

Metastatik Akciğer Karsinomunu Taklit Eden Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz

Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis Imitating Metastatic Lung Carcinoma

Funda Coşkun¹, Feyza Sen², Ahmet Ursavas¹, Ahmet Sami Bayram³, Ömer Yerci⁴, Sinem Kantarcıoğlu Coşkun⁴, Eray Alper², Mehmet Karadağ¹

Özet

Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz (PLHH) nadir görülen bir hastalıktır. Kliniğe başvuru anından kesin tanıya ulaşılan dek metastatik akciğer kanserini düşündüren olgu, nodüler akciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında histiositozun da düşünülmesini hatırlattığından sunmayı uygun bulduk. Kırk yaşında erkek hasta bel ağrısı ile başvurdu. Toraks tomografisinde her iki akciğerde solda orta ve alt zonda ve en büyüğü yaklaşık 2 cm çapında olan 5-6 adet düzgün sınırlı yuvarlak lezyonlar izlenmekteydi. Bronkoskopisinde sol alt lob apikal segmentte vejetan tümöral kitle saptandı. Biyopsisinde psödostratifiye solunum epiteli ile döşeli mukozal doku örnekleri, submukozal alanda serömüköz bez yapıları çevrede eozinofil lökosit, lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu saptandı. PET-CT'sinde sol akciğer alt lob bronşu komşuluğunda posteromedial pleural tabanlı kitilede belirgin artmış FDG tutulumu izlenmekteydi (SUVmax: 14,9). Yapılan bronkoskopilerin sonucunda tanı gelmemesi üzerine hastaya sağ akciğerden wedge rezeksiyon uygulandı. Patolojik tanı PLHH ile uyumlu geldi. Olgumuzu yaygın tutulumun erişkin yaşta nadir görülmesi ve özellikle akciğer karsinomunu taklit edici klinik tablo nedeniyle yayınlamayı uygun gördük.

Anahtar Sözcükler: Langerhans hücreli histiositoz, akciğer kanseri, PET.

Abstract

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) is a rarely seen disease. We think our case is worthy of publication due to its presentation with anamnesis and clinical findings very similar to metastatic pulmonary carcinoma, from the patient's admittance to the clinic until the thoracoscopic evaluation. A 40-year-old male patient was admitted with a complaint of lower back pain. Five or six round lesions with regular contours in both lungs on the left and lower zone, the largest with dimension of 2cm, were observed on the patient's thoracic CT examination. During bronchoscopy, a vegetant tumoral mass was detected in left lower lobe apical segment. Mucosal tissue samples containing pseudostratified respiratory epithelium, seromucous glandular structures in the submucosa, surrounding eosinophilic leukocytes and lymphoplasmocytic inflammatory infiltration were detected in the transbronchial biopsy. Significantly increased FDG enhancement was observed in the posteromedial pleural based mass located in the left lung lower lobe bronchus contiguity in the PET-CT examination (SUVmax: 14.9). Wedge resection was performed, as the diagnosis was not established following bronchoscopy examinations. Pathological diagnosis was compatible with PLCH. We thought our case worthy publication as the disease is seen rarely in adulthood and furthermore the clinical presentation imitated pulmonary carcinoma.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, lung cancer, PET.

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Bursa

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa

¹Department of Pulmonology, Uludağ University, Faculty of Medicine, Bursa, Turkey

²Department of Nuclear Medicine, Uludağ University, Faculty of Medicine, Bursa, Turkey

³Department of Chest Surgery, Uludağ University, Faculty of Medicine, Bursa, Turkey

⁴Department of Pathology, Uludağ University, Faculty of Medicine, Bursa, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 27.02.2015 **Kabul tarihi (Accepted):** 29.05.2015

İletişim (Correspondence): Funda Coşkun, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

e-mail: fundacoskun@gmail.com



Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz (PLHH) hastalığı, pulmoner eozinofilik granülom (EG) olarak da bilinmektedir (1). Nadir bir hastalık olup, sıklıkla sigara içen 20–50 yaş arası erişkinlerde görülür. Prevalansının 5/1.000.000 olduğu tahmin edilmektedir (2).

