

Erişkin Yaş Başlangıçlı Langerhans Hücreli Histiyoitoz: Olgu Sunumu

Adult Onset Langerhans' Cell Histiocytosis: A Case Report

Zehra AŞIRAN SERDAR¹, Sevda GİZENTİ¹, Şirin YAŞAR¹, Işık GÖNENÇ², Pembegül GÜNEŞ³

¹Dermatoloji Kliniği, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

²Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

³Patoloji, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Langerhans hücreli histiyoitoz (LHH), kemik iliği kökenli dendritik hücre yapısındaki histiyositlerin anormal proliferasyonu sonucu oluşan nedeni bilinmeyen bir hastalık grubudur. Görülme sıklığı milyonda 0,5-5,4 arasındadır. Çocukluk çağında daha sık olmasına karşın erişkin yaşta çok nadir görülmektedir. Literatürde olgu sunumları şeklinde erişkin yaş başlangıçlı LHH olguları bildirilmektedir. Burada deri ve akciğer tutulumunun birlikte olduğu 66 yaşında kadın hasta sunulmaktadır. (*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012;25:96-9*)

Anahtar Kelimeler: Langerhans hücreli histiyoitoz, Erişkin yaş başlangıçlı, Pulmoner tutulum

Abstract

Langerhans' cell histiocytosis(LCH) is a group of diseases of unknown cause resulting from abnormal proliferation of bone marrow-originated dendritic cells called histiocytes. The incidence is between 0.5-5.4 per million. More common in childhood, it is extremely rare in adults. Cases of adult-onset LCH are presented as case reports in literature. Here, we present the case of a 66-year-old female patient with both skin and pulmonary involvement. (*Marmara Medical Journal 2012;25:96-9*)

Key Words: Langerhans' cell histiocytosis, Adult-onset, Pulmonary involvement

Giriş

Langerhans hücreli histiyoitoz (LHH), atipik histiyositik hücrelerin lokal veya yaygın olarak kemik, akciğer, hipotalamus, karaciğer, lenf nodları, mukokütanöz dokular ve endokrin organlar gibi çeşitli dokularda birikmesi sonucunda hasara neden olan, nedeni bilinmeyen klonal, pleomorfik, neoplastik karakterde bir hastalıktır¹⁻⁴. LHH hücre infiltrasyon derecesine göre Hashimoto-Pritzker hastalığı (HPD), eozinofilik granulom (EG), Hand-Schüller-Christian hastalığı (HSC) ve Letterer-Siwe hastalığı (LSD) olarak isimlendirilen 4 farklı klinik tablo şeklinde isimlendirilmektedir⁵.

LHH Çalışma Grubu'nun organ tutulumuna göre yaptığı sınıflamada ise tek sistem tutulumlu ve multisistem tutulumlu hastalık olarak 2 ana grupta incelenmiştir⁶. LHH her yaş gurubunda görülmekle beraber özellikle 1-3 yaş aralığında sık rastlanır ancak erişkinlerde iyi tanımlanamayan nadir olgular şeklinde görülür^{4,7,8}. Yapılan çalışmalarda LHH' lu olgularda %3-5 oranında akciğer tutulumu saptanmıştır. Akciğer tutulumu olan hastaların sıklıkla 20-40 yaş arası kadın hastalar olduğu ve %90-100 sıklığında sigara içtiği gözlemlenmiştir⁹.

Burada erişkin yaş başlangıçlı, deri ve akciğer tutulumunun birlikte olduğu, 66 yaşında kadın hasta sunuldu.



Şekil 1. Saçlı deride eritemli zeminde skuamli papüller



Şekil 2. İnframamarian bölgeden sternuma uzanan eritemli skuamli papüllerin yakından görünümü



Şekil 3. Lumbosakral bölgede eritemli skuamli papüller

Olgu Sunumu

Altmış altı yaşında kadın hasta, 2-3 yıldan beri, saçlı deri ve sırtta, üzeri kabuklanan kızamık yaralar ve nefes darlığı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde; over kanseri nedeniyle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi operasyonu geçirdiği, 20 paket/yıl sigara içtiği, 3-4 yıldır nefes darlığı şikayeti nedeniyle başka bir merkezde toraks için yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi sonucunda LHH şüphesiyle takibe alındığı öğrenildi.

