

Pnömotoraks ile Başvuran Langerhans Hücreli Histiositoz: Olgu Sunumu

Deniz TUĞCU *, Ferhan AKICI *, Arzu AKÇAY *, Zafer ŞALCIOĞLU *,
Gönül AYDOĞAN *, Hülya ŞEN *, Metin DEMİRKAYA *, Sergülen DERVİŞOĞLU **

Pnömotoraks ile Başvuran Langerhans Hücreli Histiositoz: Olgu Sunumu

Langerhans Hücreli Histiositozda (LCH) pulmoner tutulum ender görülmekle birlikte, genç erişkinlerdeki pulmoner fibrozun ve balpeteği görünümünün önemli nedenlerindedir. Ender olarak pulmoner LCH, spontan veya yineleyen pnömotoraks ile komplike olabilir. İzole veya çoklu organ yetmezliği ile görülebilir. Bu makalede cilt lezyonları olan, hematopoetik ve akciğer tutulumlu 4 aylık kız hasta tanımlanmıştır. Olguda pulmoner LCH un tipik radyolojik bulguları, spontan pnömotoraks ile komplike olmuştur. Prezantasyonu, radyolojik bulguları, tedavi ve 3 yıl içindeki klinik izlemi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Langerhans Hücreli Histiositoz, pulmoner tutulum

Langerhans-Cell Histiocytosis Presented with Pneumothorax: Case Report

Pulmonary involvement of Langerhans cell histiocytosis (LCH) is an uncommon but important cause of pulmonary fibrosis and honeycombing in young adults. Rarely, pulmonary LCH may be complicated by spontaneous and recurrent pneumothorax. It may be isolated or associated with multiple organ involvement. We herein describe a case of LCH with skin lesions, hematopoetic system and pulmonary involvement in a 4-month-old girl. The case was complicated by spontaneous pneumothorax with typical radiologic findings of pulmonary LCH. Her presentation, radiologic findings, treatment and clinical course during three years of follow-up are discussed.

Key words: Langerhans-cell histiocytosis, pulmonary involvement

GİRİŞ

Langerhans Hücreli Histiositoz (LCH), kemik iliğinden kaynaklanan ve deriden lenf nodlarına göç etme yeteneğinde olan Langerhans hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır ⁽¹⁾. Kliniği izole kemik tutulumundan multisistem hastalığa varan değişiklikler göstermektedir. Çocukluk çağında pulmoner tutulum çoğunlukla dissemine formdadır ve izole pulmoner lezyonlar erişkinlerin tersine enderdir ⁽²⁾. Akciğer bulguları tanı anında olabilir veya hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir. Spontan pnömotoraks pulmoner LCH tanılı çocukların yaklaşık % 10'unda gözlenir ve erişkin döneminde yineleyebilir ⁽³⁾. Akciğer tutulumu LCH da kötü prognostik faktör olarak kabul edilmemekle birlikte tedavinin akciğere olan toksisitesi önemli pulmoner sekele neden olabilir ⁽⁴⁾. Yineleyen pnömotoraks erişkinlerde kötü prognozlu olmasına rağmen, çocukluk yaş grubunda sınırlı sayıda olgu olduğundan prognostik önemi belli değildir.

OLGU SUNUMU

Dört aylık kız hasta ciltte döküntü, nefes almada zorluk, karın şişkinliği şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinden NSD ile, term, 3060 g doğduğu, postnatal yedinci gününde döküntüler nedeniyle sepsis gözlem tanısıyla hastaneye yattığı, infeksiyon belirteçlerinin (-) bulunduğu, konjenital infeksiyon yönünden bakılan TORCH (Tokso plazma, Rubella, Sitomegalovirus, Herpes virus) serolojik tetkiklerinin de (-) bulunduğu, der-

Alındığı Tarih: 21.09.2011

Kabul Tarihi: 29.01.2012

* Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği

** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

matoloji ile izlemelerine devam edildiği öğrenildi. Hastanın öyküsünden cilt döküntülerinin giderek arttığı, iki aydır karında şişkinlik geliştiği ve son zamanlarda bu şişkinliğin daha belirginleştiği ve nefes almada güçlük yakınmasının eklendiği anlaşıldı.

