

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis

Erdoğan Çetinkaya¹, Akif Turna¹, Atayla Gençoğlu¹, Nur Ürer¹, Sedat Altın¹, Mehmet Ali Bedirhan¹, Dilek Yılmazbayhan²

¹ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

² İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji AD, İstanbul

ÖZET

Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis (LHH), CD1a yüzey antijeni taşıyan Langerhans hücrelerinin dokuları infiltrasyonu ile tanımlanan nadir interstisyel akciğer hastalığıdır. Daha çok genç erişkinlerde ve sigara içenlerde görülür. Nadir görülmesi nedeniyle hastanemizde tanı konulan iki olgu sunulmuştur. Birinci olgu 19 yaşında, erkekti. Bir buçuk paket/yıl sigara anamnezi mevcuttu. Bilateral spontan pnömotoraksa bağlı nefes darlığı, öksürük ve iki taraflı yan ağrısı yakınmasıyla başvurdu. İkinci olgu 20 yaşında, erkekti. Beş paket/yıl sigara anamnezi vardı. Şiddetli öksürük ve eforla nefes darlığı yakınmasıyla başvurdu. Olguların bilgisayarlı toraks tomografilerinde birinci olguda üst ve orta akciğer alanlarında kistik lezyonlar, ikinci olguda ise tüm akciğer alanlarında yaygın kaviter lezyonlar vardı. Tanı her iki olguya da açık akciğer biyopsisiyle konuldu. Piyeslerin immünohistokimyasal incelemelerinde Langerhans hücrelerinde CD1a yüzey antijeni iki olguda da pozitif.

Anahtar sözcükler: Langerhans hücresi, CD1a, S-100, histiositozis, pnömotoraks

Toraks Dergisi, 2003;4(2):186-190

ABSTRACT

Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis

Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis (LCH) is an uncommon interstitial lung disease characterized by tissue infiltration with CD1a expressing Langerhans cells. It occurs more commonly in heavy smokers and young adults. We present two patients with this rare entity who were diagnosed in our institution. The first patient was a 19-year-old man, with a smoking history of 1.5 packs/year. He admitted to hospital with the symptoms of breathlessness, cough, bilaterally chest pain as the result of bilaterally spontaneous pneumothorax. The second patient was a 20-year-old man, with a smoking history of 5 packs/year. He admitted to hospital strong cough, and breathlessness with exercise. Computerized tomography of chest showed cystic lesions at mid and upper zones in the first patient, where diffuse cavitory nodules at all zones in the second patient. The disease was diagnosed by open lung biopsy. The protein S-100 and CD1a surface antigens were found positive by the immunohistochemical staining of the biopsy specimens of both patients.

Key words: Langerhans' cell, CD1a, S-100, histiocytosis, pneumothorax

GİRİŞ

Eozinofilik granüloma terimi ilk defa 1940 yılında Lichtenstein ve Jaffe ile Otani ve Erlich tarafından kemikte osteolitik lezyonlar ve dokulardaki yoğun eozinofi-

lik infiltrasyon bulunan hastalar için kullanılmıştır. Daha sonra Farber eozinofilik granülomun, küçük çocuklarda görülen Letterer-Siwe hastalığı (diffüz, kötü prognozu, çoğunlukla infantlarda görülen) ve Hand-Schüller-Christian sendromuyla (ekzoftalmi, kraniyal tutulum ve diabetes insipidus) benzerliklerini ortaya koymuştur. 1953 yılında Lichtenstein, bu grup lezyonların Histiositozis X adı altında bir arada incelenmesini önermiştir. Son yapılan çalışmalarda ise Langerhans, hücrelerinin klonal proliferasyonunun gösterilmesiyle Langerhans

Yazışma adresi: Dr. Erdoğan Çetinkaya
Cevahir Kuru Sitesi H Blok D. 20
Merter, İstanbul
Faks: 0212 547 72 87
e-posta: ecetinkaya@superonline.com

