

Pulmoner hipertansiyonunun nadir bir nedeni: Pulmoner Langerhans hücreli granülomatozis

A rare cause of pulmonary hypertension: pulmonary Langerhans cell granulomatosis

Dr. Yeşim Güray, Dr. Ramazan Astan, Dr. Esra Gücük, Dr. Ümit Güray

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Pulmoner Langerhans hücreli granülomatozis (PLHG), sigara içme ile ilişkili, hiperinflasyon ve/veya tıkalı akciğer hastalığı ile seyreden interstisyel bir hastalıktır. Pulmoner hipertansiyon ilerlemiş akciğer hastalığında görülen geç bir komplikasyondur ve sıklıkla kötü prognoz göstergesidir. Dört yıldır PLHG tanısıyla diltiazem ve kortikosteroid tedavisi gören 24 yaşında erkek hasta, nefes darlığı ve fonksiyonel kapasitesinin kötüleşmesi nedeniyle kardiyoloji kliniğinde incelendi. New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıfı 3 olan hastanın elektrokardiyografisinde sinüs ritmi ve sağ dal bloku izlendi. Sürekli dalga Doppler ekokardiyografi ile sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) 80 mmHg olarak hesaplandı. Yapılan sağ kalp kateterizasyonunda SPAB 70 mmHg, ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB) 44 mmHg ölçüldü. Vazodilatör tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla adenozin ile yapılan pulmoner reaktivite testinde OPAB'de önemli değişim izlenmedi. Bu sonuçlara dayanarak, hastaya medikal tedavi planlandı.

Anahtar sözcükler: Histiositozis, Langerhans hücreli; hipertansiyon, pulmoner; akciğer hastalığı/komplikasyon.

Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (PLCG) is a smoking-related interstitial lung disease characterized by hyperinflation and/or obstructive pulmonary disease. Pulmonary hypertension is a late complication of advanced pulmonary disease and often portends a poor prognosis. A 24-year-old male patient who had been receiving diltiazem and corticosteroid treatment with the diagnosis of PLCG for four years was examined by the cardiology clinic due to dyspnea and deterioration in his functional capacity. He was in New York Heart Association class III. The electrocardiogram showed sinus rhythm and right bundle branch block. Systolic pulmonary artery pressure (SPAP) was estimated as 80 mmHg with continuous-wave Doppler echocardiography. During right heart catheterization, SPAP was 70 mmHg and the mean pulmonary artery pressure (MPAP) was 44 mmHg. Vascular pulmonary reactivity test with adenosine did not result in a significant change in MPAP. Based on these findings, medical treatment was scheduled for the patient.

Key words: Histiocytosis, Langerhans-cell; hypertension, pulmonary; lung diseases/complications.

Pulmoner Langerhans hücreli granülomatozis (PLHG) ya da histiositozis X, sigara içimi ile ilişkili hiperinflasyon ve/veya obstrüktif akciğer hastalığı ile beraber seyreden interstisyel akciğer hastalığıdır.^[1] Prognozu oldukça değişken olan PLHG'de kendiliğinden gerilemeden şiddetli akciğer fibrozisi nedeniyle solunum yetersizliği ve ölüme kadar uzanabilen bir klinik seyir izlenebilmektedir.^[2] Pulmoner hipertansiyon (PHT) son dönem hastaların çoğunda saptanır ve idiyopatik pulmoner fibrozis veya son dönem amfizem gibi ilerlemiş akciğer hastalıklarına bağlı gelişen PHT'den daha şiddetlidir.^[3,4] Prognozu belirlemede oldukça önemli bir gösterge olan PHT'nin saptanma-