Fizik muayenede 5100 g, genel durumu kötü, soluk görünümlü idi. Tüm vücutta yaygın papüloskuamöz hemorajik döküntüleri mevcuttu (Resim 1). Saçlı deride seboreik dermatit vardı. Solunum dispneik ve taşipneik idi, peroral siyanozu mevcuttu. Dakika solunum sayısı 70, dinlemekle solunum sesleri sağda daha belirgin olmak üzere bilateral azalmıştı. Batın distandü, Hepatomegali 2 cm, splenomegali 3 cm idi.



Resim 1. Hastanın başvuru sırasındaki cilt döküntüleri.

mEq/L, K 4.2 mEq/L, total bilirubin 0.4 mEq/L, direkt bilirubin 0.3 mEq/L, total protein 4 g/dL (4.4-7.7g/dL), albumin 2.7 g/dL, trigliserit 182 mg/dL, kolesterol 78 mg/dL, LDH 772 İÜ/L (100-400 İÜ/L), ferritin 422 ng/mL (40-200 ng/mL) idi. Kan gazında pH:7.38, pCO₂ 43, HCO₃ 25.6 olarak saptandı. Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde normoselüler, heterojen, infiltrasyon göstermeyen kemik iliği, her 3 seri matürasyonu yeterli, myeloid/eritroid 2/1, blast gözlenmedi, megakaryosit (+) bulundu. Hemofagositoz gözlenmedi.



Graf 1. PA akciğer grafisinde başvuru sırasında görülen pnömotoraks görünümü.

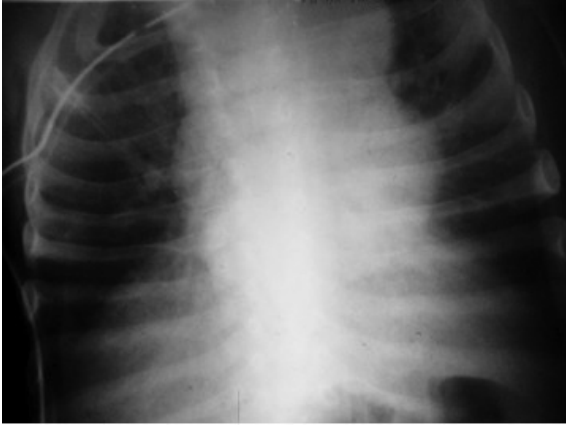
Laboratuvar bulgularında Hb 9 gr/dL, Hct % 27, lökosit 9600/mm³, MNS 5300/mm³, trombosit 91000/mm³ bulundu. Periferik yaymada % 56 PNL, % 8 monosit, % 4 çomak, % 32 lenfosit, trombosit kümesi (+), atipik hücre görülmedi. Sedimentasyon 62 mm/saat, tam idrar tahlilinde dansite=1020, pH=5.5, lökosit ve eritrosit görülmedi, nitrit (-) bulundu. CRP (+++) bulunan hastanın mikrobiyolojik incelemelerinde hemokültür steril seyretti.

Koagulasyon testlerinde PT:12 sn, aPTT:29 sn, INR:1.5, fibrinojen:87 mg/dL idi. Biyokimyasal incelemelerde AST:42 Ü/L, ALT: 27 Ü/L, Üre:31 mg/L, Kreatinin:0.3 mg/L, Na 135

mEq/L, K 4.2 mEq/L, total bilirubin 0.4 mEq/L, direkt bilirubin 0.3 mEq/L, total protein 4 g/dL (4.4-7.7g/dL), albumin 2.7 g/dL, trigliserit 182 mg/dL, kolesterol 78 mg/dL, LDH 772 İÜ/L (100-400 İÜ/L), ferritin 422 ng/mL (40-200 ng/mL) idi. Kan gazında pH:7.38, pCO₂ 43, HCO₃ 25.6 olarak saptandı. Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde normoselüler, heterojen, infiltrasyon göstermeyen kemik iliği, her 3 seri matürasyonu yeterli, myeloid/eritroid 2/1, blast gözlenmedi, megakaryosit (+) bulundu. Hemofagositoz gözlenmedi.



Graf 2. Toraks BT de sağ akciğerde pnömotoraks ve kistik değişiklikler.



Grafi 3. Toraks tübü takılıp su altı drenajına alındıktan sonra pnömotoraksın PA akciğer grafisinde gerilemesi.