Literatürde PLHH ile akciğer kanseri birlikteliği konusunda yayınlar mevcuttur (3). Patogenezinde ortak olan noktanın sigara içimi olduğu öne sürülmektedir. PLHH sıklıkla parankim lezyonları ile karakterize olmaktadır. Endobronşiyal lezyon literatürde sadece birkaç olgu sunumu şeklinde bildirilmiştir (4-6).

PLHH'nin nadir görülen bir hastalık olmasının yanı sıra, kliniğe başvuru anından torakoskopi yapılan zamana kadar metastatik akciğer kanseri düşündüren semptomatolojisi ve klinik bulgularından dolayı, olgumuzu sunuyoruz.

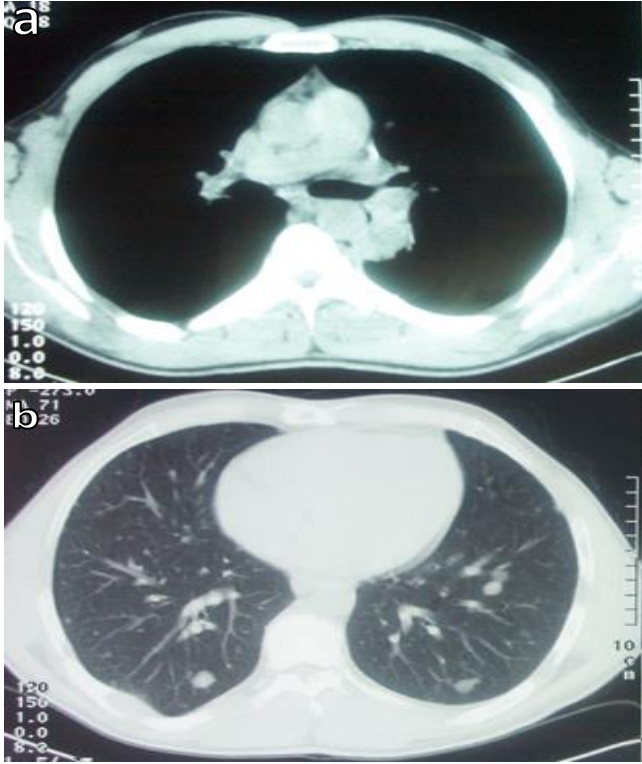
OLGU

Kırk yaşında erkek hasta 6 aydır devam eden bel ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Sol hemitoraksta batıcı tarzda göğüs ağrısı, gece terlemesi ve efor dispnesi şikâyetleri de vardı. Kronik hepatit B nedeniyle lamivudin tedavisi almaktaydı ve 25 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu. Hastanın PA akciğer grafisinde, sol hiler kitle ile uyumlu homojen dansite artışı saptandı (Şekil 1). Toraks tomografisinde, her iki akciğerde en büyüğü yaklaşık 2 cm çapında olan 5–6 adet düzgün sınırlı nodüler lezyon izlendi. Sol hiler bölgede 3x2 cm boyutlarında düzensiz sınırlı hipodens nodüler lezyon saptandı (Şekil 2a ve b). Hastaya akciğer kanseri ön tanısıyla bronkoskopi yapıldı. Sol alt lob apikal segmentte vejetan tümöral kitle görüldü. Biyopside psödostatif epitel ile döşeli mukozal doku örnekleri, submukozal alanda serömüköz bez yapıları, çevrede eozinofil lökosit, lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu saptandı. Kesitlerde tümöral dokuya rastlanmadı. Hastada tümör şüphesinin devam etmesi nedeniyle bronkoskopi tekrarlandı. Alınan biyopsi aktif kronik iltihap ile uyumlu geldi. CK ile yüzey epiteli, CD68 ile makrofajlar pozitif boyanmış, yüzey epitelinde PAS, d-PAS ve müsin pozitifliği de saptandı. İlk tomografiden iki ay sonra çekilen kontrol tomografisinde, sol akciğer alt lob superior segment düzeyinde, ön kesimde inen aort ve pulmoner arterle komşuluk gösteren yaklaşık 3 cm boyutlarındaki kitlenin sebat ettiği, kitlenin medial kesimde aorta invazyon gösterdiği, her iki akciğerde değişik büyüklüklerde multipl nodüllerin devam ettiği (metastaz?) görüldü (Şekil 3a ve b). Bulgular primer akciğer malignitesi ve her iki

