kanıt daha sık olarak cerrahi biyopsi yoluyla elde edilir. Langerhans hücreleri S-100 ile boyanır. Bu hücreler CD-1 pozitifdir ve spesifik monoklonal antikor ile tanınabilir. BAL sanılanın aksine çok düşük duyarlılığa sahiptir ve hastaların tanısında nadiren yararlıdır (10).

Bizim olgumuzda da BAL'da langerhans hücresi saptanmadı. Hasta açık akciğer biyopsisine yönlendirildi. İHK bulguları ve histopatolojik bulgular ile olgumuza LHH tanısı konuldu.

Hastalığın tedavisinde ilk basamak sigaranın bırakılmasıdır. Progresif, sistemik semptomu olan veya solunum yetmezliği ile başvuran hastalarda steroid kullanılabilir (8). Hastamıza sigara bırakma danışmanlık hizmeti verilerek sigara bırakma tedavisi uygulanmıştır. Hastanın semptomlarının ağır olmaması ve klinik olarak stabil olması nedeniyle steroid tedavisi başlanmamıştır. Hasta halen klinik gözlem altındadır.

Hastalığın seyri oldukça değişken olup sigara bırakıldıktan sonra hastalığın düzelebileceği bildirilmiştir (11-13). Bununla birlikte, sigara bırakılmasının uzun dönemdeki sonuçları belirsizdir ve sigara bırakılmasına rağmen nükseden olgular da bildirilmiştir (14).

Her ne kadar akciğer Langerhans hücreli histiositozisine yol açan hastalık patogenezi aydınlanmaya başlamış olsa da, hastalığın yerleşimi ve kliniğin ortaya çıkışı ile ilgili mekanizmalar açık değildir. Bu az rastlanan hastalık için tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - Y.V., P.Ç., N.K., M.Ü., İ.K., A.Ü., S.E., S.Z.G.; Tasarım ve Dizayn - Y.V., P.Ç., N.K., M.Ü., İ.K., A.Ü., S.E., S.Z.G.; Denetleme - Y.V., P.Ç., N.K., M.Ü., İ.K., A.Ü., S.E., S.Z.G.; Kaynaklar - Y.V., P.Ç., N.K., M.Ü.; Malzemeler - İ.K., A.Ü., S.E., S.Z.G.; Veri Toplama ve/veya İşleme - Y.V., M.Ü., P.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - Y.V., S.E., S.Z.G., İ.K.; Literatür Taraması - Y.V., P.Ç., İ.K., N.K.; Yazıyı Yazan - Y.V., P.Ç., M.Ü., A.Ü.; Eleştirel İnceleme - Y.V., P.Ç., N.K., M.Ü., İ.K., A.Ü., S.E., S.Z.G.

KAYNAKLAR

1. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 329:208-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:157-66.
3. Malpas JS, Norton AJ. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27:540-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Hadjigeorgi C, Parpounas C, Zarmakoupis P, Lafoyianni S. Eosinophilic granuloma of the temporal bone: radiological approach in the pediatric patient. *Pediatr Radiol* 1990; 20:546-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 85:2278-90. [\[CrossRef\]](#)
6. Basset F, Corrin B, Spencer H, Lacronique J, Roth C, Soler P, et al. Pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:811-20.
7. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Tamakoshi A, Kuriyama T. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001; 40:998-1003. [\[CrossRef\]](#)
8. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27:1272-85. [\[CrossRef\]](#)
9. Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *HumPathol* 1983; 14:847-56. [\[CrossRef\]](#)
10. 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; 20:439518. [\[CrossRef\]](#)
11. 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. [\[CrossRef\]](#)
12. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115:1452-5.
13. Kömürcüoğlu B, Yalnız E, Büyüksirin M, Yuncu G, Çelikten E, Yücel N. Spontan regresyon izlenen pulmoner eozinofilik granüloma. *Solunum* 2004; 6:84-8.
14. 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 Respir Crit Care Med* 1998; 157:2007-10. [\[CrossRef\]](#)