

Kronik Öksürüğün Nadir Bir Sebebi: Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi ve Karsinoid Tümör Birlikteliği

A Rare Cause of Chronic Cough: Coexistence of Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia and Carcinoid Tumor

Orkun Eray TERZİ^a, Ezgi DEMİRDÖĞEN^a, Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI^a,
Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK^a, Ahmet URSAVAŞ^a

^aBursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD, Bursa, TÜRKİYE

ÖZET Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi [diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH)], bronş duvarındaki nöroendokrin hücrelerin proliferasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır. İlk olarak Aguayo tarafından tanımlanan DIPNECH'nin, akciğer karsinoid tümörlerinin preinvasiv lezyonu olduğu düşünülmektedir. Hastaların ortalama tanı yaşı 66 olup, çoğu "nonsmoker" kadınlardır. Hastalık hakkındaki tanı ve tedavi stratejileri kısıtlıdır. Uzun süredir var olan ve açıklanamayan nefes darlığı, öksürük gibi nonspesifik semptomlar ile kendini gösteren DIPNECH için bugüne değin histolojik, radyolojik ve/veya patolojik kriterlerin olduğu bir konsensüs yoktur. Bu sebeple geç ya da yanlış tanı alan bir hastalık olabilmektedir. Bu yazıda, 73 yaşında bilinen hiçbir hastalığı olmayan ve kronik öksürüğü olan bir hastanın video aracılı torakoskopik cerrahi biyopsi ile DIPNECH ve karsinoid tümör tanısı alması sunulmuştur.

ABSTRACT Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) is a rare condition characterized by proliferation of neuroendocrine cells in bronchial wall. DIPNECH, first defined by Aguayo, is thought to be a pre-invasive lesion of lung carcinoid tumors. The average age of patients diagnosed is 66, most of whom are non-smoker women. Diagnostic and therapeutic strategies for the disease are limited. There is no consensus regarding the clinical, histological, radiological and/or pathological criteria for DIPNECH presented by long-standing and nonspecific symptoms such as unexplained shortness of breath and cough therefore DIPNECH might be a misdiagnosed or late-diagnosed disease. In this article a 73 year old patient is presented with no underlying disease and chronic cough who was diagnosed with DIPNECH and carcinoid tumor by video assisted thoracoscopic surgery biopsy.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümörler; karsinoid tümörü; kronik öksürük

Keywords: Neuroendocrine tumors; carcinoid tumor; chronic cough

Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi [diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH)], ilk olarak 1992 yılında Aguayo ve ark. tarafından 6 olguda histopatolojik olarak nöroendokrin hücrelerin diffüz hiperplazisi, multiple karsinoid tümörler ve küçük hava yollarında peribronşial fibrozis şeklinde tanımlanmıştır.¹ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayımlanan "DSÖ Akciğer Tümör Sınıflaması"nda akciğer nöroendokrin kanserlerinin prekanseröz lezyonları arasında yer almakta olan DIPNECH, bronş mukoza epiteli içinde bazal membranı aşmaksızın nö-

roendokrin hücrelerin diffüz, kümelenmiş veya doğrusal çoğalması olarak tanımlanmaktadır.² Lezyon bazal membranı aşarsa karsinoid tümör(>5mm) veya karsinoid tümörlet (<5mm) olarak isimlendirilmektedir.^{2,3} DIPNECH'nin akciğer karsinoid tümörlerinin preinvasiv lezyonu olduğu düşünülmektedir.⁴

OLGU SUNUMU

73 yaşında kadın hasta 10 aydır süren kronik öksürük şikâyeti ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvurdu. Komorbiditesi olmayan hastanın mesleksi ve bilinen bir çevresel maruziyeti mevcut değildi. Bir

Correspondence: Orkun Eray TERZİ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD, Bursa, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: terziorkun@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Archives of Lung.