akciğere ve kostaya metastazı düşündürdü. Primer akciğer kanseri ve metastaz ön tanısı ile hastaya pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) çekildi. Sol akciğer alt lob bronşu komşuluğunda posteromedial plevral tabanlı kitlede belirgin artmış FDG tutulumu izlendi (SUVmax: 14,9). Ayrıca her iki akciğer parankiminde dağınık yerleşimli değişik büyüklüklerde hipermetabolik nodüller (SUVmax: 3,8), karaciğer her iki lobunda yaygın multifokal hipermetabolik (SUVmax: 7,6) lezyonlar, sol sürrenal bezde hafif artmış FDG tutulumu (SUVmax: 2,6), sağ 7. kosta posterior kolunda ekspansil lezyonda (SUVmax: 5,8), T12 vertebra korpusunun sağ kesiminde (SUVmax: 5,6) ve sağ iskium posteriorunda (SUVmax: 5,8) fokal hipermetabolik litik lezyonlar saptandı. Sonuç olarak, PET-CT sol akciğerde malign kitle ve tanımlanan diğer alanlarda metastaz olarak yorumlandı. Yapılan bronkoskopilerin sonucunda tanı gelmemesi üzerine sağ tarafa wedge rezeksiyon uygulandı. Patoloji sonucunda akciğere ait dokularda stromada nodüler yapılanmalar şeklinde fibröz dokularda poligonallı şekilli nükleoller katlantılı yer yer yarıklanma içeren geniş ve granüler eozinofilik sitoplazmalı histiosit benzeri hücreler, multinükleer dev hücreler, polimorf nüveli lökosit, lenfosit ve plazmositlerden oluşan tümör benzeri lezyon izlendi (Şekil 4a ve b). Yapılan immünohistokimyasal boyamalarda histiosit benzeri hücreler S100, Fascin ile pozitif, CD1a, Desmin, PGP9, PAS, d-PAS, PTAH negatif boyandı. Ki67 proliferatif indeksi 29/1000 olarak tespit edildi. MT ile histiositlerin çevresinde hafif bağ dokusu artışı izlendi (Şekil 5a ve b). Amiloidoz açısından Kongo red ile boyanma olmadı, AA Amiloid ile immün reaktivite gözlenmedi (Şekil 6). Patolojik tanı PLHH ile uyumlu geldi. Kemik iliği tutulumunu araştırmak amaçlı kemik iliği biyopsisi yapıldı. Biyopsinin yapıldığı anda lökosit: 9.625/mm³, nötrofil: 5.910 /mm³, Hgb: 13,7 gr/dl, trombosit: 323.000 /mm³ idi. Eritroid aktivasyon izlenen hafif hipersellüler kemik iliği saptandı. Hepatit B ve C pozitifliği nedeniyle takip edilen olguda kemik ağrılarının artması üzerine sistemik steroid tedavisi (gastroenteroloji tarafından herhangi bir kontrendikasyon olmadığı belirtilmesi üzerine) 64 mg/kg dozunda prednizon olarak başlandı. Tedavinin 2. ayında vücutta yaygın kırgınlık hissi ve kas güçsüzlüğü ile hasta tekrar başvurdu. Öncelikle steroid kullanımına bağlı steroid miyopatisi düşünüldü. Yapılan elektromiyelografisinde miyopatiye ait herhangi bir bulgu saptanmadı. Hastalığın devam ettiği düşünülerek tedavisine azatiopürin eklendi. Hastanın şikâyetlerinde belirgin gerileme olması nedeniyle tedavisine devam edilmektedir.



Şekil 1: PA akciğer grafisi.