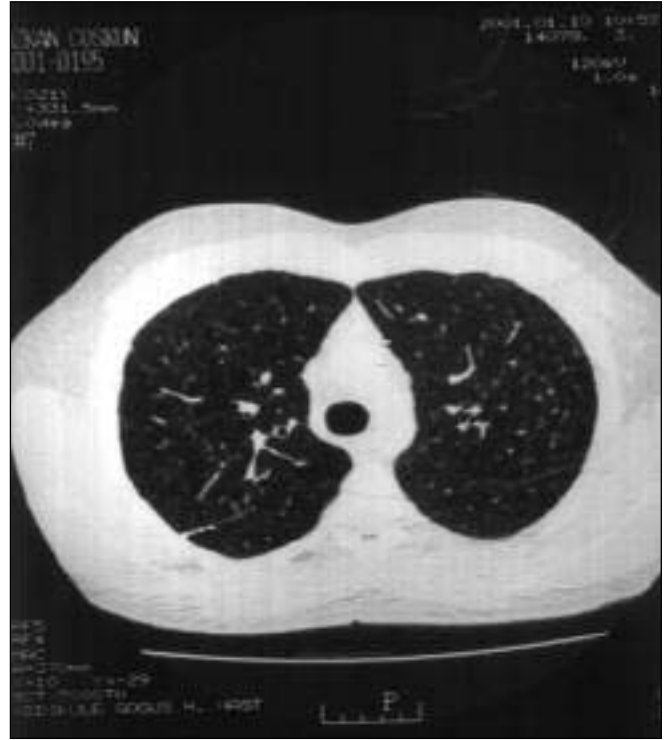


Resim 1. I. olgunun PA akciğer grafisi: Bilateral üst, orta ve kısmen alt alanlarda retikülonodüler dansite artışı.

Hücreli Histiositozis adının hastalığı daha iyi yansıtan terim olduğu ileri sürülmüştür. Bugün için akciğerlerde sınırlı olan hastalık için Eozinofilik Granüloma ya da Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis (LHH) terimi kullanılmaktadır [1,2,3]. Pulmoner LHH, sıklıkla genç erişkinlerde ve sigara içenlerde görülür. Hastalık her iki cinsi eşit oranda etkilemektedir. Görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Gaensler ve ark. diffüz interstisyel akciğer hastalığı nedeniyle açık akciğer biyopsisi yapılan hastalar arasında %5'ten daha az oranda bu hastalığa rastlamışlardır [4]. Nadir görülmesi nedeniyle hastanemizde tanı konulan iki olgu sunulmuştur.

OLGU I

On dokuz yaşında, erkek hasta ÖÇ, 1 yıldır öksürük, 3-4 aydır nefes darlığı ve iki taraflı yan ağrısı yakınmalarıyla başvurdu. Bir buçuk paket/yıl sigara anamnezi vardı. Fizik muayenesinde; genel durum iyi, bilinci açıktı ve işbirliği içindeydi. Solunum sisteminde; solunum sayısı: 28/dak, her iki hemitoraksın solunuma katılımı kısıtlı, her iki hemitoraksta hipersonorite, solunum sesleri azalmıştı. Nabız: 68/dak, T.A: 110/90 mmHg, kalp sesleri doğaldı. Diğer sistemlerde özellik saptanmadı. Lökosit 12 500/mm³, periferik formülde %10 eozinofili saptandı. Hemogram, rutin biyokimya ve tam idrar tahlili normaldi. Sedimentasyon 7 mm/saat. PA akciğer grafisinde bilateral hiler genişleme, her iki akciğer parankiminde üst ve orta zonlarda daha belirgin, alt zona inildikçe yoğunluğu azalan retikülonodüler görünüm vardı. (Resim 1). Hastaneye başvuru grafisinde yukarıdaki bulgulara ek olarak sağda daha belirgin bilateral pnömotoraks vardı. Toraks

