



Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis X: Dört Olgunun Analizi*

Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis X: An Analysis of Four Cases

Pınar Yıldız Gülhan, Aydanur Ekici, Emel Bulcun, Mehmet Savaş Ekici

Özet

Pulmoner langerhans hücreli histiositozis (PLHH) X langerhans hücreli histiositozisin alt grubu olup akciğerlerde langerhans hücre infiltrasyonunun görüldüğü nedeni bilinmeyen bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Klinik spektrumu non-produktif öksürük, nefes darlığından spontan pnömotoraksa kadar çok geniş olup olguların % 90'ından fazlası sigara içicisidir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayar tomografide (YÇBT) üst ve orta zonlarda retikülonodüler ve kistik görünümünün olması karakteristiktir. PLHH nadir görülen bir hastalıktır, genç, sigara içen ve spontan pnömotoraks nedeniyle başvuran hastalarda akla gelmelidir. Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle takip ettiğimiz 4 olguyu literatüre katkı yapmak amacıyla sunduk.

Anahtar Sözcükler: *Histiositozis X, sigara, spontan pnömotoraks.*

Abstract

Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis (PLCH) X, which is a subgroup of Langerhans Cell Histiocytosis, is an idiopathic interstitial lung disease in which Langerhans cell infiltration is seen in the lung. PLCH X has a wide spectrum of symptoms from nonproductive cough and dyspnea to spontaneous pneumothorax, and more than 90 % patients who have these diseases are smokers. Reticular and cystic patterns were observed on the upper and middle lung lobes at high resolution computed tomography. PLCH X is a rare disease, and should be considered in patients who are younger, smokers, and patients who apply to the hospital by presenting with spontaneous pneumothorax. To contribute to the literature, four cases, which were followed, are presented, as it is a rare disease.

Key words: *Histiocytosis X, cigarettes, spontaneous pneumothorax.*

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

Department of Pulmonary Medicine, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Kırıkkale, Turkey

Submitted (Başvuru tarihi): 27.12.2012 **Accepted (Kabul tarihi):** 04.04.2013

Correspondence (İletişim): Pınar Yıldız Gülhan, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale
e-mail: pinaryildiz691@hotmail.com

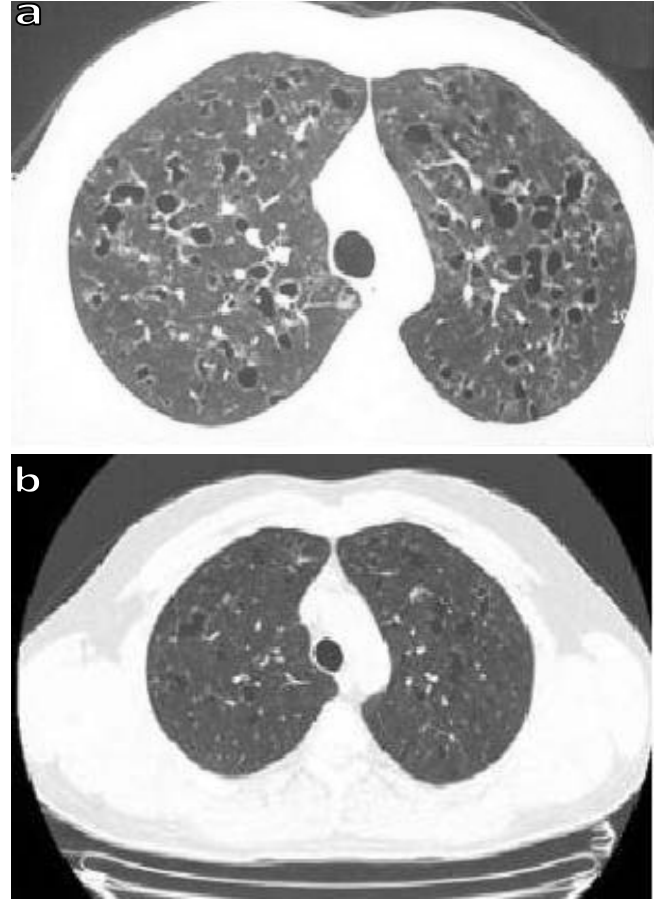
* Bu olgular TUSAD 34. Ulusal Kongresi'nde sunulmuştur.