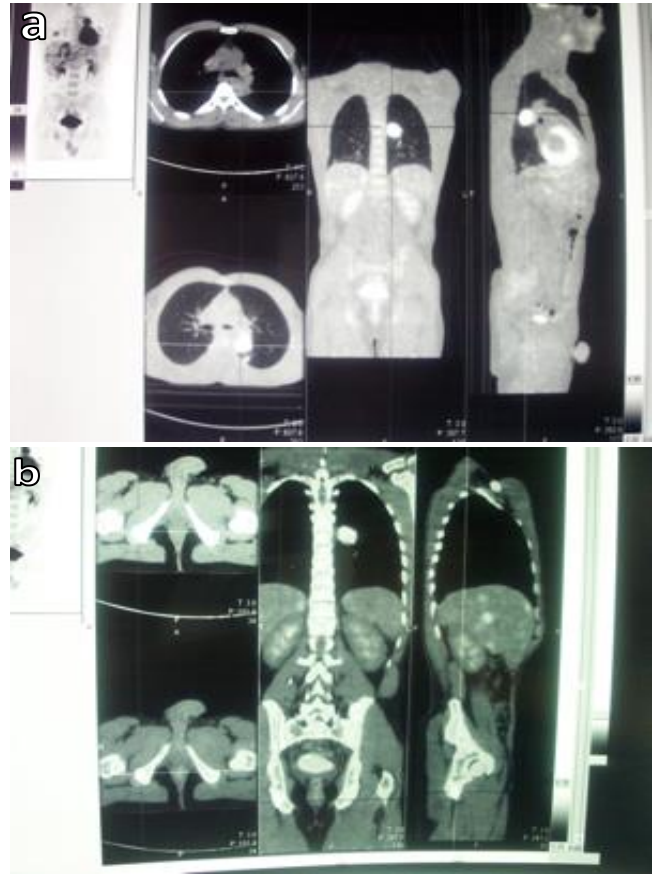


Şekil 2a, b: a) toraks tomografisinin mediasten kesiti, sol hiler kitle görünümü (ok), b) parankim kesiti, multipl nodüller.

TARTIŞMA

PLHH, monosit, makrofaj veya dendritik hücre sistemine ait hücrelerin lokalize veya yaygın proliferasyonu ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Langerhans hücreli histiositoz, yeni doğan döneminden geç yaşlara kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (1). Yıllık insidansı milyonda 3–4 olarak tahmin edilmektedir. Erkekler kadınlara oranla daha çok etkilenmekte olup erkek/kadın oranı ikinin üzerindedir. Gerçek insidansı tahmin edilenden daha yüksektir (7). Bunun nedenleri arasında kemik lezyonlarının çoğu zaman asemptomatik olması veya ağrılı

şişliklerin travmaya bağlanması, hafif saçlı deri ve cilt döküntülerinin seboreik dermatit olarak değerlendirilmesi ve hastalığın erişkinlerdeki özelliklerinin bilinmemesi sayılabilir. Olgumuz 40 yaşında tanı almış bir PLHH olgusudur ve ilk semptomu ilginç bir şekilde bel ağrısıdır. Erişkinlerde görülme sıklığı az ve semptomları değişkendir. Prognoz sıklıkla iyidir. Hastaların 2/3'ünde, 18 ay içinde hastalık ya stabilize olur ya da spontan olarak düzeler. Hastaların 1/3'ünde hastalık ilerler ve solunum yetmezliği gelişir. Beş yıllık survi %74, 10 yıllık survi %64 ve median survi 12,5 yıldır. Olgumuz yaklaşık altı aydır tedavimiz altındadır. Şu anda şikâyetleri gerilemiş, takiplerine devam etmektedir.