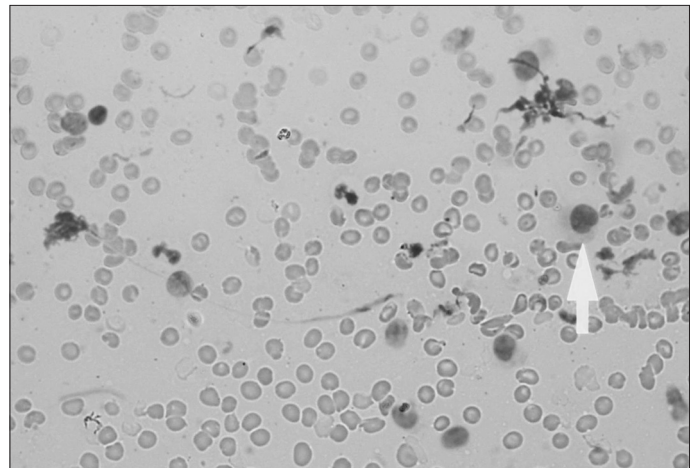
Hastanın kemik ağrısı, diyare, ateş ve halsizlik gibi şikayetleri bulunmamaktaydı. Hastanın dermatolojik muayenesinde; saçlı deride her iki pariyetal bölgede eritemli zeminde üzeri skuamli papüllerden oluşan plak lezyonlar ile lumbosakral bölgede eritemli skuamli papüller izlendi. Her iki inguinal bölgede eritem ve üzerinde ince deskuamasyon saptandı (Şekil 1, 2, 3).

Fizik muayenede servikal, aksiller ve inguinal lenfadenopati ve hepatosplenomegali tespit edilmedi. Lumbosakral bölgede eritemli skuamli papüllerden alınan Tzanck smear incelemede; geniş eozinofilik sitoplazmalı, eksantrik nükleuslu Langerhans hücreleri görüldü (Şekil 4).

Histopatolojik incelemede epidermiste parakeratoz, polimorf nüveli lökositlerin oluşturduğu krut, ülserasyon ve nekroz alanı, ülserasyon altına uyan bölgede papiller dermisi dolduran diffüz hücre infiltrasyonu izlendi. İnfiltrasyon gösteren hücreler monoton atipi göstermekteydi ve hücreler geniş eozinofilik sitoplazmalı eksantrik nükleuslu hücrelerdi. Yapılan immünohistokimyasal incelemede bu hücreler S-100 ile pozitif boyandı. Ayırıcı tanı açısından yapılan HMB 45 ve Melen A boyaması negatif idi (Şekil 5, 6, 7).

Yapılan tetkiklerde hemogram, Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), Gama glutamil transpeptidaz (GGT), hipofiz hormonları büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF1), tiroid uyarıcı hormon (TSH), triiyodotronin (T3), tiroksin (T4), folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), parathormon (PTH), prolaktin, fosfor, bazal kortizol düzeyleri normal olarak değerlendirildi. Kan osmolaritesi, idrar osmolaritesi ve periferik kan yayması normal sınırlardaydı.

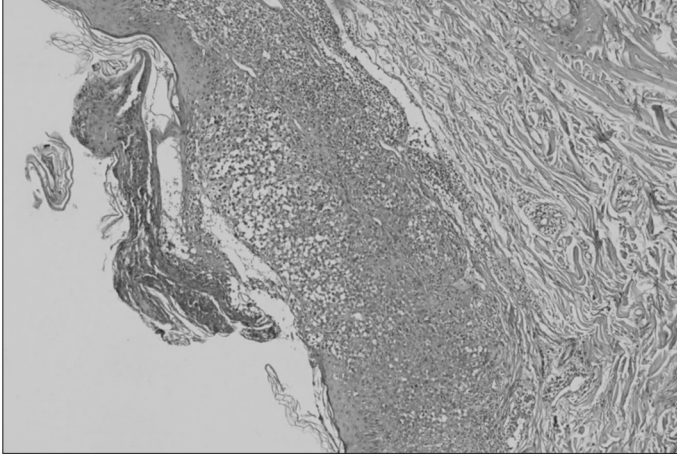
Radyolojik incelemelerde kafa grafileri ve uzun kemik grafileri, hipofiz manyetik rezonans (MR) inceleme ve batin ultrasonografisi



