Sarma Tütün Kullanımı ile İlişkili Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis

Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis relating Wrapped Tobacco

ÖZET

Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis daha çok sigara içen genç erişkinlerde görülen etiyolojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Yirmi dokuz yaşında erkek hasta 3 aydır devam eden nefes darlığı ve öksürük yakınması ile başvurdu. 3 yıldır sarma tütün kullanıyordu. Çekilen yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisinde(YÇBT) her iki akciğerde yaygın, üst ve orta zonlarda daha belirgin bazallerde kısmen daha az izlenen, içinde yer yer kaviteleşmeler gelişmiş düşük dansiteli mikronodüller izlendi. Mini torakotomi ile wedge rezeksiyon yapıldı. Patolojik tanı Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis olarak rapor edildi. Tütün kullanımının bıraktırılmasını takiben klinik ve radyolojik olarak belirgin regresyon izlendi.

ABSTRACT

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis is a rare idiopathic disorder mostly seen in young adults smokers. A 29-year-old male patient referred with the complaints of cough and shortness of breath for the last three months. He has been smoking wrapped tabacco for three years. In high resolution computed tomography, low density micronodules which has some cavities are observed in both lung lobes. It has been observed widely and distinctly in upper and middle zones but relatively less in basal parts.  A wedge resection was performed by mini-thoracotomy. The histopathological diagnosis was Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. A significant regression clinically and radiologically observed upon making the patient quit tobacco.

GİRİŞ

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), etiyolojisi ve patogenezi bilinmeyen, Langerhans hücrelerinin çeşitli organ ve dokularda proliferasyonu ve birikimi ile karakterize nadir bir hastalıktır(1). Kemik, deri, lenf bezleri, kemik iliği, akciğer, hipotalamus, dalak ve karaciğer en sık tutulan organlardır(2). İzole akciğer tutulumu olduğunda Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz (PLHH) denir. Erişkinlerde PLHH neredeyse yalnızca sigara içenlerde meydana gelen ve nadir görülen bir bozukluktur. PLHH daha çok genç erişkinleri etkilemekte ve 20 – 40 yaş arasında en sık görülmektedir. Akciğer tutulumu, genellikle tek bir sistem hastalığı olarak meydana gelir ve distal bronşiyolleri infiltre eden ve yıkımlarına yol açan, fokal Langerhans hücreli granülomlar ile karakterizedir(3).

OLGU

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta 3 aydır devam eden nefes darlığı ve öksürük yakınması ile başvurdu. Öyküsünde 3 yıldır sarma tütün kullanımı mevcuttu. Öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Vital bulgularında; dakika nabız sayısı 90, tansiyon arteriyel 110/70 mmHg, ateş 36.2 'C idi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık ve koopereydi. Soluk ve zayıf görünümde olan hastanın solunum ve kalp sesleri olağandı. Diğer sistem muayenesi olağandı. Laboratuvar değerleri normal sınırlardaydı. Oda havasında oksijen saturasyonu %98 idi. Posteroanterior akciğer grafisinde bilateral heterojen retikülodüler dansite artımları mevcuttu. Solunum fonksiyon testinde FEV1(1.saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü): 3.96 lt (% 87), FVC(zorlu vital kapasite): 4.50 lt (% 83), FEV1/FVC: %88, PEF(Tepe akım hızı): 7.80 lt (%77), MEF 25-75 (Maksimal ekspiratuvar akım): 3.94 lt (%79) idi. Karbonmonoksit difüzyon testinde hastanın difüzyon kapasitesinin orta derecede azalmış (%50) olduğu gözlendi. Çekilen YÇBT'de her iki akciğerde yaygın, üst ve orta zonlarda daha belirgin bazallerde kısmen daha az izlenen, içinde yer yer kaviteleşmeler gelişmiş düşük dansiteli mikronodüller izlendi. Fiberoptik bronkoskopik incelemede bronş sistemi açık olarak izlendi. Sağ üst lob posterior segmentten transbronşial biopsi yapıldı. Sağ orta lob lateral segment içinden bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldı. Mikrobiyolojik incelemede asidorezistan basil ve başka bir patojen izlenmedi. BAL sitolojisi benign idi. Biopsi materyali; olağan bronş mukozası şeklinde rapor edildi. BAL hücre sayımında %74 alveoler makrofaj, %18 lenfosit, %4 nötrofil, %4 eozinofil izlendi, CD4/CD8 oranı 2 idi. Tanı amaçlı göğüs cerrahisi ile görüşüldü ve mini torakotomi ile wedge rezeksiyon yapıldı. Wedge rezeksiyon materyallerin kesitlerinin histopatolojik incelemesinde bronkosentrik tutulum gösteren langerhans hücreleri ile eozinofil, lökosit, plazma hücrelerinden oluşan nodüler infiltrasyon alanı izlendi. İmmunohistokimyasal boyamalarda S100 ve CD1a pozitifliği gözlendi. Bu bulgular eşliğinde olguya LHH tanısı konuldu. Klinik, laboratuar ve görüntüleme bulgularına göre başka bir organ tutulumu olmayan hastaya tütün kullanımını bırakması önerildi ve takip programına alındı. 1 yıl sonra çekilen YÇBT'de belirgin regresyon izlendi.