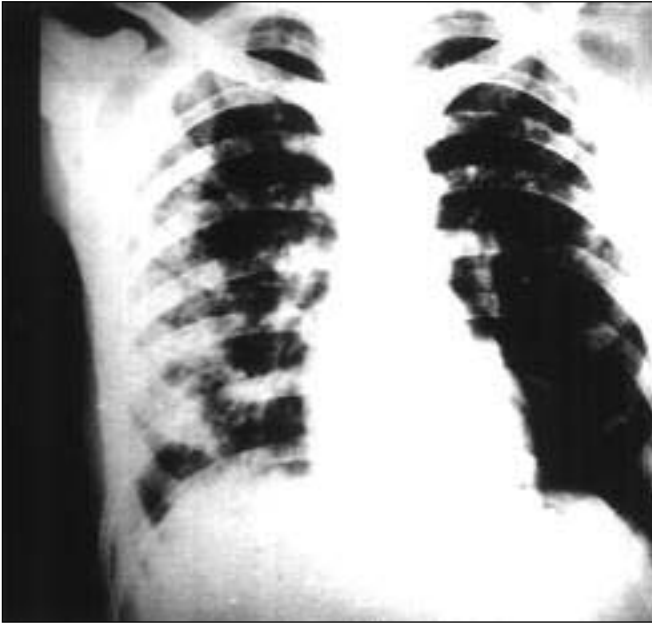


Resim 2. I. olgunun YRBT'si: Bilateral akciğer alanlarında kistik lezyonlar.

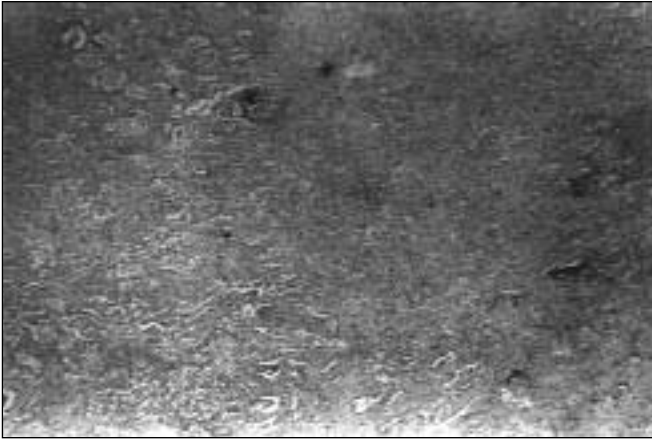
yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisinde, akciğer parankiminde üst ve orta zonlarda yoğunlaşan, bilateral, multipl kistler görüldü (Resim 2). Yapılan açık akciğer biyopsisinde; kesitlerde ortası boşluklar içeren nodüler infiltrasyon ve çevrede şişkin çekirdekli, geniş irregüler sınırlı hücre proliferasyonu ve eozinofil baskınlığında iltihabi hücre infiltrasyonu vardı. İmmünohistokimyasal incelemede proliferatif hücrelerin S-100, CD68 ve CD1a antikorları ile pozitif reaksiyon gösterdiği izlendi. Lizozim antikorlarına ise yanıt yoktu. Tedavi olarak hasta sigarayı bıraktı, ek tedavi verilmedi. İkinci kez pnömotoraks geçirdiğinden plörodez yapıldı. İki yıldır yakınmasızdır.

OLGU II

Yirmi yaşında, erkek hasta RÖ şiddetli öksürük ve eforla nefes darlığı yakınmasıyla başvurdu. 5 paket/yıl sigara anamnezi vardı. Özgeçmişinde, 2 yıl önce sağdan tüberküloz plörezi geçirmişti. Fizik muayenesinde genel durum iyi, bilinci açık ve işbirliği içindeydi. Solunum sisteminde, solunum sayısı: 20/dak, her iki akciğer üst ve orta alanlarında inspiratuar raller vardı. Sağ arka alt alanda solunum sesleri azalmıştı. Nabız: 96/dak, T.A: 110/90 mmHg, kalp sesleri doğaldı. Diğer sistemlerde özellik saptanmadı. Hemogram, rutin biyokimya ve tam idrar tahlili