Pulmoner langerhans hücreli histiositozis (PLHH) X; langerhans hücreli histiositozisin alt grubu olup akciğerlerde langerhans hücre infiltrasyonunun görüldüğü, nedeni bilinmeyen, en sık 20–40 yaşları arasında görülen nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır (1,2). Olguların % 90'ından fazlasının sigara içicisi olması patogenezinde sigaranın önemli bir yer tuttuğunu düşündürmektedir. Olguların %25'inde hiçbir semptom yoktur, başka nedenlerle çekilen akciğer grafisinde patolojik bulguların incelenmesiyle tesadüfen ya da spontan pnömotoraks gibi gürültülü bir tablo geliştikten sonra tanı konur. Genç, sigara içen bir hastanın yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'sinde orta ve üst zonlarda yerleşmiş çok sayıda kist ve nodüllere eşlik eden interstisyel kalınlaşma görülmesi PLHH için tanı koydurucudur. Kesin tanısı için ışık mikroskopunda tipik morfolojik kriterlere ek olarak elektron mikroskopunda lezyonel hücrelerde "Birbeck granülleri" ve/veya CD1a antijeni için pozitif boyanma varlığı gereklidir (2). Tedavisi standardize edilmemiş olmakla birlikte ilk basamak tedavisi patogenezinde önemli bir yer kaplayan sigaranın bırakılmasıdır. Sigaranın bırakılması ile radyolojik ve klinik olarak düzelen nadir vakalar bildirilmiştir (3). Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle bölümümüzde 2004–2012 yılları arasında takip edilen 4 olguyu burada sunuyoruz.

OLGULAR

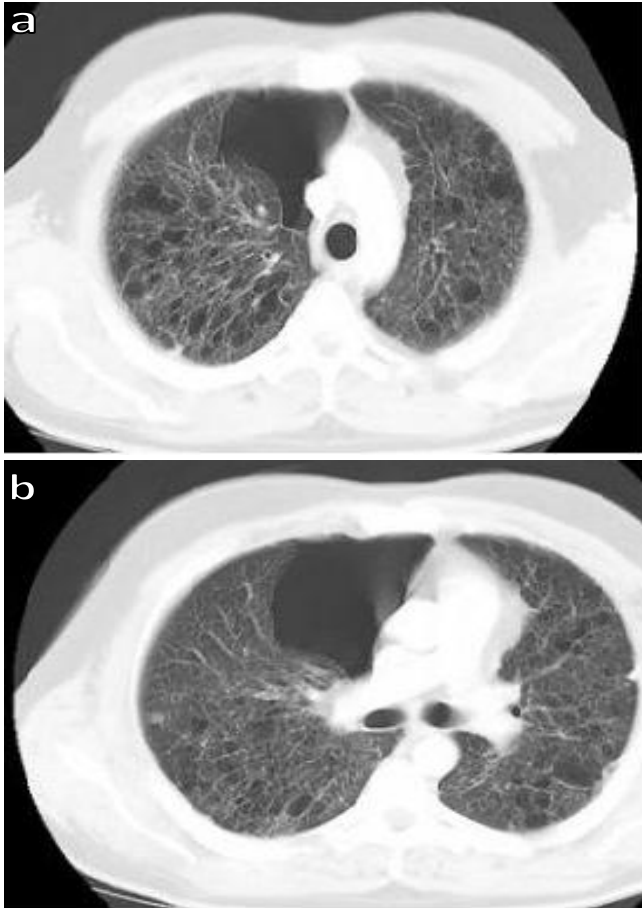
Olgu 1: Yirmi yedi yaşında erkek hasta 18 yaşında iken 1 yıldır devam eden kuru vasıfta öksürük, sırt ağrısı ve nefes darlığı şikâyetleri ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesi doğaldı. Solunum fonksiyon testi (SFT), arter kan gazı (AKG) değerleri normaldi. Hasta aktif sigara içicisi olup, 18 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu. Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde her iki üst-orta zon periferinde daha belirgin retikülodüler dansite artımları mevcuttu, çekilen YÇBT'de; her iki akciğer üst zonlarda daha belirgin olmak üzere yaygın ince duvarlı, çok sayıda kistik görünüm izlendi (Şekil 1a). Hastaya sigara bırakıldı ve tedavisiz olarak YÇBT bulguları geriledi (Şekil 1b). Hasta 9 yıldır semptomsuz takibimizdedir.