TARTIŞMA

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 (4). Kemik, deri, lenf bezleri, kemik iliği, akciğer, hipotalamus, dalak ve karaciğer en sık tutulan organlardır (2). LHH hastalarına bakıldığında %3-5 oranında akciğer tutulumu olduğu görülmüştür. Erişkin LHH’de akciğer tutulumu diğer organlarla karşılaştırıldığında %58,4 gibi yüksek oranda karşımıza çıkmaktadır. Akciğer tutulumu olan hastaların sıklıkla 20-40 yaş arası kadın hastalar olduğu ve %90-100 sigara içtiği izlenmiştir (5). Sunulan olgu 29 yaşında ve erkektir. Genç, sigara içen ve tipik radyolojik görüntüleri olan hastalarda mutlaka PLHH düşünülmelidir.

Langerhans hücreli histiyositozis’in etiyolojisi kesin olmamakla birlikte sigara içimiyle yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sigaraya bağlı bombesin benzeri peptit düzeyinde artmanın, adezyon moleküllerinde değişikliğe yol açarak; BAL IgG artışı, T hücre anormallikleri ve dokuya spesifik immün-komplekslerde artış gibi immün sistem patolojilerine yol açtığı ve etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir (6). Ayrıca LHH'de sigarada bulunan bir immün stimülatör olan tobako-glikoproteinine yanıtın normal bireylere göre belirgin şekilde değiştiği gösterilmiştir. Langerhans hücreli histiyositozis’in %58-97 oranında sigara içenlerde görülmesi ve bazı olgularda sigaranın bırakılmasından sonra spontan remisyon olması bu teoriyi desteklemektedir(7). Olgumuz 3 yıldır işlenmemiş tütünü sarma şeklinde kullanmaktaydı. Literatür taramalarında sarma tütün ile ilgili dünya genelinde yaygın kullanılmaması nedeniyle çok fazla bir çalışma bulunamamıştır. Ancak Nisan 2017’de güney Pasifik adalarda yapılan çok yeni bir çalışmada, yerel sarma tütün kullananlarda paket sigara kullananlara göre belirgin derecede daha düşük FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerleri saptanmıştır(8). Bu bulgular, nikotinin filtresiz olarak inhale edilmesinin bir sebep olabileceğini düşündürse de bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına gereksinim vardır. Ülkemizde ise Şanlıurfa’da yapılan bir çalışmada sarma tütünün %93 oranında fitresiz kullanıldığı tespit edilmiş, kullanımı belirleyen en önemli iki faktörün ise kırsal kökenli olmak ve sarma tütünün daha ucuz olması sonucuna varılmıştır(9). Sosyoekonomik düzeyi düşük olan olgumuz, sarma tütünü filtresiz kullanmaktaydı.