Radyolojik incelemelerde PA akciğer grafisinde sağ akciğerde pnömotoraks saptandı (Grafi 1). Kraniyografi normal bulundu. Batın ultrasonografisinde homojen hepatomegali, parenkim ekojenitesinde diffuz artış (Grade 1), homojen splenomegali, batında az miktarda serbest koleksiyon vardı. Toraks Ultrasonografisinde sağ akciğerde normal doku izlenemedi. Toraks BT de mediastende paratrakeal konglomere lenfadenopati, kistik görünüm ve sağ tansiyon pnömotoraks saptandı (Grafi 2).

Hastaya hemokültür alınıp ampisilin-sulbaktam ve sefotaksim tedavisi başlandı. Çocuk cerrahisi ile konsülte edildi, toraks tübü takılıp su altı drenajına alındı (Grafi 3). Cilt biyopsisi yapılan hastanın histopatolojik incelemesinde epidermin altından başlayarak dermis

içine uzanım gösteren iri lobule çekirdekli geniş eozinofilik stoplazmalı histiositik hücreler, aralarında ekstravaze eritrositler ve proliferen damarlar gözlemlendi. İmmunohistokimyasal boyamada CD1a ve S100 antikoru ile histiositik hücrelerde yaygın ekspresyon vardı. Multi-sistem tutulumlu yüksek risk Langerhans Hücreli Histiositoz tanısı alan hastaya Langerhans Hücreli Histiositoz-III protokolu A kolu başlandı (Prednizolon 40 mg/m²/gün 1-28. gün, Vinblastin 6 mg/m²/gün, 1., 8., 15., 22., 29., 36. gün). Birinci inisiyal kür tedavi sonu klinik değerlendirmede döküntülerin belirgin oranda gerilediği, döküntü yerlerinde hiperpigmentasyon lekeleri kaldığı, solunum sıkıntısı kaybolduğu, batın distansiyonunun belirgin gerilediği gözlemlendi. Laboratuvar ve radyolojik değerlendirmelerinde de Hb 11.5 g/dL, Hct % 35, lökosit 12000/mm³, MNS 3440/mm³, trombosit 343000/mm³, sedimentasyon 25/54 mm/saat, AST 47 Ü/L, ALT 44 Ü/L, total protein 6.4 g/dL, albumin 3.9 g/dL, Batın ultrasonografisi normal, toraks BT de mediastende konglomere lenfadenopati, akciğer parenkiminde fibrotik alanlar bulundu. İyi tedavi yanıtı aktif hastalık olarak değerlendirilen hastanın inisiyel tedavisi yinelenildi. İkinci kür tedavi sonu değerlendirmede döküntülerde tam gerileme olduğu, solunum sisteminin normal olduğu, batın muayenesinde batının rahat, hepatomegali 1 cm, splenomegali olmadığı gözlemlendi. Hemogram, sedimentasyon, biyokimya, batın USG Normaldi. Toraks BT de sağ akciğer üst lobda fibrotik değişiklikler, mediastende lenf nodlarında belirgin gerileme olan hasta aktif olmayan hastalık olarak değerlendirildi ve bir yıl süre ile vinblastin, prednizolon, 6 merkaptopurinden oluşan idame tedavisini aldı. Kemoterapi kesimi değerlendirmesinde cilt bulguları yoktu, hepatosplenomegali saptanmadı, Batın USG normaldi, toraks BT normal sınırlardaydı. Hastanın tedavi kesimi sonrası 3 yıllık izleminde hastalık aktivasyonu gözlenmedi, pnömotoraks tekrarlamadı (Resim 2).

TARTIŞMA

Langerhans hücreleri, dendritik hücrelerin alt grubudur, derinin epidermal tabakasında yer alırlar ve 1860 yılında Paul Langerhans tarafından tanımlanmıştır. Bu hücreler patojenik organizmayı tanıtır, fagosite ederler, matürleşirler, lokal lenf nodu drenaj bölgesine giderler ve bu patojenlerin T ve B hücre immün yanıtını uyarma yeteneğinde olan protein kısımlarını sunarlar.

LCH da etkilenen organ ve dokularda monositik hücreler ve langerhans hücreleri birikimi

olmaktadır. Langerhans hücreleri normalde deri, lenf nodları, bronş mukozası ve timusta bulunmakla birlikte, LCH da bu hücrelerin dağılımı değişmektedir. Hastalık tek bir organda, genellikle kemikte sınırlı kalabileceği gibi, birçok doku ve organı da tutabilmektedir. Etiyoloji tam olarak bilinmemesine rağmen, viral infeksiyon, antijene maruz kalma ve somatik mutasyonlarla ilgili teoriler vardır ⁽⁵⁾.

