

Langerhans Hücreli Histiositoz ve Sklerozan Kolanjit (Bir Vak'a)

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS AND SCLEROSING CHOLANGITIS (A CASE REPORT)

Dr.Fatih BEŞİŞİK*, Prof.Dr.Süleyman YALÇIN*, Prof.Dr.Atilla ÖKTEN*,
Doç.Dr.Güngör BOZTAŞ*, Prof.Dr.İsmail PETORAK**, Dr.Hasan KUDAT*

İstanbul Tıp Fakültesi *İç Hastalıkları, Gastroenterohepatoloji, **Histoloji ve Embriyoloji ABD, İSTANBUL

ÖZET

Primer sklerozan kolanjit (PSC), nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında kronik inflamasyon ve fibröz ile karakterize bir hastalıktır. Sorumlu tutulan etyolojik faktörlerin çokluğu, klinik seyrin vak'adan vak'aya farklılık göstermesi PSC'in çoğu kez sekonder olduğunu düşündürmektedir. Bu sendromun nadir bir muhtemel sebebi de Langerhans Hücreli Histiositoz (LCH)'dur (1,2). Sunulan vak'ada multisistem tutulumlu LCH'un erişkin yaşta başlaması, PSC'in ekstrahepatik tutulumlu olması ve ülkemizde ilk kez, dünyada ise bu özellikleri ile bildirilen dördüncü vak'a olması (3) sebebi ile takdimini uygun gördük.

Anahtar Kelimeler: Sklerozan kolanjit, Langerhans hücreli histiositoz

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3:176-179

Tıbbi bilgi ve tecrübelerimiz arttıkça, tek bir doku veya organ tutulması ile dikkati çeken ve öyle tarif edilen bazı hastalıkların böyle olmadığı anlaşılmaktadır. Bu hastalıklarda farklı yer ve doku yerleşimlerinin ortaya çıkması, bir nevi sistemik hastalığın söz konusu olduğunu düşündürmektedir. Bunlardan biri de önce Hand'ın geçen asrın sonlarında, sonra da Schüller ve Christian'ın asrımızın ilk çeyreğinde tarif ettikleri ve uzun süre bu müelliflerin isimleri ile anılan, hastalıktır. Trisemptomlu tarif edilen bu hastalığı, başka ve farklı vak'aların

Geliş Tarihi: 18.1.1992

Kabul Tarihi: 12.4.1992

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Süleyman YALÇIN
İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Çapa, İSTANBUL

SUMMARY

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is an uncommon condition of unknown etiology characterized by chronic fibrosing inflammation of the intrahepatic and extrahepatic characterized by chronic fibrosing inflammation of the intrahepatic and extrahepatic bile ducts. Unpredictability of the clinical course, multiplicity of the suggested etiologies implies that most cases of sclerosing cholangitis may be secondary. One of the rare, but possible etiology of this syndrome is Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) (1,2). We presented this case because other adult-onset, multisystemic LCH associated with PSC which had Cholangiographie evidence of extrahepatic involvement. As far as our knowledge concerns, the clinical association of PSC and LCH has not been reported previously In our country and this case may be the fourth reported one in the world literature with its own characteristics (3).

Key Words: Sclerosing cholangitis, Langerhans cell histiocytosis

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3:176-179

getirdiği tecrübeler ile asrımızın ortasında Lichtenstein "Histiositozis X" diye isimlendirmişti (4). Bu sistem hastalığına günümüzde inflamatuvar, immünojenik ve neoplazik görüntüleri ile Langerhans Hücreli Histiositoz (LCH) ismi daha uygun bulunuyor (5).

Diğer taraftan 1924'de koledokun daralması olarak tarif edilen bir hastalığın hem bilyer sistemin tümünü tutabildiği, hem de karaciğer dışı başka organ ve doku hastalıkları ile beraber bulunabildiği uzun zamandır biliniyor. Sebebi ve patogenezi hakkında yeterli bilgiden mahrum olduğumuz, primer sklerozan kolanjit (PSC) denilen bu hastalık ile ilgili çeşitli spekülasyonlar mevcuttur.

Bu iki nadir ve ilginç hastalık tablosunu taşıyan bir vak'ayı, tıp literatürünün ender vak'alarından biri olarak takdim ediyoruz.

VAKA

Erzurumlu, 50 yaşında kadın hasta (N.T.), halsizlik, sırt ve bel ağrıları, döküntülü cild lezyonları, kulak akıntısı, ateş, sarılık ve kaşıntı şikayetleri ile (prot.no: 903/91) Bilim Dalımıza 8.4.1991'de yatırıldı.