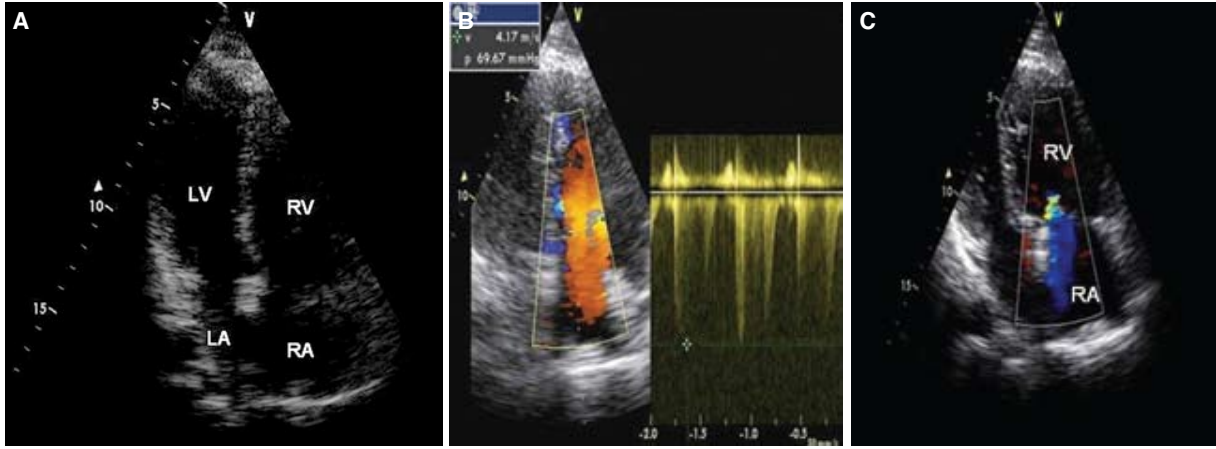
sında transtorasik ekokardiyografi (TTE) önemli bir yer tutmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yirmi dört yaşında, sigara kullanan erkek hasta, dört yıl önce kuru öksürük ve efor dispnesi yakınmaları ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş. Hastaya yapılan cerrahi eksizyonel biyopside eozinofilik granülomlar saptanmış ve hastaya PLHG tanısı konmuş. Sigarayla bırakması önerilen hastaya kortikosteroid tedavisine başlanmış. İki yıl önce yapılan TTE'de sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) 40 mmHg ölçülmüş. Sigarayla bırakmış olan ve dört

Geliş tarihi: 02.12.2007 Kabul tarihi: 31.01.2008

Yazışma adresi: Dr. Yeşim Güray, 42. Cad., 451. Sok., No: 7/23, 06551 Çukurambar, Ankara.
Tel: 0312 - 306 11 29 Faks: 0312 - 324 39 83 e-posta: yesimguray@gmail.com



Şekil 1. (A) Transtorasik ekokardiyografide apikal dört boşluk görüntüde genişlemiş sağ atriyum ve ventrikül. (B) Sürekli dalga Doppler ekokardiyografi ile triküspid regürjitan hızı. (C) Renkli Doppler ile triküspid yetersizliği. LA: Sol atriyum; LV: Sol ventrikül; RA: Sağ atriyum; RV: Sağ ventrikül.