PLHH olguları, başvuru yakınmaları açısından farklı klinik tablolar gösterebilir. Yaygın akciğer tutulumu olduğunda bile hastalar yakınmasız olabilir veya hafif şiddette yakınmalar tanımlayabilir. Ayrıca, birçok hasta mevcut yakınmalarını sigara kullanımına bağlayabilmektedir. Yakınmaların başlaması ile tanı arasında geçen ortalama süre yaklaşık 6 ay olarak bildirilmiştir (3). Hastaların yaklaşık %25’i başvuru sırasında yakınmasız olup patolojik akciğer grafisine sahip oldukları için hastalıktan şüphe edilir. Yaklaşık 2/3 oranında olguda ise kuru öksürük ve nefes darlığı başta olmak üzere solunum sistemi yakınmaları bulunur. Olguların yaklaşık %10-20’si spontan pnömotoraks ve bunun yol açtığı yakınmalarla başvurmaktadırlar (3,10). Sunulan olgu başvuru sırasında nefes darlığı yakınmasına sahip olup yakınmasının başlangıcı ile hastaneye başvurusu arasında geçen süre 3 aydı ve major yakınmaları öksürük ve nefes darlığı idi.

PLHH’li hastaların SFT’leri normal olabildiği gibi obstrüktif, restriktif, mikst tipte solunum fonksiyon bozukluğu görülebilir (11). Hastaların çoğunluğunda obstrüktif fonksiyonel bozukluk görülür. Radyolojik değişiklikler çok belirgin olmasına karşın solunum fonksiyonları normal olabilir. Bizim olgumuzun YRBT’sinde yaygın kistik ve nodüler görünümler olmasına karşın SFT parametreleri normal sınırlar içerisinde ancak difüzyon kapasitesi düşük olarak saptanmıştır.

Akciğer grafisinde retikülomikronodüler infiltrasyon en sık görülen radyolojik görünümdür. Tipik YÇBT görünümü, fokal normal parankim ile birbirinden ayrılan ve daha çok üst orta zonlarda yayılım gösteren iyi sınırlı olmayan küçük nodülleri, kaviteli nodülleri, ince ve kalın duvarlı kistleri içerir (3). Hastamızın YÇBT’sinde her iki akciğerde yaygın, üst ve orta zonlarda daha belirgin bazallerde kısmen daha az izlenen, içinde yer yer kaviteleşmeler gelişmiş düşük dansiteli mikronodüller izlenmiştir.

Kesin LHH tanısı, hastalığa yakalanmış bir dokuda LH granülomunun tanımlanması ile konur. PLHH hastalarında transbronşiyal biyopsi LH granülomlarını gösterebilmesine karşın, histolojik kanıt daha sık olarak cerrahi biyopsi yoluyla elde edilir. Langerhans hücreleri S-100 ile boyanır. Bu hücreler CD-1 pozitiftir ve spesifik monoklonal antikor ile tanınabilir. BAL sanılanın aksine çok düşük duyarlılığa sahiptir ve hastaların tanısında nadiren yararlıdır (12). Bizim olgumuzda da BAL tanı sağlanamamıştır. Cerrahi rezeksiyon kesitlerinin histopatolojik bulguları ile olgumuza LHH tanısı konulmuştur.

PLHH ile sigara içilmesi arasında çok sıkı bir ilişki bulunması, sigara dumanının nedensel rolünü göstermektedir. Bu nedenle tedavide sigaranın bırakılması zorunludur. Bu hastalar sıklıkla yoğun sigara içen kişiler oldukları için, bir sigara bırakma programı gerekebilir. Sigara bırakıldıktan sonra hastalığın düzeldiği bildirilmiştir (13, 14). Progresif, sistemik semptomu olan veya solunum yetmezliği ile başvuran hastalarda steroid kullanılabilir (3). Tütün kullanımının bırakması sağlandıktan sonra hastamızda klinik ve radyolojik olarak belirgin düzelme gözlenmiştir.