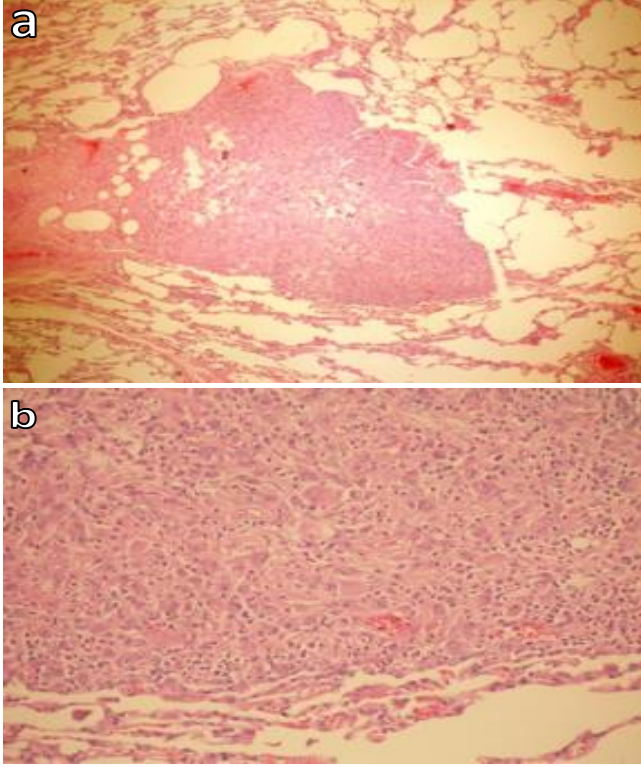


Şekil 3a, b: PET görüntülemeleri.

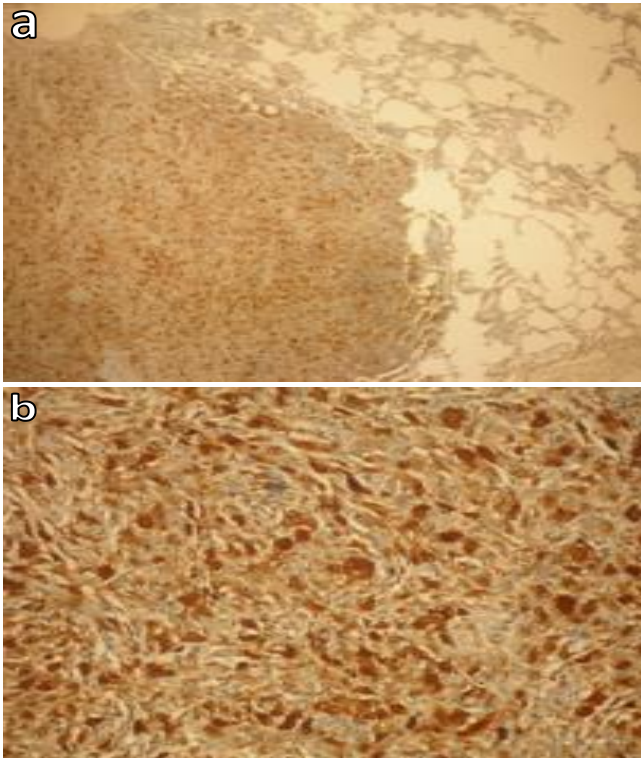
Şahin ve ark. (8) erişkin 7 PLHH hastasını retrospektif olarak değerlendirdikleri makalelerinde, başlıca şikâyetler içerisinde olguların hepsinde kemik ağrısı saptadıklarını belirtmişlerdir. Bizim olgumuzda da kemik ağrıları şiddetliydi ve tedavinin başlanması için ana endikasyon olarak kabul edilmiştir.

Radyolojik görünüm değişken olmakla birlikte sınırları düzgün çok sayıda kistler (5–15 mm çaplı) ve nodüller (2–5 mm) (<%20 oranında kaviter), üst ve orta akciğer zonlarında daha baskın tutulum şeklinde görülebilir. Kos-

tofrenik açı genellikle korunur. Olgumuzda hiler bölgede kitle ve her iki akciğer parankiminde metastaz benzeri nodüller mevcuttu. Bu görünümüleri ilk planda PLHH'dan çok akciğer kanseri ve metastazını düşündürmüştür.

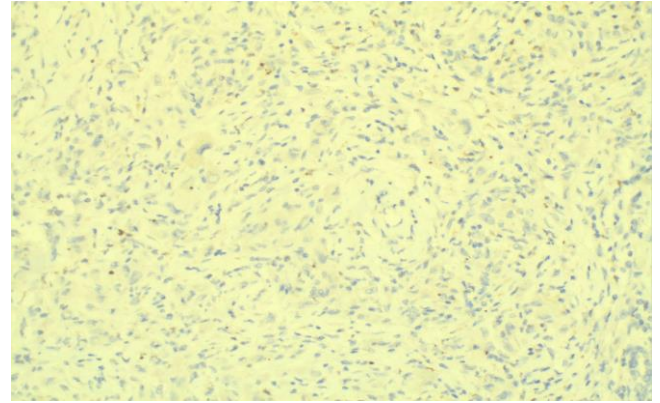


Şekil 4a, b: Histopatolojik kesitler a) H&E X40, b) H&E x100.