yıldır diltiazem ve kortikosteroid tedavisi gören hasta, nefes darlığı şikayetinin artması ve fonksiyonel kapasitesinin kötüleşmesi, halsizlik ve bacaklarda şişme nedeniyle kardiyoloji kliniğine yönlendirildi. New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıfı 3 olan hastanın fizik muayenesinde kan basıncı 100/60 mmHg, kalp hızı 98/dk ve düzenli bulundu. Kalp oskültasyonunda ise ikinci kalp sesi sertleşmişti ve mezokardiyak odakta inspirasyon ile artan 2/6 derece sistolik üfürüm vardı. Solunum sistemi muayenesinde ise her iki akciğerde inspiratuvar raller duyuldu. Laboratuvar bulgularında hemoglobin 15.1 gr/dl, beyaz küre $6100/\text{mm}^3$, sedimantasyon hızı 40 mm/saat saptandı. Elektrokardiyografide sinüs ritmi ve sağ dal bloku izlendi. Arkadan çekilen akciğer grafisinde, her iki akciğerde mikronodüler ve interstisyel infiltrasyon bulguları vardı. Transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal bulunurken, interventriküler septum hareketi düzleşmişti. Sağ atriyum ve sağ ventrikülde genişleme izlendi (Şekil 1a). Renkli Doppler ile orta derecede triküspid yetersizliği saptandı. Sürekli dalga Doppler ekokardiyografi ile SPAB 80 mmHg olarak hesaplandı (Şekil 1b, c). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide her iki akciğerde posterior subplevral alanlarda, interlobüler-intralobüler septa kalınlaşmaları ile karakterize retikülomikronodüler görünüm vardı (Şekil 2). Sağ akciğer alt lob apikal segmentte subplevral hava kisti saptandı. Solunum fonksiyon testinde (SFT) CO difüzyon kapasitesinde ve vital kapasitede azalma, rezidüel volüm/total akciğer kapasitesi oranında artış izlendi. Sistolik pulmoner arter basıncının artış göstermesi nedeniyle, sağ kalp kateterizasyonu için hastanın yatırılmasına karar verildi. Sağ kalp kateterizasyonunda SPAB 70 mmHg, ortalama pulmoner

arter basıncı (OPAB) 44 mmHg ölçüldü. Prognoz ve vazodilatör tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla, güncel kılavuzların^[5] önerdiği şekilde adenozin ile yapılan pulmoner reaktivite testinde OPAB'de önemli değişim izlenmedi. Adenozin bolusları sonrası OPAB ≤ 40 mmHg olacak şekilde OPAB'de ≥ 10 mmHg'den fazla düşme öngörülen bu testte, 300 μgr adenozin sonrası OPAB 42 mmHg ölçüldü ve vazoreaktivite testi negatif kabul edildi. Bu sonuçlara dayanarak, hastaya medikal tedavi planlandı.

TARTIŞMA

Pulmoner Langerhans hücreli granülomatozis iyi seyirli bir hastalık gibi gözükmekteyse de, yeni yapılan çalışmalarda yetişkin hastalarda uzun dönem



Şekil 2. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide her iki akciğerde posterior interlobüler-intralobüler septa kalınlaşmaları ile karakterize retikülomikronodüler görünüm.

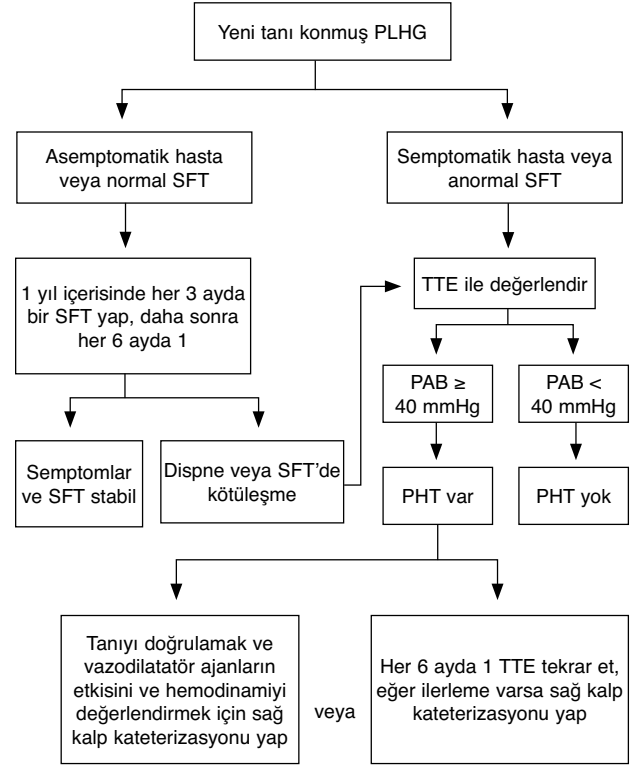
prognozun değişken olduğu bildirilmiştir.^[6] Pulmoner hipertansiyon özellikle ciddi olgularda ileri dönem hastalığın önemli bir komplikasyonudur.^[4] Pulmoner hipertansiyonun olası mekanizmaları arasında, intrin-sik proliferatif pulmoner vaskülopati, parenkimal fibrozis ile ilişkili olarak vasküler tıkanma veya yıkım, hipoksik vazokonstriksiyon ve yeniden biçimlenme yer almaktadır.^[7] Solunum fonksiyon testi parametreleri ile PHT arasında ilişki olmaması, akciğer parenkim hasarı ile PHT arasında doğrudan bir ilişki olmadığını göstermektedir.^[4]