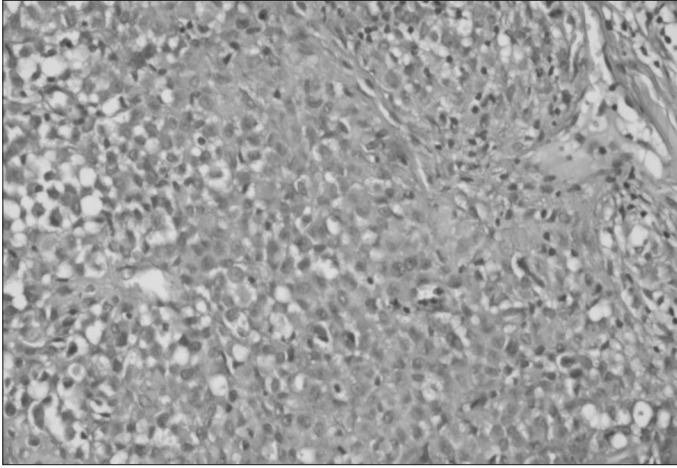
Şekil 4. Tzanck smear incelemede geniş eozinofilik stoplazmalı, eksantrik nükleuslu Langerhans hücreleri, 10x10, Giemza

(USG) normal olarak değerlendirildi. Hastanın akciğer grafisinde şüpheli infiltrasyon nedeniyle yapılan toraks BT'de her iki akciğer parankiminde yaygın hava kistleri izlendi.

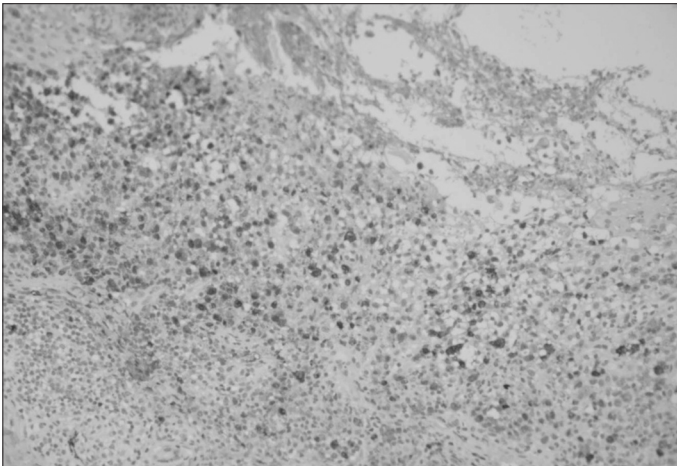
Bronkoalveolar lavajda; lenfosit %12 (22/mm³), nötrofil %24 (44/mm³), makrofaj %60 (110/mm³), eozinofil %4 (8/mm³) saptanırken, CD4/CD8: 0,4 CD45: %32,9 olarak saptandı.



Şekil 5. Papiller dermisi dolduran diffüz hücre infiltrasyonu, 4x10,H&E



Şekil 6. Geniş eozinofilik stoplazmalı eksantrik nukleuslu hücreler, 40x10, H&E



Şekil 7. İmmunhistokimyasal boyamada S-100 pozitif hücreler, 4x10, CD 1a

Hastaya bu bulgular ışığında deri ve pulmoner tutulumun birlikte olduğu LHH tanısı konuldu. Tedavide topikal olarak günde iki kez klobetazol propiyonat %0,05 krem verildi. Göğüs hastalıkları kliniği ile konsulte edilerek salmeterol +flutikazon ve tiotropiyum bromür semptomatik tedavi olarak başlandı. Sigarayı bırakması ve düzenli takip önerildi. Birinci yılın sonunda hastanın deri lezyonlarında artış saptanmadı. Ancak deri lezyonlarının aynen devam ettiği gözlemlendi. Göğüs hastalıkları takibinde akciğerde lezyonların ve semptomların gerilemediği bu nedenle mevcut semptomatik tedavinin devam etmesi gerektiği ve sistemik tedavi ihtiyacı olmadığı bildirildi. Hastadan fotoğraflarının basılması için yazılı izin alınmıştır.