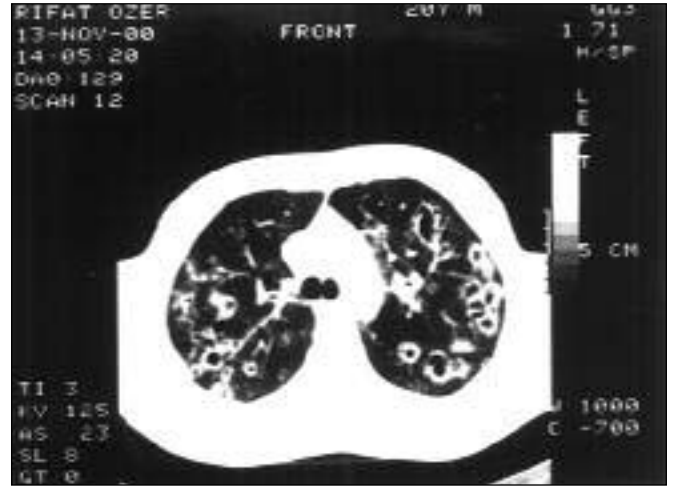


Resim 3. II. olgunun PA akciğer grafisi: Bilateral, lateralde daha yoğun kaviteli nodüler dansiteler.

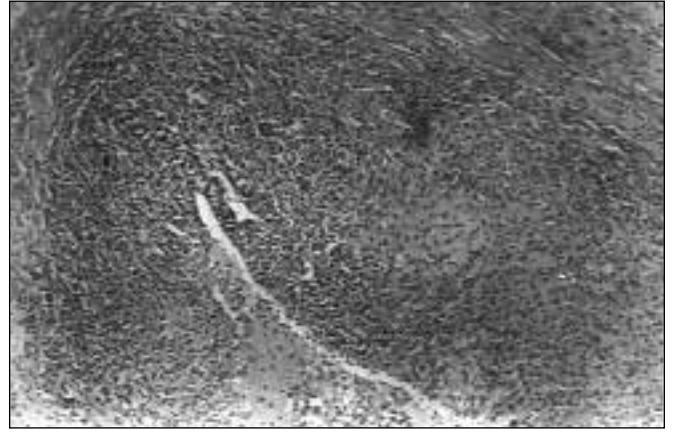


Resim 5. II. olgunun patolojisi: İnteristisyumda geniş hücresel infiltrasyon ve çevreye ışınsal uzanımlar (HE, x40).

li normaldi. Sedimentasyon 20 mm/saat. PA akciğer grafisinde, sağ sinüs kapalı, sağ diyafram konturu düzensiz, bilateral hiler genişleme, her iki akciğerde periferik yerleşimli, cidarları orta kalınlıkta kistik lezyonlar, üst ve orta zonlarda daha belirgin, tüm zonlarda retiküler görünüm mevcuttu (Resim 3). Solunum fonksiyon testleri; VC: 4.57 L (%86), FVC: 4.20 L (%83), FEV₁: 3.92 L (%91), FEV₁/FVC: %93.3. Toraks bilgisayarlı tomografisinde, akciğer parankim alanlarında üst ve orta zonlarda hakim yaygın, simetrik, en büyüğü 2 cm genişlikte irregüler kontur ve şekilli yer yer konfluens gösteren ince cidarlı kistik lezyonlar, en büyüğü 1 cm çapında yer yer



Resim 4. II. olgunun bilgisayarlı toraks tomografisi: Her iki akciğerde yaygın kaviteli nodüler dansiteler.



Resim 6. II. olgunun patolojisi: Santral kistik değişim gösteren infiltrasyon alanı, bol eozinofiller ve Langerhans hücrelerinden oluşan granülom yapısı (H.E, x100).

santrali kaviter yumuşak doku dansitesinde pulmoner nodüller izlenmekteydi (Resim 4). Yapılan açık akciğer biyopsisinde kesitlerde parankimde multifokal selüler nodüller dikkati çekmekteydi. Bu nodüller peribronşiyoler, septal ve subplevral lokaizasyonlu olup başlıca histiositik Langerhans hücreleri, eozinofiller, lenfositler, fibroblastlar izleniyordu. Nodüller periferde ışınsal uzantılar gösterirken bazılarında santral erime odakları mevcuttu. İmmünohistokimyasal incelemede proliferatif hücrelerin S100 ve CD1a antikolları ile pozitif reaksiyon gösterdiği izlendi (Resim 5,6). Tedavi olarak hasta sigarayı bıraktı ve steroid tedavisi başlandı. Dört ay süreyle steroidi kullandı ve kendiliğinden tedaviyi bıraktı. Tekrar sigara içmeye başladı. Semptomlarının tekrardan başlaması üzerine ikinci defa steroid başlandı ve 6 ay süreyle düzenli şe-

kilde kullandı. Tedavi süresince sigarayı bıraktı. Klinik ve radyolojik bulguları tamamen geriledi. Bir yıldır yakınmasıdır.