Pulmoner Langerhans hücreli granülopatisi hastalarında sigaranın bırakılması ile olguların yaklaşık %50'sinde kendiliğinden gerileme görülebilmekteyse de,^[8,9] bazı olgularda sigaranın bırakılmasına rağmen hastalığın tekrarladığı bildirilmiştir.^[10] Her ne kadar kortikosteroit tedavisi semptomları ve radyolojik bulguları düzeltse de, solunum fonksiyonlarında önemli bir düzelme sağladığı kanıtlanamamıştır.^[11] Benyounes ve ark.^[12] PLGH tanısı konan bir hastada, kortikosteroid tedavisi sonrasında pulmoner vasküler direncin ve OPAB'nin düştüğünü ve solunum sıkıntısının düzeldiğini bildirmişlerdir.^[12] Ancak, bu bulguları destekleyen kontrollü bir çalışma veya olgu bildirimini yoktur. Olgumuzda da dört yıllık kortikosteroid kullanımına rağmen SPAB'de azalma saptanamamıştır.

Şiddetli, multisistemik tutulumu olan hastalarda, kortikosteroid tedaviye ek olarak sitotoksik ajanlar (vinblastin, metotreksat) da kullanılabilir.^[13,14] Fakat, bu grup ilaçların da yararlı etkileri kanıtlanmamıştır. Dirençli olgularda kullanılan 2-klorodeoksiadenozin ile de SFT'de düzelme sağlandığı gösterilememiştir.^[15,16]

Öte yandan, Dauriat ve ark.^[17] PLGH tanılı hastalarda, kistik akciğer hasarı sonucu gelişen ciddi solunum yetersizliği ya da PHT varlığında, akciğer transplatasyonunun olumlu sağkalım sonuçları ile uygun bir tedavi seçeneği olduğunu bildirmişlerdir.

Pulmoner hipertansiyonun klinik tanılarına göre yapılan Venedik sınıflamasında, histiyositozise bağlı gelişen PHT beşinci sırada, olası nedenler içerisinde sayılmaktadır.^[5] İdiyopatik PHT'de intravenöz sürekli prostaglandin (epoprostenol) tedavisi morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkilere sahiptir. Bu durumun tek istisnası ise pulmoner venoklüziv hastalığa ya da pulmoner kapiller hemanjiyomatozise bağlı gelişen PHT'dir. İntravenöz prostaglandinler ile bu grup hastalarda ciddi akciğer ödemi gelişebilmektedir.^[5] Benzer şekilde, intravenöz epoprostenol tedavisi ile PLHG'li hastalarda akciğer ödemi



Şekil 3. Pulmoner hipertansiyon tanısı konan pulmoner Langerhans hücreli granülopatisi (PLHG) hastalarının takip akış şeması. PAB: Pulmoner arter basıncı; PHT: Pulmoner hipertansiyon; SFT: Solunum fonksiyon testi; TTE: Transtorasik ekokardiyografi (kaynak 16'dan uyarlanmıştır).