Çocukluk çağı LCH da pulmoner tutulum hastalığının başlangıcında % 23-50 oranında bildirilmiştir ^(6,7). Braier ve ark. 220 pediatrik LCH lu hastanın 36'sında pulmoner tutulum olduğunu, bunların da 2'sinde izole akciğer tutulumu olduğunu bildirmiştir ⁽⁴⁾.

Hastalığın radyolojik bulguları evreye göre değişmektedir. Erken evrelerde diffuz bilateral nodüller gözlenmektedir. Orta ve üst akciğer alanları alt zonlara göre daha fazla tutulmaktadır. İnterstisyel tutulum bronşiollerin duvarına uzanan interstisyel hücre infiltrasyonuna bağlıdır. İnfiltrat LH hücreleri, eozinofiller, lenfositler, fibroblastlar ve dev hücreler içerir. Hastalık ilerledikçe bu nodüllerin kistik form aldığı düşünülmektedir. Kistik formun gelişiminden sonra akciğer grafisinde retiküler görünüm oluşur. Bu kistlerin distal hava yollarının genişlemesi sonucu oluşan bronşiol obstruksiyondaki check-valve mekanizması ile oluştuğu düşünülmektedir ve yalnızca primer lezyondaki kaviter nekroz nedeniyle değildir. Bu kistler akciğer periferinde yer aldıklarında kolaylıkla rüptüre olup, pnömotoraksa neden olabilirler. İnce duvarlı hava dolu kistlerin birikimi ile akciğerde balpeteği görünümü meydana gelir ⁽⁸⁾. Timik tutulum LCH da oldukça enderdir ve büyük anterior mediastinel kitle oluşumuna neden olabilir. Bu kitlelerde benekli kalsifikasyonlar görülebilir. Bu kalsifikasyonlar BT'de görülüp düz grafide görülemez, bu da teratomlardaki kalsifikasyonlardan ayırt edilmesini sağlar ^(9,10).

Radyolojik lezyonlarla uyumlu olmayan nonspesifik solunum bulguları oluşabilir ve hastalığın akciğer tutulumunun tanısında yardımcı olmayabilir. Solunum sistemi muayenesi genellikle normal veya nonspesifiktir. Raller, solunum seslerinde azalma veya wheezing duyulabilir. Pulmoner fonksiyon testleri obstruktif, restriktif veya mikst patern gösterebilir. Akciğer lezyonlarının oluşma zamanında büyük farklılıklar gözlenmektedir. Bazı hastalarda bu lezyonlar tanı anında gelişirken, bazılarında hastalığın daha sonraki dönemlerinde meydana gelebilmekte, diğer organ ve dokulardaki hastalığın reaktivasyonu ile birliktelik gösterebilmektedir. Hasta remisyona girince kaybolmaktadır. Langerhans hücreli histiositozda akciğer tutulumu kötü prognoz olarak kabul edilmeyip % 50 hastada sekelsiz tam iyileşme gözlenmektedir ⁽⁴⁾. Metotreksat ile tedavi edilen hastalarda akciğer fibrozuna bağlı ağır pulmoner sekel bildirilmiştir. Soliter makronodüller erişkin hastalardaki pulmoner histiositozun atipik bulgusu olarak düşünülmektedir ve pediatrik dönemde tanımlanmamıştır.

Pediatrik dönemde gelişen pnömotoraksın tedavisi için spesifik öneri yoktur. Olgumuzda yalnızca toraks tübü ve su altı drenajı tedavi için yeterli olmuştur ve yineleme gözlenmiştir. Yineleyen olgularda plörodezinin zamanı ve önemi hakkında fikir birliği yoktur. Yineleyen pnömotoraksta da drenaj ve konservatif izlem önerilmekte, karmaşık yöntemlerin yanıtız olgulara saklanması önerilmektedir ⁽¹¹⁾.

LCH da pulmoner tutulumun uzun süreli sonuçları incelendiğinde, sigara ilişkili pulmoner morbiditenin belirgin olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta akciğer tutulumu olan hastalarda ve erişkin dönemde sigara içen hastalarda LCH un uzun dönemdeki akciğer morbiditeleri açısından izlemi önerilmektedir. Hastaların da sigara ilişkili pulmoner morbidite açısından bilgilendirilmeleri gereklidir ⁽¹²⁾.