Şekil 1a,b: Birinci olgunun YÇBT'si. a) Her iki akciğer üst loblarda daha belirgin olmak üzere yaygın ince duvarlı, çok sayıda kistik görünüm. b) Sigarayı bıraktıktan sonraki kontrol YÇBT' sinde kistik görünümdeki gerileme.

Olgu 2: Yirmi üç yaşında boksör olan erkek hasta, acil kliniğimize nefes darlığı, göğüs ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Hastanın sağ akciğerinde pnömotoraks mevcuttu. Anamnezinde, 2 yıl önce bilateral spontan pnömotoraks nedeniyle dış merkezde tüp torakostomi uygulandığı, torakostomi sonrasında hava kaçağının devam etmesi nedeniyle torakotomi uygulanarak alınan biyopsi örneğinin PLHH ile uyumlu olarak değerlendirildiği öğrenildi. Hasta aktif sigara içicisi olup 7 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu. İlk tanısından 2 yıl sonra acil kliniğimize gelen ve pnömotoraksı olan hastaya Göğüs Cerrahisi Servisi tarafından tüp torakostomi uygulandı ve bül eksizyonu yapıldı. Hasta kliniğimize devredildi. SFT'de; FEV: 1,30 L (% 26), FVC: 1,63 L (% 29), MEF: 1,13 L (% 22) idi. (2007 yılında FEV1: % 43 FVC: % 54) AKG incelemesinde hipoksemisi (pH: 7,38, PCO₂: 32 mmHg, PO₂: 60 mmHg, HCO₃: 19,5 mEq/L, sat O₂: % 90) olan hastanın YÇBT'sinde her iki akciğerde üst loblarda daha belirgin olan çok sayıda hava kisti, interstisyel kalınlaşmaların eşlik ettiği