oluşturduğunu bildiren yayınlar vardır.^[18] Bu durum, PLHG'de distal havayolları ve akciğer interstisyumunun tutulumu yanında, pulmoner vasküler yatağın da doğrudan etkilendiğini göstermektedir. Hastalığın erken evrelerinde histopatolojik olarak pulmoner vaskülopati gösterilmiştir.^[19] Langerhans hücrelerine bağlı gelişen pulmoner venüllerdeki tıkanıklık, pulmoner arter basıncının artmasına önemli oranda katkıda bulunur; bu nedenle, intravenöz prostaglandin tedavisi bu grup hastalarda gelişen PHT tedavisi için önerilmemektedir.^[4]

Hastalığın doğal seyri oldukça değişkenlik göstermektedir. Olumsuz sonuçları belirleyen faktörler, hastalığın geç yaşta başlaması, uzamış semptomlar, tekrarlayan pnömotoraks, kemik lezyonları hariç toraks dışı lezyonlar (granülomlar), radyolojik tetkiklerde yaygın kistlerin bulunması, tanı konduğunda SFT'nin ileri derecede bozuk olmasıdır.^[6,20] Ancak, bunların hiçbirini tek başına prognozu belirlemede yeterli değildir. Şiddetli PHT kötü prognoz belirleyicisi olmakla birlikte,^[4] bu hasta grubunda altta yatan akciğer parenkim hastalığının varlığı ve kliniğin çok spesifik olmaması PHT tanısı konmasını güçleştirmektedir.

Chaowalit ve ark.^[19] 123 hastayı inceledikleri bir çalışmada, PLHG tanısı konan hastalarda PHT'nin saptanması ve bu hastaların takibi için TTE'yi de içeren bir akış şeması önermişlerdir (Şekil 3).

Sonuç olarak, PLHG'li hastaların takiplerinde solunum sıkıntısı, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi ve seri TTE ile hemodinamik parametrelerin değerlendirilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

- Hance AJ, Cadranel J, Soler P, Basset F. Pulmonary and extrapulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). *Semin Respir Med* 1988;9:349-68.
- Hamada K, Teramoto S, Narita N, Yamada E, Teramoto K, Kobzik L. Pulmonary veno-occlusive disease in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis. *Eur Respir J* 2000;15:421-3.
- Harari S, Brenot F, Barberis M, Simmoneau G. Advanced pulmonary histiocytosis X is associated with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1997;111:1142-4.
- Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:216-23.
- Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.
- Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;346:484-90.
- Ryu JH, Krowka MJ, Pellikka PA, Swanson KL, McGoon MD. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc* 2007;82:342-50.
- 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.
- 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.
- 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.
- Schonfeld N, Frank W, Wenig S, Uhrmeister P, Allica E, Preussler H, et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993;60:38-44.
- Benyounes B, Crestani B, Couvelard A, Vissuzaine C, Aubier M. Steroid-responsive pulmonary hypertension in a patient with Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Chest* 1996;110:284-6.
- Bencic D, Smojver S, Boras Z, Potocki K, Batinic D. Progressive form of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in a female adult non-smoker. *Respirology* 2003;8:525-8.
- Liang GC, Granston AS. Complete remission of multicentric reticulohistiocytosis with combination therapy of steroid, cyclophosphamide, and low-dose pulse methotrexate. Case report, review of the literature, and proposal for treatment. *Arthritis Rheum* 1996;39:171-4.
- Pardanani A, Phylidy RL, Li CY, Tefferi A. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:301-6.
- Goh NS, McDonald CE, MacGregor DP, Pretto JJ, Brodie GN. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Respirology* 2003;8:91-4.
- Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006;81:746-50.
- Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600-7.
- Chaowalit N, Pellikka PA, Decker PA, Aubry MC, Krowka MJ, Ryu JH, et al. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1269-75.
- Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur Respir J* 1996;9:2002-6.