Tartışma

LHH, kemik iliği kökenli dendritik hücre yapısındaki histiyositlerin anormal proliferasyonu sonucu oluşan nedeni bilinmeyen bir hastalık grubudur. Görülme sıklığı milyonda 0,5-5,4 arasındadır. Erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülür¹. Etyopatogenezinde viral enfeksiyonlar (HHV-6, CMV, parvovirüs), genetik faktörler, immün disregülasyon sorumlu tutulmaktadır⁸. LHH'da tek organ tutulumu kemikten sonra 2. sırada deri olarak bildirilmektedir¹⁰. Hastalığın ayırıcı tanısında kontakt dermatit, dermatofitozlar, follikülit, dissemine granüloma anulare, varisella, kutanöz lenfomalar, eroziv genital hidradenitis, nodüler skabiyez, juvenil ksantogranülom ve ksantomlar yer almaktadır^{3,5}. Erişkin LHH' da akciğer tutulumu diğer organlarla karşılaştırıldığında %58,4 gibi yüksek oranda karşımıza çıkar⁹. Tüm LHH hastalarına bakıldığında %3-5 oranında akciğer tutulumu olduğu görülmüştür. Akciğer tutulumu olan hastaların sıklıkla 20-40 yaş arası kadın hasta olduğu ve %90-100 oranında sigara içtiği gözlemlenmiştir⁵.

Hastalar genellikle deri bulguları, nefes darlığı, çok su içme ve sık idrara çıkma gibi şikayetlerle başvurabilirken, kemik ağrıları, lenfadenopati ve kilo kaybı da görülebilir⁸.

Hastamızda seboreik dermatit benzeri lezyonlar ve akciğer tutulumuna bağlı nefes darlığı şikayeti bulunmaktaydı. Literatürde pulmoner LHH' un %25 oranında asemptomatik seyrettiği en sık semptomların ise öksürük ve nefes darlığı olduğu bildirilmiştir¹¹. Hastalığın tanısı klinik, histopatolojik ve immünhistokimyasal analizle konulur. Ayrıca hastalarda diğer sistem tutulumları açısından batın USG, kemik grafileri, PA AC grafisi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (HRCT) ve beyin MR istenmelidir⁷. Akciğer tutulumu açısından BT görüntüleri tipiktir, diffüz bilateral simetrik ve daha çok üst zonları tutan başlangıçta nodüler daha sonra retikülonodüler ve kistik lezyonlar mevcuttur, kostafrenik bölgedeki parankim korunmuştur¹¹. Hastamızda yapılan toraks BT'de her iki akciğer parankiminde yaygın hava kistleri izlenmiştir.

Hastamızda sistem tutulumları açısından yapılan tetkiklerde akciğer dışında tutulum saptanmadı.

Tedavi hastalığın yaygınlığına ve organ tutulumuna göre değişmektedir. LHH Çalışma Grubu'nun organ tutulumuna göre yaptığı sınıflamada⁵:

1. Tek sistem tutulumlu hastalık
 - Tek bölge
 - o Monoostotik kemik tutulumu
 - o İzole deri tutulumu
 - o Soliter lenf nodu tutulumu
 - Çoklu bölge
 - o Poliostotik kemik tutulumu
 - o Multifokal kemik tutulumu
 - o Multiple lenf nodu tutulumu
2. Multisistem tutulumlu hastalık
 - Düşük riskli grup
 - o Dissemine hastalık riskli organ (akciğer, karaciğer, dalak ve hemopoetik sistem) tutulumu yok
 - Yüksek riskli grup
 - o En az bir riskli organ tutulumu