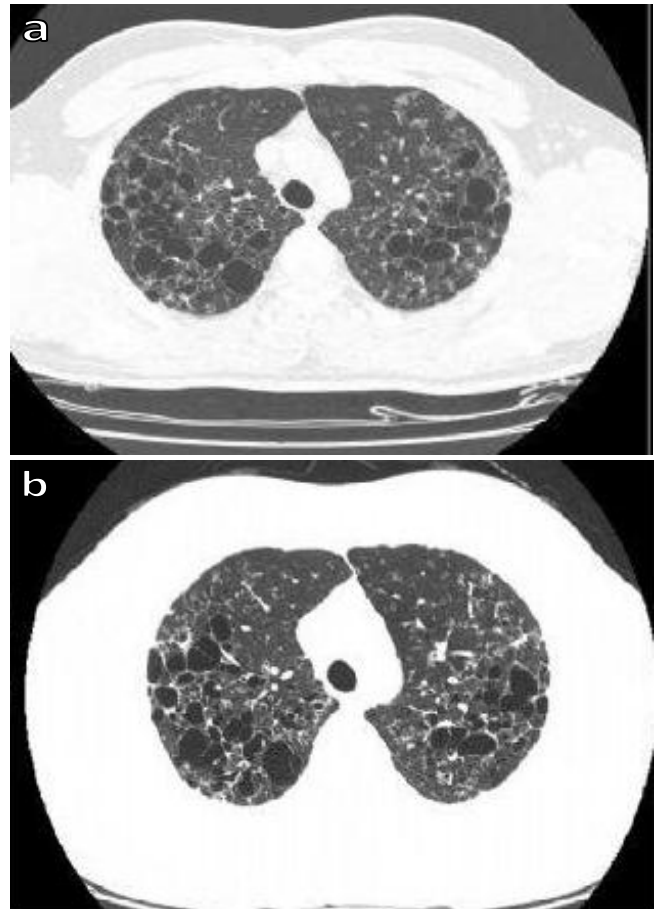
bronşektazik görünüm ve milimetrik nodülleri mevcuttu (Şekil 2a ve b). Ekokardiyografisinde pulmoner arter basıncı (PAB) 45 mmHg olarak ölçüldü. Hastaya 0,5 mg/kg dozunda steroid tedavisi başlandı. Tedavinin birinci ayında tedavisini bırakan ve sigara içmeye devam eden hasta takibimizden çıktı. Üç yıl sonra solunum yetmezliği tablosu ile acil servisimize başvuran hasta kliniğimize tekrar yatırıldı. Ekokardiyografide sağ kalp boşlukları normalden geniş olarak izlendi, PAB: 75–80 mmHg olarak hesaplandı. Hastanın istirahat halinde AKG incelemesinde pH: 7,40, PCO₂: 27 mmHg, PO₂: 45 mmHg, HCO₃: 17 mEq/L, sat O₂: % 82 idi. Hastaya evde uzun süreli oksijen tedavisi verildi ve akciğer transplantasyon merkezine yönlendirildi.



Şekil 2a,b: İkinci olgunun YÇBT'sinde her iki akciğerde üst loblarda daha belirgin olan çok sayıda hava kisti, interstisyel kalınlaşmaların eşlik ettiği bronşektazik görünüm ve milimetrik nodülleri ve sağda pnömotoraks.

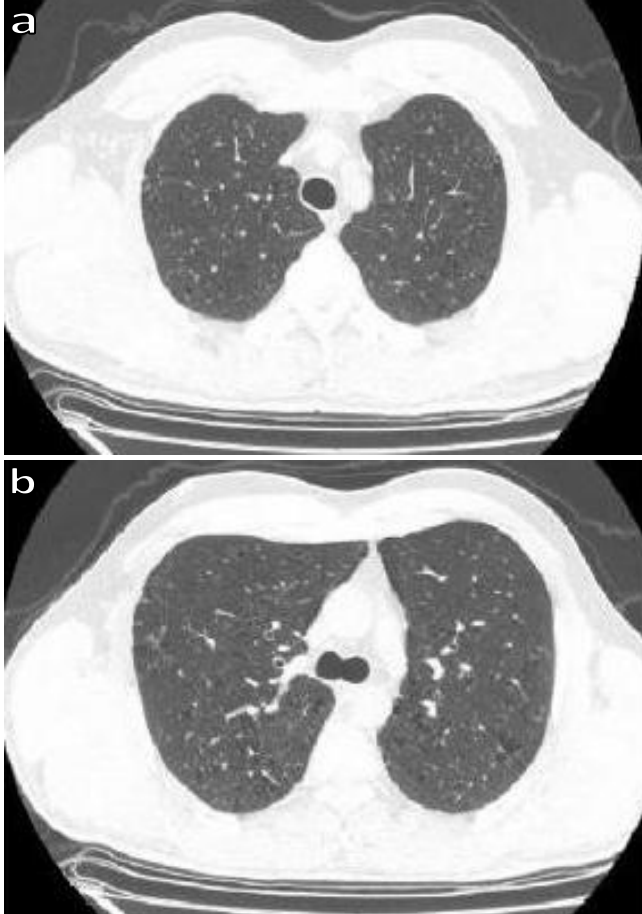
Olgu 3: Yirmi üç yaşında olan erkek hasta, kuaför olarak çalışıyordu. Hastanın 5 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu ve bir yıl önce sigarayı bırakmıştı. İki yıl önce dış