On yıldır seboreik dermatit ile uyumlu cild lezyonları olan hasta, dişlerinin çabuk çürümesi ve sallanmaya başlaması üzerine tümünü çektilerip 1.5 yıl önce total protez yaptırmış. O zamandan beri nefes darlığı, arada kuru öksürük ve ateşden bahsediyor. Sekiz ay önce ani ortaya çıkan bel ve kalça ağrısı üzerine yapılan radyolojik ve sintigrafik tetkiklerinde 12 dorsalinde ve her iki iliak kemikte litik lezyonlar saptanmış. Dört ay önce, giderek artan sarılığı ile birlikte, dışkı renginin açılması ortaya çıkmış. Bu arada sol koltuk altındaki şişlikten yapılan biopside köpüksü hücreler görülerek lipid depo hastalığı düşünülmüş.

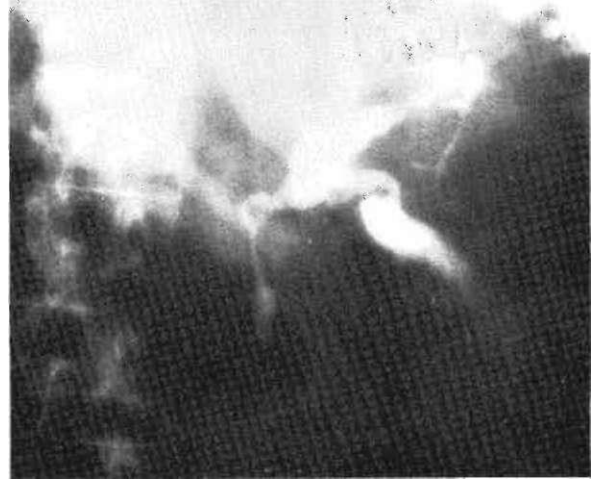
Ondokuz yıl önce över kisti, 17 yıl önce guatr ameliyatı geçiren hastanın verdin ikteri, seboreik dermatiti düşündürülen cild döküntüleri (Şekil 1), vücudunda yer yer kaşıntı izleri, her iki akciğer kaidesinde subkrepitan raileri, oral moniliasisi, 8 cm, yüzeyi intizamsız, orta sertlikte, ağrısız hepatomegalisi tespit edildi. Bel ve kalça hareketleri ağırlı ve kısıtlı idi.

Üç (+) bilirubinüri, pyüri ve bakteriürisi olan hastanın sedimentasyon hızı: 130 mm/saat, Htc: %39, lökosit: 14500, nötrofil: %77, lenfo-monosit: %20, trombosit: 550000; Glukoz: 160 mg/dl, alkali fostataz: 54 BLU, SGOT: 196, SGPT: 261, direkt bilirubin: %6.4 mg, indirekt bilirubin: %2 mg, kolesterol: 752 mg/dl, trlglicerid: 501 mg/dl, total protein: %4.4 gr, albumin: %1,75 gr (%39.8), globulin: 2 65 gr/dl, gama globulin: %19, PT: 14714" bulundu.

PA Akciğer grafisinde retikülodöler infiltrasyon ve balpeteği akciğeri görünümü bulunan hastanın BAL (Bronko-alveolar lavaj) tetkikinde ve cild biopsisinde



Şekil 1. Hastanın seboreik dermatiti düşündürülen cild döküntüleri



Şekil 2. PTK-Duktal sistemde, sklerozan kolanjiti düşündürülen multipl darlık ve genişlemeler

Birbeck granülleri içeren patolojik Langerhans Hücreleri ile infiltrasyon saptandı.

Karaciğer ve safra yollarının ultrasonografik tetkikinde, parenkim homojen, koledok duvarı 3 mm kalınlığında izlendi. Karaciğer biopsisinde hafif, reaktif hepatit ve ekstrahepatik kolestaz hali, perkutan transhepatik kolanjiografisinde, ekstrahepatik safra yollarında daha belirgin olmak üzere, duktal sistemde multipl düzensiz darlık ve genişlemeler, koledok distalinde de radiolüsent ufak bir taş tespit edildi (Şekil 2).