Olgumuz, deri ve akciğer tutulumu olması nedeniyle, LHH Çalışma Grubu'nun organ tutulumuna göre yaptığı sınıflamada multisistem tutulumlu hastalığın yüksek riskli grubu olarak değerlendirildi. Multisistem tutulumla giden hastalarda amaç mortaliteyi azaltmak, reaktivasyonları ve geç sekelleri önlemektir. Dissemine hastalık olup riskli organ tutulumu olmayan hastalarda semptomatik tedaviyle çok iyi sonuçlar alınır. Bu hastalarda dissemine hastalık açısından takip önemlidir. Multisistem tutulumlu LHH hastalarında yapılan çalışmalar etoposid, vinblastin gibi tekli ajan kullanımının çoklu ajanlı tedavilere göre (etoposid+vinblastin+prednizolon) özellikle riskli organ tutulumu olan hastalarda daha yüksek mortaliteyle seyrettiğini, bu nedenle bu hastalarda kombine kemoterapilerin daha yararlı olduğunu bildirmektedir. Yine bu grupta tedaviye yanıtın 6-12 hafta gibi geç dönemde gelişebileceği %75 oranında mortal seyrettiği, hastalıklız sağ kalım süresinin ise %20'den az olacağı bildirilmektedir.

Tedavide deri tutulumunda topikal steroid, nitrojen mustard, PUVA, CO2 lazer, talidomid ve isotretinoin tedavi seçenekleri arasındadır⁷. Hastamıza, tedavi olarak deri tutulumu açısından topikal olarak günde iki kez klobetazol propiyonat %0,05 krem verildi.

Pulmoner LHH genellikle kendiliğinden gerileme eğiliminde olduğundan takip önerilmektedir. Hastalığın tetikleyici faktörü bilinmemekle birlikte akciğer tutulumunda sigaranın en önemli etken olduğu bildirilmektedir¹¹. Bu nedenle hastalara sigarayı bırakmaları önerilmelidir. Semptomatik nodüler pulmoner LHH' da prednizolon 0,5-1 mg/kg/gün 6-12 ay süresince verilebilir¹². Yaygın sistemik tutulumda sistemik kemoterapotik ajanlardan metotreksat,

prednizolon, vinblastin ve etoposid kullanılmalıdır⁶. Hastamız Göğüs Hastalıkları Kliniği ile konsulte edildiğinde multisistem yüksek riskli grup olmasına rağmen hastanın akciğer tutulumunun az olması ve hayatı tehdit edici lezyonlarının ve fonksiyon bozukluğunun olmaması nedeniyle salmeterol +flutikazon ve tiyotropiyum bromür semptomatik tedavi olarak başlandı. Sigarayı bırakması ve düzenli olarak takiplerine gelmesi önerildi.

LHH, erişkin yaşta nadir görülmesi nedeniyle klinik olarak seboreik dermatit, kontakt dermatit, dermatofitozlar, follikülit, dissemine granuloma annulare, varisella, kütanöz lenfomalar ile karışabilir³. Olgumuz, LHH'un geç erişkin yaşta da başlayabileceği ve eritemli skuamli papülleri olan olguların ayrıca tanısında mutlaka düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla literatür bilgileri eşliğinde tartışıldı.

Kaynaklar

1. Lipton JM. Histiocytic disorders. In: Hoofman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. editors. Basic Principles and Practice. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:783-93.
2. Akdemir O, Çolak A. Langerhans hücresi histiositozisi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007;3:1-4.
3. Aydoğan K, Tunalı S, Koran Karadoğan S, Balaban Adım S, Turan H. Adult-onset Langerhans cell histiocytosis confined to the skin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20: 890-2.
4. Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur J Cancer 2003; 39 : 2341-8.
5. James WD, Berger TG, Elston DM. Macrophage and monocyte disorders. In: William D James, Timothy G Berger, Dirk M Elston, Richard B Odom, editors. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. 10th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2006:714- 24.
6. Abła O, Egeler M, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. Canc Treat Rev 2010;36: 354-9. doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.012
7. Çil T, Gökalp D, Tuzcu A, Işıkdoğan A, Bahçeci M. Yetişkin Langerhans hücreli histiositoz. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27: 633- 5.
8. Caputo R, Gelmetti C. Langerhans cell histiocytosis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw Hill, 2008:1419.
9. Sahin F, Özen KP, Vural F, 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.
10. Campanati A, Simonetti O, Marconi B, et al.. Purely cutaneous Langerhans' cell histiocytosis in an adult woman. Acta Derm Venereol 2009; 89: 299-301. doi:10.2340/00015555-0614
11. Çelik B, Furtun K, Bilgin S. Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz olgu sunumu. Tur Toraks Der 2010;11: 84-6.
12. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur Respir J 2006; 27: 1272-85.