Received: 26 Oct 2020

Received in revised form: 20 Dec 2020

Accepted: 21 Dec 2020

Available online: 21 Jan 2021

2619-9459 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

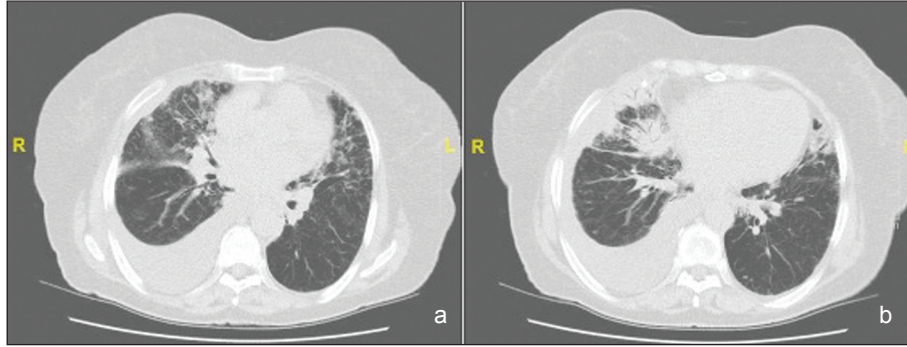


RESİM 1: Posteroanterior Akciğer Grafisi: Sağ akciğerde plevral efüzyon, bilateral alt zonlarda olmak üzere sağda daha belirgin konsolidasyon.

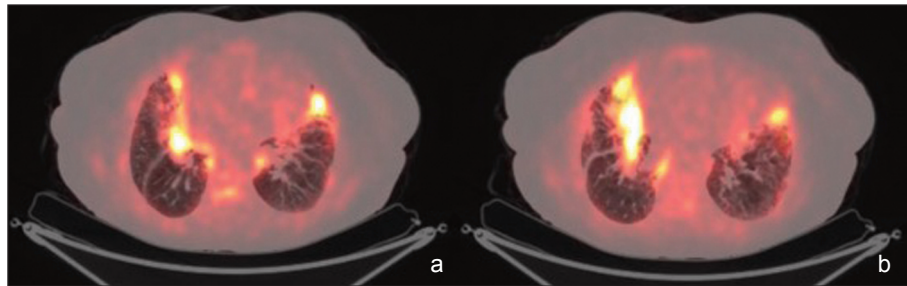
sene önce pnömoni tanısı ile tedavi gören hastanın, daha sonraki süreçte takipten çıktığı öğrenildi.

Hastanın tarafımıza başvurusunda fizik muayenesinde takipneik, oda havasında pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu %97 idi. Dinlemekle her 2 akciğerde tüm zonlarda selofan raller işitildi. Posteroanterior akciğer (PA-AC) grafisinde, sağ akciğerde plevral efüzyon ve komşuluğunda infiltrasyon mev-

cuttu (**Resim 1**). Solunum fonksiyon testi sonuçları normal olarak değerlendirildi. Yaklaşık 1 yıldır devam eden persistan pulmoner infiltrasyon nedeniyle hastaya toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Toraks BT’de, sağ akciğerde en kalın olduğu yerde 4 cm plevral efüzyon, bilateral plevral kalınlaşma, yer yer plevral nodüller, bilateral alt loblarda dağınık yerleşimli hava bronkogramları içeren konsolidasyon alanları, 1,5 cm boyutunda subkarinal ve 1,1 cm boyutunda sağ alt paratrakeal lenf nodu izlendi (**Resim 2A-B**). Pozitron emisyon tomografisi/BT (PET/BT) sonucunda, sağ paratrakeal, subkarinal, bilateral hiler metabolik aktif lenf nodları ile mediastinal plevra ile alt lob plevra alanlarında parankimde konsolidasyon alanları içerisinde nodüler görünümde metabolik aktivitesi yüksek lezyonlar izlendi (**Resim 3A-B**). Hastaya interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve malignite ön tanıları ile fleksibl bronkoskopi (FB) uygulandı. FB’de her 2 bronş ağacı açık ve her 2 bronş mukozası soluktu. Bronkoalveoler lavaj örneklerinin mikrobiyolojik incelemesinde, patojen ajan saptanmadı. Lavaj sitolojisi “benign”



RESİM 2: Toraks Bilgisayarlı Tomografi: Sağ akciğerde en kalın olduğu yerde 4 cm plevral efüzyon, bilateral plevral kalınlaşma, yer yer plevral nodüller, bilateral alt loblarda dağınık yerleşimli hava bronkogramları içeren konsolidasyon alanları.



RESİM 3: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi: Sağ paratrakeal, subkarinal, bilateral hiler metabolik aktif lenf nodları, mediastinal plevra ile alt lob plevra alanlarında parankimde konsolidasyon içerisinde nodüler metabolik aktivitesi yüksek lezyonlar.