HBV, HCV, EBV ve HIV ile ilgili serolojik göstergeleri (-), anti CMV IgG'i (+) bulunan hastada multisistemik tutulumlu LCH ve PSC tanısı konularak 2 mg/kg/gün prednisolon tedavisi başlandı. Genel durum ve cild lezyonlarında geçici bir düzelme, ateşinin düşmesi yanında tedaviye dirençli diabetes mellitusu, profilaktik H2 reseptör antagonisti ve antiasidlere rağmen dışkıda gizli kanaması ortaya çıktı. Steroid dozu azaltılarak Vincristine (2 mg IV haftada bir) ve metothrexate (15 mg PO haftada bir) ilave edildi, idrar kültürlerinin menfi kalmasına rağmen antibiyotik, oro-özofageal kandidiazına yönelik antimikotik tedavi yapıldı. Tüm bunlara ve destekleyici tedaviye rağmen hasta sepsis ve pulmoner yetersizlik tablosu ile 15.7.1991'de kaybedildi.

TARTIŞMA

On yıllık bir hastalık hikayesi olan bu orta yaşlı kadında, multisistemik bir tutulum söz konusudur. Uzun yıllar önce cild ve saçlı deride başlayan patoloji, seneler içinde kemik sistemine atlamış ve buna sonradan pulmoner semptomatoloji de eklenmiştir. Hastalığın son 6 ayında ise hepato-bilier tutulumu gösteren kolestaz ortaya çıkmıştır. Cild lezyonları ile açılan, osteo-pulmoner semptomatoloji ile gelişen klinik tablo, hepato-bilier sistem tutulumu ile tipik bir multisistem hastalığının örneğidir.

Klinik tetkik ve takib esnasında, kemik lezyonlarının dağılışı ve özelliği, yapılmış olan koltukaltı biopsisinde köpüklü hücrelerden söz edilmesi, oldukça tipik akciğer radyolojisinin görülmesi, bu multisistemik hastalık için histiositoz ihtimalini ortaya koymaktaydı. Nitekim, lezyonlu cildten yapılan biopsi ve bunun elektron mikroskopi tetkiki, Birbeck granüllü, tipik Langerhans hücreli infiltrasyonu göstermiş ve bronko-alveolar lavajda da benzer infiltrasyonun tespiti LCH teşhisinde şüphe bırakmamıştır.

Hand-Schüller-Christan ismi ile bir kemik hastalığı olarak tarif ve kabul edilen klinik tabloya, Letterer ve Sieveve'in, cild, lenf ganglionu, karaciğer ve dalak tutulumu yeni ve değişik semptomatolojisi dahil oldu (6). Kemigin "eozinofilik granuionu" da dahil bütün bu farklı tezahürlerin bir histiosit hücre patolojisine bağlı olduğunu kabul eden Lichtenstein "Histiositoz X" ismi altında topladı (1953) (4). Doku makrofajları da denilen histiositlerin kemik iliği orijini olduğu, beyindeki mikroglialardan akciğerdeki alveolar makrofajlara, kemikteki osteoklast ve karaciğerdeki Kupffer hücrelerine kadar tümünün aynı sistemin içinde bulunduğu artık kabul ediliyor (5). Bu sistemin dendritik denilen hücrelerinden gelişen bir başka tipi ise Langerhans hücreleridir (LH). Histiositik sistemin özel bir tipi olan LH'i yüzeysel antijenik yapıları ve hücre içi elektron mikroskopik bulguları ile ayrılmaktadır (7,8). Bu hücreler elektron mikroskopisi tetkikinde bazen tenis raketine de benzeyen "X body" veya "Birbeck granülleri" denilen yapılar gösterir. LH'i fokal veya sistematik histiositozların esas elamanıdır. Bundan dolayı evvelce retiküloz, retikülo-endotelyoz veya histiositoz gibi isimler ile anılan hastalıklar, artık "Langerhans Celi Histiositosis" diye anılmaktadır (6,9).

Langerhans Celi Histiositosis (LCH)'lar kabaca A) Lokal, tek organ tutulumu B) Dissémine, sistematik olarak iki ana grupta toplanır. Sistemikler; akut, subakut veya kronik seyirli olabilir. Hastalığın lokal veya dissémine, bütün şekillerinde, kemik ve cild tutulumu başta olmak üzere, MSS hariç tüm organlar yakalanabilmektedir.

Hastalık vak'arnızda cild tutulumu ile başlamış, yıllar sonra çene, pelvis ve vertebra yerleşmesi ile iskelet sistemi belirti ve bulguları ortaya çıkmıştır. Akciğer musabiyeti bunları izlemiş ve son 6 ay içinde de tipik kolestatik ve hepatomegali zuhur etmiştir. Bu olayı da sistematik hastalığın tabii neticesi olarak düşünmek makuldür. Nitekim bu kolestatik sendromun viral hepatit ile ilgili olduğu bioşimik ve serolojik bulgularla anlaşılmaktadır. LCH'da karaciğer tutulumu, portai alanların infiltrasyonu, safra kanal proliferasyonu ve fibrozis ile kolestatik görülebileceği bilinmekte (1,2), bazen sekonder bilier siroz da ortaya çıkabilmektedir (2). Vakamızın karaciğer biopsisi, portai reaksiyonlu reaktif hepatit ile ekstrapatik kolestatizm varlığını ortaya koymuştur.