Şekil 5a, b: İmmünohistokimyasal kesitler a) S-100 pozitifliği x40, b) S-100 pozitifliği x100.

Histopatolojik kesitlerde atipik histiyosit proliferasyonu (HX hücreleri veya Langerhans hücreleri), immünohistokimyasal boyamada S100 proteini veya CD1a antijeni, inflamatuvar, kistik, nodüler ve fibrotik lezyonlar saptanabilir. Vaskülit bulunmaz. PLHH olgularında yapılan bronkoalveolar lavaj örneğinde CD1a lenfosit alt grubunun gösterilmesi tanı açısından yararlı olmaktadır. Olgumuzda ön planda akciğer kanseri düşünüldüğü ve bronkoskopisinde de vejetan tümöral kitle saptandığı için bronkoalveolar lavaj yapılmamıştır. Alınan wedge biyopsi kesitlerinde ise CD1a negatif kalırken S100 pozitifliği tanıya yardımcı olmuştur.



Şekil 6: AA amiloid ile immün reaktivite gözlenmemiştir (X40).

Suzuki ve ark. (6) endobronşiyal lezyondan tanı konulan akciğer parankiminde PLHH ile uyumlu görünümüleri olan olgularını ilk literatür olgusu olarak sunmuşlardır. Bizim olgumuz bu olguya benzerlik göstermekle birlikte bütün vücutta tutulum olması nedeniyle bu olgudan farklıdır. Endobronşiyal lezyon oluşması konusunda literatüre bakıldığında bu lezyonların bir granülom oldukları, tümöral hücre içermedikleri konusunda görüşler bulunmaktadır. Biz de endobronşiyal lezyonda herhangi bir tümöral oluşum saptamadık. Fakat bizim olgumuzda endobronşiyal lezyondan PLHH tanısı da konulamamıştır.

Krajçecik ve ark. (9) 11 PLHH hastasına PET-CT görüntülemesi yaparak sonuçlarını yayınlamışlardır. SUVmax tutulumları 2 ila 18 arasında değişkenlik gösteren 5 olguda pozitif PET-CT bulguları saptamışlardır. Pozitif saptanan olguların radyolojilerindeki ortak özellik nodüler tarzda infiltrasyonların olmasıdır. Bizim olgumuzda da 2,6 ila 14,9 değerleri arasında değişen SUVmax tutulumları saptanmıştır.

Vassallo ve ark.'nın (10) 102 olguluk serisi, en geniş PLHH serisidir. Olguların demografik verilerine bakıldığında yaş ortalamaları 40,8 ve yaklaşık %70 oranında sigara içen olgular olduğu göze çarpmaktadır. En sık semptom ise öksürük ve dispnedir.