TARTIŞMA

Pulmoner LHH'nin etiyojisi hâlâ bilinmemektedir. Hastalığın hemen hemen sadece sigara içenlerde görülmesi nedeniyle sigaranın çevresel bir faktör olduğu kabul edilmektedir. Diğer çevresel faktörlerle hastalık arasında ilişki bulunamamıştır. Olgular sıklıkla 20-40 yaş arasındaki genç erişkinlerdir [3]. On yedi vakalık bir çalışmada ortalama yaş 34 (16-64) olarak saptanmıştır [5]. Olguların %25'i asemptomatik olup çekilen grafiler ile rastlantıyla yakalanmasına karşın çoğunda kuru öksürük ve nefes darlığı vardır. Ayrıca olgularda halsizlik, ateş ve kilo kaybı gibi genel semptomlar da bulunabilir [3]. Olgularımız genç yaşta idi ve ikisi de sigara kullanıyordu. Her iki olgunun da hastaneye başvurmalarına neden olan esas yakınmaları öksürük ve nefes darlığıydı.

Hastalığın tipik radyolojik bulguları üst ve orta zonlarda yaygın, simetrik olarak dağılmış olan retiküler, retikülo-nodüler, kaviteleşmiş nodüler infiltrasyonlardır. İleri evredeki hastalarda ise bal peteği görünümü saptanabilir. Normal ya da yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı akciğer tomografilerinde akciğerlerin iç alanlarında ince duvarlı kistler, nodüller, kaviteli nodüller, buzlu cam görünümü akciğer grafisine ek olarak görülebilir [6,7,8,9]. Hastalarda yaklaşık %10 oranında pnömotoraks görülür ve sıklıkla tekrarlar [3]. Birinci olgunun radyolojisinde üst ve orta zonlarda yoğunlaşan, bilateral, multipl kistler görülürken, ikinci olguda üst ve orta zonlarda yoğun, bilateral, ince cidarlı kistik lezyonlar ile yer yer santrali kaviter yumuşak doku dansitesinde pulmoner nodüller görüldü. Birinci olguda hastaneye ilk başvurusunda bilateral pnömotoraks vardı. Daha sonraki izlemlerinde bir kez daha soldan spontan pnömotoraks geçirdi.

Solunum fonksiyon testlerinde %10 olguda solunum fonksiyonları normaldir. Restriktif, obstrüktif ya da mikst ventilasyon bozukluğu saptanabilir [3,6]. Çoğunlukla diffüzyon kapasitesinde azalma saptanır.

Bronkoalveoler lavaj hastalığın tanısında kullanılmaktadır. BAL sıvısında CD1a yüzey antijeni taşıyan Langerhans hücrelerinin diğer hücrelere oranının %5'ten fazla olması hastalık için anlamlıdır. Bu bulgunun hastalık için özgüllüğünün yüksek fakat duyarlılığının oldukça düşük (%25 altında) olduğu da unutulmamalıdır [3]. BAL ile alınan sıvının elektron mikroskopik incelemesinde histiositik hücrelerde Birbeck granüllerinin gösterilmesiyle de tanı konulabilmektedir [10]. Transbronşiyal akciğer biyopsiyle tanısal materyal alınabilir, fakat açık

akciğer biyopsisi hastalığın kesin tanısı için genellikle tercih edilir [3]. Hastalığın histopatolojik bulguları Langerhans hücreleri içeren granümatöz lezyonların görülmesidir. Kesin tanı, Langerhans hücrelerinin anti-CD1a monoklonal antikorlar kullanılarak immünohistokimyasal boyamayla gösterilmesiyle ya da elektron mikroskopik çalışmayla bu hücrelerde Birbeck granüllerinin görülmesiyle konulur. Langerhans hücreleri S-100 kalsiyuma bağlı proteini taşırlar. Diğer hücreler de bu proteini taşıdığından özgüllüğü düşüktür [3].