Sonuç olarak genç, sigara içen ve tipik radyolojik görüntüleri olan hastalarda PLHH düşünülmelidir. Hastalığın seyrinde önemli risk faktörü olan tütün kullanımı mutlaka bıraktırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1.Yağci B, Varan A, Cağlar M, Söylemezoğlu F, Sungur A, Orhan D, et al. Langerhans cell histiocytosis: retrospective analysis of 217 cases in a single center. Pediatr Hematol Oncol 2008; 25:399-408

2.Singh T, Satheesh CT, Appaji L, Kumari BSA, Mamatha HS, Giri GV, et al. Langerhan’s cell histiocytosis: A single instutional experience. Indian J Med Paediatr Oncol 2010; 31:51-3.

3.Tazi A. Adult pulmonary Langerhans’ cell histiocytosis. Eur Respir J 2006; 27:1272-85.

4. Lipton JM. Histiocytic disorders. In:Hoofman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. editors. Basic Principals and Practice. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:783-93.

5. Sahin F, Ozen 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

6. King TE, Crausman RS. Pulmonary histiositozis X.In:Fishman AP, ed. Pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York: Mc Graw Hill; 1998;76:1163-70.

7. Youkles LH, Grizzanti JN, Liao, et al. Decreased tobaccoglycoprotein induced lymphocytes in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. Am J Res Crit Care Med 1995;151: 145-50.

8. [Weitz CA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Weitz%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434250), [Olszowy KM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olszowy%20KM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434250), [Dancause KN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dancause), [Sun C](file:///C:\Users\Administrator\Downloads\1524-5980-1-ED\Pulmoner%20LHH%20tam%20metin.rtfd\%22https), [Pomer A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pomer%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434250), [Silverman H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Silverman%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434250), [Lee G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434250), [Tarivonda L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tarivonda%2520L%255BAuthor%25), [Chan CW](https://www.ncb), [Kaneko A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kaneko%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434250), [Lum JK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lum%20JK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434250), [Garruto RM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garruto). Rolling Tobacco in Banana Leaves, Newspaper, or Copybook Paper Associated With Significant Reduction in Lung Function in Vanuatu. [Asia Pac J Public Health.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434250%22%20%5Co%20%22Asia-Pacific%20journal%20of%20public%20health.) 2017 Apr;29(3):180-188

9. Yanık M , Gencer M , Altındağ A , Ceylan E, Keklik A , Katı M. Şanlıurfa'da "sarma tütün" kullanan bir grupta sosyodemografik özellikler ve bağımlılık düzeyleri. [Bağımlılık Dergisi](http://uvt.ulakbim.gov.tr/uvt/index.php?cwid=3&vtadi=TPRJ%2CTTAR%2CTTIP%2CTMUH%2CTSOS%2CTHUK&keyword=Ba%F0%FDml%FDl%FDk%20Dergisi&s_f=4), 2004,5(1):26-29

10. Ayan E, Cinel L, Köksel O, Apaydın D, İlvan A, Demir M, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis presented with pneumothorax: case report. Anatol J Clin Investing 2008; 2.127-9.

11. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. Cancer 1999; 85:2278–90

12. Kumar N, Sayed S, Vinayak S. Diagnosis of Langerhans cell histiocytosis on fine needle aspiration cytology: a case report and review of the cytology literature. Patholog Res Int 2011; 20:439518.

13. Von Essen S, West W, Sitorius M, Rennard SI. Completeresolution of roentgenographic changes in a patient withpulmonary histiocytosis X. Chest 1990; 98: 765–767.

14. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, et al. PulmonaryLangerhans’ cell histiocytosis: radiologic resolution followingsmoking cessation. Chest 1999; 115: 1452–1455.

|  |
| --- |
| Resim 1. Tanı anındaki YÇBT kesiti |
| Resim 2. Tanı anındaki YÇBT kesiti 2 |
| Resim 3. Bir yıl sonra kontrol YÇBT kesiti 1 |
| Resim 4. Bir yıl sonra kontrol YÇBT kesiti 2 |