LCH'da tanıda sıklıkla cilt lezyonları mevcuttur ve lezyonlar özellikle gövdede sırtı, kafa derisi ve bez bölgesini tutmaya eğilimlidir. Lezyonlar ilk dönemde pembe-kahverengi papül şeklinde olup, fark edilmeyebilir ve zaman içinde bu lezyonlar kabuklu, purpurik ve üzeri pul pul soyulur hale gelebilir. Kaşıntılı da olabilen bu lezyonlar sıklıkla atopik dermatit veya infantil seboreik dermatit şeklinde yanlış tanı alırlar. Yalnızca cildi tutan LCH spontan olarak gerileyebilmektedir. Ancak, yıllar sonra bile sistemik hale dönüşebileceği bilinmektedir. Bu nedenle fizik muayenede başka patoloji olmasa bile hastalar düzenli aralıklarla izleme mutlaka alınmalıdır⁽¹³⁻¹⁵⁾. Hastamızda cilt döküntüleri postnatal yedinci günde belirmiş, bu dönemde hasta sepsis nedeniyle izlenmiş, daha sonra döküntülerinde hafif gerileme olmuş, ancak ikinci ayından itibaren döküntülerde belirginleşme başlamış ve döküntüler giderek artarak tabloya dördüncü ayda sistemik bulgular eklenmiştir.

Sonuç olarak, pulmoner tutulum LCH'da genelde multisistemik hastalığın komponenti olmaktadır. Pulmoner tutulum prognozu değiştirmemektedir, ancak pulmoner tutulum varlığında pulmoner sekel riskini azaltmak için akciğere toksik ilaçların kullanımından kaçınmak gereklidir. Ayrıca pnömotoraks ile başvuran çocuklarda ayırıcı tanıda LCH'da düşünülmelidir. Cilt döküntüleri ile başvuran, özellikle topikal tedaviye yanıt vermeyen atopik dermatitli hastaların ayırıcı tanısında da LCH akla gelmeli, cildin tutulan tek organ olabileceği, bazen spontan gerileyebileceği, bazen de izole cilt lezyonu şeklinde başlayıp, multisistemik hale gelebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T and Limper AH: Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *New Engl J Med* 2000; 342:1969-78.
2. Nondahl SR, Findlay JL, Farrell PM, Warner TF, Hong R: A case report and literature review of primary pulmonary histiocytosis of childhood. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14:57-62.
3. Yule SM, Hamilton JRL and Windebaek KP: Recurrent pneumomediastinum and pneumothorax in Langerhans'-cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:139-42.
4. Braier J, Latella A, Balancini B, Castaños C, Rosso D, Chantada G, Ripoli M, Goldberg J: Outcome in children with pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43(7):765-9.
5. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *RadioGraphics* 2004; 24:821-841.
6. Travis WD, Borok Z, Roum JH: Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). *Am J Surg Pathol* 1993; 17:971-986.
7. Ha SY, Helms P, Fletcher M: Lung involvement in Langerhans' cell histiocytosis: prevalence, clinical features and outcome. *Pediatrics* 1992; 89:466-469.
8. Leatherwood D, Heitkamp D, Emerson R: Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Radiographics* 2007; 27:265-268.
9. Sumner TE, Auringer ST, Preston AA: Thymic calcifications in histiocytosis X. *Pediatr Radiol* 1995; 23:204-205.
10. Odagiri K, Nishihira K, Hatekeyama S: Anterior mediastinal masses with calcifications on CT in children with histiocytosis-X (Langerhans cell histiocytosis). *Pediatr Radiol* 1991; 21:550-551.
11. Özen M, Akçakaya N, Camcıoğlu Y, Çokuğraş H, Öz B: Isolated Pulmonary Langerhans-Cell Histiocytosis Mimicking Miliary Tuberculosis *J Pediatr Inf* 2009; 3:135-7.
12. Bernstrand C, Cederlund K, Sandstedt B, Åhrström L, Lundell M, Dahlquist G, Henter JI: Pulmonary abnormalities at long-term follow-up of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Blood and Cancer* 2001; 36:459-468.
13. Devcioğlu Ö, Sarıbeyoğlu E: Langerhans Hücreli Histiositoz. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2008; 2(2):13-20.
14. Berrak S: Onkolojide Cilt Bulguları. Herkes İçin Çocuk Kanserlerinde Tanı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2006; 49:63-71.
15. No authors listed: A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. *Arch Dis Child* 1996; 75:17-24.