Hastamızda klinik, bioşimik ve karaciğer biopsi bulgularının ekstrahepatik tolestazi göstermesi üzerine yapılan PTK'da skieroza kolanjiti düşündürülen, ekstrahepatik safra yollarında daha belirgin olmak üzere duktal sistemde multipl, düzensiz darlık ve genişlemeler ve ilaveten koledok distalinde de 3 4 mm çapında radiolucent taş tespit edildi.

Skieroza kolanjiti; ameliyat travması, koledokolitiaz, kolanjiokarsinoma zemininde görülebileceği gibi, intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra yollarının intihabı, fibröz darlıkları ile karakterize, idiopatik bir hastalık olarak da karşımıza çıkabilmektedir, idiopatik yani primer skieroza kolanjite etyoloji tam olarak bilinmemekte, otoimmünite, mikroorganizmalar, genetik faktörler, bakır ve bu arada az sayıda bir kısım vak'adan da LCH sorumlu tutulmaktadır (3). Hastalık her yaşta görülebilmekte, vak'aların %30-72'sinde iltihabı barsak hastalıklarından biri de bulunmaktadır. Klinik olarak dört dönemden geçirilmekte, prelinik dönemde sadece kolanjiografik değişiklikler, bioşimik dönemde ilaveten kolestatik enzimlerde artma, semptomatik dönemde safra yollarında daralma ile ilgili şikayetler, terminal dönemde sirotik komplikasyonlar tabloya hakim olmaktadır (10), Kolanjiografik tetkikte ektazik alanlara komşu stenotik alanların görülmesi tanı koydurucudur. Ayrırcı teşhiste Caroli hastalığı, kolanjiokarsinoma, sekonder sebepler, özellikle düşünülmelidir. Hastalığın hisopatolojik gelişiminde dört ayrı dönem üzerinde durulmaktadır. Birinci evrede hastalık portal alanda sınırlı iken, 2. evrede periportal mesafeye taşmakta, 3. evrede köprüleşme nekrozları ve fibröz septalar, 4. evrede ise bilier siroz ortaya çıkmaktadır (11).

intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra yollarının Langerhans hücrelerince infiltrasyonu ve bu yollarda fibröz striktürlerin ve genişlemelerin oluşumu nadir olmakla beraber bilinen bir tablodur. Thompson ve ark, histopatolojik tetkik ile LCH ve PSC olduğu ispatlanmış, ekstrahepatik safra yollarının da tutulduğu üç vak'a bildirmişlerdir (2). Bu hastalardan birinde safra yollarının ameliyat sırasındaki biopsilerinde LCH'un proliferatif fazı gösterebilmiş, üç yıl sonra yapılan otopside ise safra yollarının nedbeleştiği ve tipik skieroza kolanjite dönüştüğü izlenmiştir.

Vak'arnızda klinik ve histopatolojik tetkik ile LCH tanısı konulmuş ve transhepatik kolanjiografik tetkik ile skieroza kolanjiti doğrulanmıştır. Koledok kanalında safra taşlarının varlığı PSC teşhisinin aleyhine değildir. Bu hastalarda uzun süreli staz zemininde safra çamuru ve safra taşları gelişebilmektedir (3,10). Vak'arnızda uzun hastalık seyrinin son 6 ayında ortaya çıkan ve daha çok ekstrahepatik safra yolu patolojisine ait olduğu anlaşılan kolestatik, PTK'nm gösterdiği skieroza kolanjiti ile ilgili olmalıdır. Kolesistolityaz hikayesinin bulunmayışı ve son bir yıldır yapılan ultrasonografide kesede

taşa rastlanmayışı koledoktaki taşın doğrudan burada teşekkülünü düşündürmektedir. Koledoğun histolojik incelemesi bu vak'ada yapılamamış olmakla beraber, buradaki taşın koledok sklerozuna sebep olmasından çok zeminde gelişen tali bir safra taşını akla getirmektedir. Nitekim PTK'da bllier sistemin diğer bölgelerindeki düzensiz darlık ve genişlemeler de, primer ve sklerozan kolanjitin kuvvetli destekçileridir.