Literatürü gözden geçirdiğimizde olgu sunumları şeklinde yayınlara rastlamaktayız. Karakaş ve ark. (11), ciltte kaşıntılı kabuklu lezyonları olan 2,5 yaşındaki bir çocuğa ancak 14 ay sonra tanının konulabildiğini yayınlamışlar ve özellikle 2 yaş altındaki seboreik dermatitli çocuklarda Langerhans hücreli histiositozun düşünülmesi gerektiğinin altını çizmişlerdir. Diğer bir yayında ise miliyer tüberküloz ön tanısı ile antitüberküloz tedavi başlanan 17 aylık bir çocukta yapılan histopatolojik inceleme sonucunda PLHH tanısı konulduğu belirtilmiştir (12). Günaldı ve ark. (13) ise 9 yaşında pariyetal kemik tutulumu ile seyreden PLHH olgusunu literatüre sunarak katkıda bulunmuşlardır. Olgumuzu, erişkin yaşta nadir görülmesi ve özellikle akciğer karsinomunu taklit edici klinik tablo nedeniyle yayınlamayı uygun gördük. Yaygın kemik ağrısı ile başvuru, sol hiler kitle nedeniyle bronkoskopisi yapılmıştır. Bronkoskopisinde vejetan tümöral kitlenin de görülmesi ile akciğer karsinomu tanısı kuvvetlenmiştir. Fakat bronkoskopik biyopsiden tanıların gelmemesi nedeni ile kesin tanı amaçlı wedge rezeksiyon yapılması planlanmıştır. Evreleme için günümüzde PET görüntülemesi vazgeçilmez olmuştur. PET görüntülemesinde yüksek SUVmax değerleri malign bir süreci düşündürmeye devam ettirmiştir. Histopatolojik tanı konulmasıyla birlikte olgu oldukça şaşırtıcı bir tanı almış ve tedaviye yanıt vermiştir. Bu nedenle, bazı bulgular tam anlamıyla tek bir tanıya yönelmekten ziyade, bize, hekimin çok yönlü düşünmesi gerekliliğini bir kere daha bu olgu göstermektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - F.C., F.S., A.U., A.S.B., Ö.Y., S.K.C., E.A., M.K.;
Tasarım ve Dizayn - F.C., F.S., A.U., A.S.B., Ö.Y., S.K.C., E.A., M.K.;
Denetleme - F.C., F.S., A.U., A.S.B., Ö.Y., S.K.C., E.A., M.K.;
Kaynaklar - F.C.; Malzemeler - A.U., F.C.;
Veri Toplama ve/veya İşleme - F.C., F.S., E.A.;
Analiz ve/veya Yorum - F.C., A.U., F.S.;
Literatür Taraması - A.U., Ö.Y., S.K.C., E.A., M.K.;
Yazıyı Yazan - F.C., F.S.;
Eleştirel İnceleme - Ö.Y., E.A., M.K.

KAYNAKLAR

1. Cochrane LA, Prince M, Clarke K. Langerhans' cell histiocytosis in the paediatric population: presentation and treatment of head and neck manifestations. *J Otolaryngol* 2003; 32:33-7. [\[CrossRef\]](#)
2. Broadbent V, Egeler RM, Nesbit ME Jr. Langerhans cell histiocytosis-clinical and epidemiological aspects. *Br J Cancer Suppl* 1994; 23:S11-6.
3. Sadoun D, Vaylet F, Valeyre D, Natali F, Georges R, Al-lard P, et al. Bronchogenic carcinoma in patients with pulmonary histiocytosis X. *Chest* 1992; 101:1610-3. [\[CrossRef\]](#)
4. O'Donnell AE, Tsou E, Awh C, Fallat ME, Patterson K. Endobronchial eosinophilic granuloma: a rare cause of total lung atelectasis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1478-80. [\[CrossRef\]](#)
5. Loukides S, Karameris A, Lachanis S, Panagou P, Kalogepoulos N. Eosinophilic granuloma of the lung presenting as an endobronchial mass. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55:208-9.
6. Suzuki M, Betsuyaku T, Suga M, Ishizu A, Nishimura M, Oguri M. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis presenting with an endobronchial lesion. *Int Med* 2004; 43:227-30. [\[CrossRef\]](#)
7. Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12:379-84. [\[CrossRef\]](#)
8. Şahin F, Özen KP, Vural F, Kamer S, Argın M, Anacak Y, et al. Retrospective analysis of seven patients with adult-onset Langerhans cell histiocytosis syndromes: A single center experience. *Turk J Hematol* 2007; 24:75-9.
9. Krajicek BJ, Ryu JH, Hartman TE, Lowe VJ, Vassallo R. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2009; 135:1542-9. [\[CrossRef\]](#)
10. 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. [\[CrossRef\]](#)
11. Karakaş A, Emir S, Üstünsalih İnan Y, Ergen S, Vidinlisan S. Tanıda gecikme nedeni ile multisistem tutulum gözlenen Langerhans hücreli histiositoz olgusu. *Yeni Tip Dergisi* 2006; 23:249-51.
12. Özen M, Akçakaya N, Camcioğlu Y, Çokuğraş H, Öz B. Isolated pulmonary Langerhans-cell histiocytosis mimicking miliary tuberculosis. *J Pediatr Inf* 2009; 3:135-7.
13. Günaldı Ö, Tuğcu B, Tanrıverdi O, Gümüş E, Güler AK, Eseoğlu M. Parietal kemik yerleşimli Langerhans hücreli histiositoz: Olgu sunumu. *J Neurological Sci [Turkish]* , 2008; 25:200-4.