merkeze pnömotoraks nedeniyle başvuran hastaya tanısal torakotomi uygulanmış. Alınan biyopsi patolojisi sonucunda PLHH olarak belirtilmiş. Hasta 1 yıl sonra tekrarlayan pnömotoraks nedeniyle başka bir merkeze başvurmuş. Tüp torakostomi uygulanan hasta işlem sonrası tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenede solunum sesleri azalmıştı. SFT de; FEV1: 3,49 L (% 75), FVC: 3,63 L (% 65), % FEV1: 96, MEF: 4,37 L (%85) idi, AKG normaldi. Çekilen YÇBT'de 1 yıl önce sigarayı bırakmasına rağmen kistik görünümlerinin mevcut olduğu (Şekil 3a) gözlenen hastaya nefes darlığının da artması üzerine 0,5 mg/kg steroid tedavisi başlandı. Ancak tedavinin birinci ayında hasta kendi isteğiyle tedaviyi bıraktı ve sigaraya yeniden başladı. Yedi ay sonra çekilen YÇBT'de kistik görünümlerin sebat ettiği izlendi (Şekil 3b). Hastaya tekrar 0,5 mg/kg dozunda steroid tedavisi başlandı. Hastanın tedavisi ve takibi tarafımızdan halen devam etmektedir.



Şekil 3a,b: Üçüncü olgunun YÇBT'si. a) Olgunun; başvuru YÇBT'sinde üst loblarda daha belirgin olan kistik ve nodüler görünümler. b) Yedi ay sonraki YÇBT'sinde üst loblarda kistik ve nodüler görünümler sebat ediyor.

Olgu 4: Otuz iki yaşında memur olarak çalışan erkek hasta öksürük şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın 10 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu. PA akciğer grafisinde üst zonlarda kistik görünümlerin olması üzerine YÇBT çekildi. YÇBT’de bilateral üst loblarda daha belirgin olan yaygın kistik nodüller görünümleri mevcuttu (Şekil 4a ve b). Hastaya sigarayı bırakması önerildi. Sigarayı bırakan hastanın takibi devam ediyor.



Şekil 4a,b: Dördüncü olgunun YÇBT’sinde üst loblarda kistik nodüller görünümleri.

TARTIŞMA

PLHH; Hand- Schüller- Christian hastalığı ve Letterer-Siwe hastalığı ile birlikte histositik hastalıklar içinde yer alan, akciğerlerde langerhans hücre infiltrasyonunun görüldüğü nedeni bilinmeyen en sık 20–40 yaşları arasında görülen nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır (1,2). Bizim 4 olgumuzda bu yaş grubunda yer almaktaydı. Gerçek prevelans ve insidansı bilinmemektedir. Olguların % 90’ından fazlasının sigara içicisi olması patogenezinde sigaranın önemli bir yer tuttuğunu düşündürmektedir (2–4). Bizim 4 olgumuzda sigara içicisi idi.

PLHH hastalarının % 20 -25’i ilk tanı anında asemptomatiktir. Semptomatik olgularda en sık, nonproduktif öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı mevcuttur. Olguların % 25’inde semptom yoktur, başka nedenlerle çekilen akciğer grafisinde patolojik bulguların incelenmesiyle tesadüfen ya da spontan pnömotoraks gibi gürültülü bir tablo geliştikten sonra tanı konur (2,5). Bizim 2 olgumuza tekrarlayan spontan pnömotoraks nedeniyle, nonspesifik semptomları olan iki olgumuza da PA akciğer grafisinde şüpheli görünümlerin izlenmesi üzerine çekilen YÇBT bulguları ile radyolojik ve klinik olarak tanı konuldu.