LCH'lu vak'alarda kemoterapide kullanılan ilaçların hepatotoksik etkileri, infeksiyonlar, uzun süreli total parenteral nütisyon, porta hepatis'deki büyümüş lenf ganglionlarının ekstrahepatik safra yollarına basısı diğer karaciğer disfonksiyonu sebepleri içerisinde sayılabilir (12). Langerhans hücrelerinin karaciğerdeki infiltrasyonu fokal olduğundan lezyonlar iğne biopsisi ile her zaman yakalanmayabilir. Nitekim, vak'amızda yapılan iğne blopsisinin histolojik tetkikinde tipik bir infiltrasyon yakalanmamıştır.

Bu hastalarda sklerozan kolanjite bağlı, bilier siroz ve portal hipertansiyon gelişebilmektedir. Portal hipertansiyonlu vak'alarda portosistemik shunt ameliyatları yapılabilir (13). Ancak karaciğer hastalığı steroidlere ve kemoterapiye cevapsız kalmakta ve genellikle tek çare olarak uygun vak'alarda karaciğer transplantasyonu denemektedir. Sunduğumuz vak'ada da kolestaz medikal tedaviden etkilenmemiştir.

LCH'lu hastalarda gastrointestinal sistemin tutulması nadir bir bulgudur. Anormal safra asid metabolizması veya ince barsakta lamina propria'nın histolojik infiltrasyonu ya da fırsatçı infeksiyonlar zemininde malabsorbsiyon görülebilmektedir (14). Yine granülomatöz barsak lezyonları hemoraji ve perforasyona yol açabilmektedir (15). Sunulan hastada oroözofageal kandidiaz'ın varlığı, D-Xylose testinin 0.95 gr/5 saat olarak saptanması, tüm bunların lehinedir. Ayrıca protrombin zamanı normal iken albuminin 1.75 gr/dl olarak bulunması, bundan sadece karaciğer disfonksiyonunun değil, muhtemel bir protein-loosing enteropatinin de sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Özetlenecek olur ise, LCH'lu hastalarda, sklerozan kolanjit kötü prognozu gösteren bir bulgudur. Uygun vak'alar karaciğer transplantasyonu adayı olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Roge J, Testas P, Durand B ve ark. L'histiocytose X: Une nouvelle etiologie de la cholangite sclerosante? Gastroenterol Clin Biol 1981; 5:620.
2. Thompson HH, Pitt HA, Lewin KJ ve ark. Sclerosing Cholangitis and Histiocytosis X. Gut 1984; 25:526.
3. Liellmoe KD, Pitt HA, Cameron JL. Primary sclerosing cholangitis. Surg Clin N Am 1990; 70(6):1381.
4. Lichtenstein L, Histiocytosis X. Arch Path 1953; 56:84.
5. Komp DM, Lichtman MA. Inflammatory and Malignant Histiocytosis. In: Hematology (eds): Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, New York: Mc Graw Hill, 1990:895-902.
6. Porter FS, Histiocytosis (Histiocytosis X, reticuloendotheliosis). In: Hematology (eds): Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. New York: Mc Graw Hill, 1983:874-80.
7. Murphy GF, Bhan AK ve ark. A new immunological marker for human langerhans Cells. N Engl J Med 1981; 304:791.
8. Soler P, Chollet S, Jacke C, Fukuda Y, Ferram VJ, Bassel F. Immunocytochemical characteristics of pulmonary Histiocytosis X cells In lung biopsies. Am J Path 1985; 118:439.
9. Groopman JE. Langerhans Cell (Eosinophilic) Granulomatosis. In: Cecil Textbook of Medicine. Eds: Wyngaarden JB, Smith LH. Philadelphia: WB Saunders, 1988:1022-4.
10. Vierling JM, Hepatobiliary complications of ulcerative colitis and Crohn's Disease. In:Hepatology, A Textbook of Liver Disease. Eds: Zakim D, Boyer TD. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990:1126.
11. Lindor KD, Wiesner RH, Mc Carty RL, Ludwid J. Advances in primary sclerosing cholangitis. Am J Med 1990; 89:73.
12. Mahmoud H, Gaber O, Wang W, Whittington G, Vera S, Murphy SB. Succesful orthotopic liver transplantation in a child with Langerhans Cell Histiocytosis. Transplantation 1991; 51(1):278.
13. Grosfeld J, Fitzgerald J, Wagner V ve ark. Portal hypertension in infants and children with Histiocytosis X. Am J Surg 1976; 131:108.
14. Berry DH, Becton DL. Natural history of Histiocytosis X. Hematol/Oncol Clin N Am 1987; 1(1):23.
15. Favara B, Jaffe R. Pathology of Langerhans Cell Histiocytosis Hematol/Oncol Clin N Am 1987; 1(1):75.