Her iki olgumuzun tanıları açık akciğer biyopsiyle alınan materyalin immünohistokimyasal incelemeleriyle, S-100 proteini ve CD1a yüzey antijeni pozitif olan Langerhans hücrelerinin oluşturduğu granümatöz lezyonların görülmesiyle konuldu.

Hastalığın prognozunu birkaç faktör etkilemektedir. Başlangıç yaşının çok genç olması ya da ileri yaş, sistemik semptomların varlığı, tekrarlayan pnömotoraks, ekstratorasik hastalık varlığı (kemik lezyonları hariç), YRBT'de yaygın kistik lezyonların varlığı, solunum fonksiyon testlerinde belirgin düşüklük saptanması hastalığın prognozunu kötü olduğunu gösterir [11,12,13]. Tedavide ilk basamak sigaranın bırakılmasıdır. Hasta asemptomatik ise kortikosteroidler kullanılır. Prednizon 0.5-1 mg/kg/gün dozunda başlanır daha sonra kademeli olarak düşülerek 6-12 ay tedaviye devam edilir. Son yapılan bir çalışmada kortikosteroidle tedaviyle klinik yakınmalarda ve radyolojik bulgularda düzelme gözlenirken solunum fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir [10]. Birinci olgumuz sigarayı bıraktı. Ek tedavi verilmedi. İkinci kez pnömotoraks geçirdiğinden plörodez yapıldı. İki yıldır yakınmasıdır. İkinci olgumuz sigarayı bıraktı ve steroid tedavisi başlandı. Tedaviyle klinik ve radyolojik bulguları tamamen geriledi. Bir yıldır yakınmasıdır.

Genç, tekrarlayan pnömotoraks anamnezi olan ve sigara içen hastalarda, özellikle üst ve orta akciğer alanlarında ince, kistik lezyonların varlığında ön planda pulmoner LHH düşünülmesi ve tanısal girişimler açık akciğer biyopsisine kadar götürülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Caldwell SH., Brantley K., Dent M. et al. The hepatopulmonary syndrome masquerading as pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Ann Intern Med* 1994;121:34-6
2. Pietra GG, Salhany KE. Lymphoproliferative and hematologic diseases involving the lung. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Editor A P Fishman. 3rd ed. 1998;76(2):1875-76
3. Tazi A, Soler P, Hance A J. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir Mon* 2000;14:181-93
4. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, reontgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thor Surg* 1980;30:411-25
5. Asamoto H, Kitaichi M, Nagai S et al. Pulmonary eosinophilic

- granuloma-clinical analysis of 17 patients. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1995;33(12):1372-81(Medline)
6. Lillington GA. Diffuse interstitial patterns. A Diagnostic Approach to Chest Diseases. Williams&Wilkins Third ed. pp.312-13
 7. Moore A.D A., Godwin J D., Müller N L. Et al. Pulmonary Histiocytosis X: Comparison of radiographic and CT findings. *Radiology* 1989;172:249-54
 8. Brauner M W., Grenier P., Moulehi M M. et al. Pulmonary Histiocytosis X: Evaluation with high resolution CT. *Radiology* 1989;172:255-58
 9. Fişekçi F, Özdemir A, Barcan F ve ark. Akciğerde bir eozinofilik granülom olgusu. *Solunum* 1996;20:665-72
 10. Smith M C. Eosinophilic granuloma. Manual of clinical problems in pulmonary medicine.. Ed. Bordow AR and Moser MK. Little, Brown and Company, New York, USA 1996;4:441-45
 11. Schönfeld N, Frank W, Weing S, et al. Clinical and radiological features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993; 60:38-44
 12. Basset F, Corrin B, Spencer H, et al. Pulmonary Histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:811-20
 13. Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, et al. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur Respir J* 1996;9:2002-6