PLHH’ in radyolojik bulguları tanıya önemli katkı sağlar ve bu bulgular oldukça karakteristik olabilir. PA akciğer grafisinde bilateral simetrik, üst ve orta zon hakimiyeti olan, kostofrenik açı tutulumunun izlenmediği retikülnodüler görünüm mevcuttur (2,5-8). PLHH düşünülen ve PA akciğer grafisinde bu bulguları olan hastalara YÇBT çekilmelidir. YÇBT’de sınırları net seçilemeyen küçük nodüller, kaviter nodüller ile ince ve kalın cidarlı kistler görülür. Nodüller sentrilobüler dağılım gösterir. YÇBT izlem çalışmaları; nodüllerin kaviteli nodüllere daha sonra sırasıyla kalın ve ince duvarlı kistlere dönüştüğünü göstermiştir (6,8,9).

PLHH kesin tanısı patolojik inceleme ile konulmakla birlikte biyopsi yapılmaksızın YÇBT ile % 84–90 oranında doğru tanı konulduğu bilinmektedir. Bu nedenle sigara içen ve uygun semptomları olan bir hastada YÇBT’de tipik karakteristik radyolojik bulgular varlığında PLHH tanısı konulabilir.

Sigara ve hastalığın patogenezi arasındaki yakın ilişki nedeni ile bu olgularda sigaranın bırakılması mutlak sağlanmalı ve sigara bırakan olgular yakından takip edilmelidir. Açık akciğer biyopsisi, cerrahi girişim gerektiren pnömotoraks, diffüz kistik lezyonları olan kadın olgular, steroid tedavisi öngörülen semptomatik nodüller lezyonlar ve atipik prezentasyonlu olgularda tercih edilir (2,7,10). PLHH’nin patolojik hücre tipi olan Langerhans hücreleri monosit-makrofaj grubundan diferansiye olan ve dentritik hücreler gibi T hücrelerine antijen sunumundan sorumlu hücrelerdir. Elektron mikroskopisinde, “Birbeck granülleri” (X cisimcikleri) olarak adlandırılan klasik üç tabakalı sitoplazmik inklüzyonların varlığı tipiktir. Hücre içi S100 proteinin immunohistokimyasal

olarak pozitif boyanabilmesi eskiden langerhans hücreleri için tipik olarak kabul edilirken, bugün S100 proteinin makrofajlar ve nöroendokrin hücrelerde de pozitif boyanabileceği gösterilmiştir. Buna karşın diğer histiositik kökenli hücrelerde görülmeyen CD1a ve langerhans hücrelerince eksprese edilen bir lektin olan langerine (CD207) karşı oluşmuş antikörlerin varlığı bu hücreler için spesifiktir (2). İki olgumuzda tekrarlayan pnömotoraks nedeniyle açık akciğer biyopsisi, 2 olgumuza da klinik ve radyolojik bulguları ile tanı konuldu.

Semptomları sistemik olan ve kistik akciğer nodülleri bulunan olgular için mikobakteri infeksiyonunu, mikotik infeksiyonları, sarkoidozu, Wegener granülopatisini, kaviteli akciğer metastazlarını, bronşıyalveolar karsinomu, septik emboliyi, kaviteli P. jiroveci pnömonisini içeren uzun bir ayırıcı tanı listesi bulunmaktadır. Kadınlarda saf kistik PLHH'u lenfanjiyoleyomiyomatozisten ayırt etmek zor olabilir. Bu durumda batın ultrasonografisi ve bilgisayarlı batın tomografisi; anjiomyolipomları ayırt etmede yardımcı olacaktır (11).

Hastalığın prognozu değişkenlik göstermektedir. Olguların 2/3'ünde spontan remisyon görülürken, bazı hastalarda son dönem fibrotik akciğer hastalığına progresyon görülmektedir. Prognoza olumlu etki eden önemli faktörlerden biri sigaranın bırakılmasıdır. Sigara içmeye devam eden hastalarda progresyon ve sigarayı bırakan hastalarda remisyon gözlenmektedir (8). Bizim de sigarayı bırakan bir hastamızda regresyon izlenmiştir, ancak sigara içmeye devam eden 1 hastamızda da regresyon görülmemiştir.

Hastalığın tedavisinde ilk basamak sigaranın bırakılmasıdır. Progresif ve sistemik semptomu olan hastalarda steroidler 0,5–1 mg/kg/gün dozunda 6–12 ay kullanılabilir. Vinblastin metotreksat, siklofosamid, etoposid gibi sitotoksik ilaçlar sadece multiorgan tutulumu olan ya da steroide yanıt vermeyen progresif hastalığı olan olgularda kullanılır. Tedavide denenmiş diğer bir immünsüpresif ajan da chlorodeoxyadenosine (2-CDA)'dir. 2-CDA bir pürin analogudur ve direk olarak monositler üzerine toksik etkili olduğu gösterilmiştir. 2-CDA kemik ve deri tutulumunu da içeren multisistemik hastalıkta denenmiş ve % 75'e varan cevap alındığı bildirilmiştir. Fakat sigaranın indüklediği hastalıkta faydası iyi tanımlanmamıştır ve ileri araştırmalar gerekir (12). Akciğer transplantasyonu

nu bazı merkezlerde olumlu sonuç vermektedir. Son dönem fibrotik akciğer hastalığı varlığında transplantasyon düşünülmelidir. Akciğer transplantasyonu düşünülen hastalara plörektomi yapılmamalıdır (2,8,13-15).

Sonuç olarak, PLHH nadir görülen bir hastalık olup genellikle genç yaşlarda ve sigara içenlerde görülür. Radyolojik olarak üst ve orta alanlarda daha yaygın retiküler, retikülonodüler ve kaviteleşmiş nodüler infiltrasyon görülen ve spontan pnömotoraks nedeniyle başvuran genç, sigara içen hastalarda ön planda PLHH akla gelmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir

KAYNAKLAR

1. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30:411-26.
2. Kırbaş G. Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz (Pulmoner Histiositiz X). In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. (Editörler) Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. İstanbul, Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi, 2010:1155-63.
3. Ng-Cheng-Hin B, O'Hanlon-Brown C, Alifrangis C, Waxman J. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment. *Q J Med* 2011; 104:89-96. [\[CrossRef\]](#)
4. Vassallo R, Ryu J, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346:484-90. [\[CrossRef\]](#)
5. Tazi A, Soler P, Hance A. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Mon* 2000; 14:181-93.
6. Lacronique J, Roth C, Battesti JP, Basset F, Chretien J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. *Thorax* 1982; 37:104-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Yazgan S, Gürsoy S, Yıldız S, Usluer O, Başok O, Yücel N. Rekürren pnömotoraks nedeniyle kliniğimize başvuran iki pulmoner eozinofilik granülom olgusu. *Akciğer Arşivi* 2004; 2:77-82.

8. Bulcun E, Ekici A, Ekici M. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis: Bir olgu sunumu. İzmir Göğüs Hastalıkları Dergisi 2011; 25:117-22.
9. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. Radiology 1997; 204:497-502.
10. Abellán Martínez MC, Méndez Martínez P, Sánchez Gascón F, Hernández Martínez J, Sánchez Montón T, Romero Mas E. Pulmonary histiocytosis X. Report of a case and review of the literature. An Med Interna 2002; 19:16-8.
11. Tazi A. Adult pulmonary langerhans cell histiocytosis. Eur Respir J 2006; 27:1272-85. [\[CrossRef\]](#)
12. Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. Orphanet J Rare Dis 2012; 7:16. [\[CrossRef\]](#)
13. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Thorax 2000; 55:405-16. [\[CrossRef\]](#)
14. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. Chest 2003; 123:1673-83. [\[CrossRef\]](#)
15. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir, Pickering CA Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. Chest 1999; 115:1452-5. [\[CrossRef\]](#)