RESİM 4: Tedavi sonrası posteroanterior akciğer grafisinde tama yakın düzelme.

olarak değerlendirildi. Multidisipliner göğüs hastalıkları konseyinde görüşülerek, tanı amaçlı video aracılı torakoskopik cerrahi [video assisted thoracic surgery (VATS)], kama rezeksiyon ve plevral biyopsi yapılmasına karar verildi.

VATS ile yapılan eksplorasyonda, akciğerde yaygın adezyon mevcuttu. Plevradan multiple odaklardan kültür ve patoloji için örnekler alındı, sağ üst lob anterior ve sağ orta lob mediyal segmentten kama rezeksiyon yapıldı. VATS biyopsi sonucu “nöroendokrin hiperplazi, tipik karsinoid tümör, mikroskobik bal peteği paterni” olarak sonuçlandı. Karsinoid tümörde, nekroz mevcut değildi. Hücresel atipi ve nükleol belirginliği görülmedi. Bütün hücreler içinde 1 adet mitoz görülmüş olup, ki-67 proliferasyon indeksi düşüktü. Karsinoid tümör DSÖ sınıflamasına göre “Grade 1” olarak değerlendirildi. Nöroendokrin hücre hiperplazisi (NECH) varlığı nedeniyle karsinoid tümöre eşlik eden DIPNECH olarak yorumlandı. Merkezimizde multidisipliner torasik onkoloji konseyinde tekrar değerlendirilerek, DIPNECH açısından 1 mg/kg prednizolon ve karsinoid tümör için oktreotid başlanması karar verildi. Hastanın tedavi sonrası 1. ay kontrolünde, öksürük semptomunda tama yakın düzelme izlendi. Dinlemekle bilateral bazallerde nadir ince raller işitildi. PA-AC grafisinde ise tama yakın gerileme mevcuttu (Resim 4).

Olgu sunumu için hastadan onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Nöroendokrin hücreler, diğer adıyla “Kulchitsky” hücreleri, fetal yaşam sırasında, akciğer epitel hücre-

lerine dönüşen ilk hücreler olup, trakeadan terminal bronşiolle kadar bronş duvarında bulunan epitelyal hücrelerdir.⁵ Fetal yaşam sırasında serotonin, kalsitonin, nöron spesifik enolaz, kromogranin A gibi çeşitli amino asit ve peptidleri salgılar.^{5,6} Erişkin çağında ise akciğer epitelinin yalnızca %0,41’ini oluşturur.^{5,6} Bu hücreler, hipoksemiye sekonder serotonin salgılanması ile vazokonstriksiyona neden olarak kemoreseptör gibi davranırlar.^{5,6} Pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi, normal akciğer parankiminin embriyonik ve fetal gelişiminde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sigara içimi, pnömoni, İAH’ler gibi nonneoplastik reaktif durumlarda saptanabilir.⁷⁻¹⁰ Ayrıca karsinoid tümörlerle ilişkili olarak, özellikle küçük hücre dışı veya metastatik kanserlerde semptom göstermeden görülebilir.¹¹⁻¹⁵ Aguayo ve ark., DIPNECH’yi patolojik, radyolojik ve klinik olarak tanımlamıştır.¹ Fakat son “DSÖ Akciğer Tümör Sınıflaması”nda DIPNECH tanımı histolojik olarak sınırlandırılmıştır. DIPNECH tanı kriterleri için bir konsensus olmaması sebebiyle Marchevsky ve ark. önceki çalışmalarında, DIPNECH tanısı almış hastaların patolojilerini inceleyerek, kendi çalışmaları için tanı kriterleri oluşturmuşlardır. Bu tanı kriterleri; 3 veya daha fazla karsinoid tümör/tümörlere eşlik eden ve 3 veya daha fazla bronşiolde en az 5 NECH varlığıdır.¹⁶ DIPNECH, Aguayo’dan beri literatürde küçük olgu serileri veya olgu sunumları şeklinde yer bulmaktadır.¹ Ruffini ve ark., rezeksiyon yapılmış akciğer karsinoid tümörlerde, DIPNECH prevalansını %5,4 olarak saptamışlardır.¹⁷ Wirtschafter ve ark. tarafınca yapılan 199 hastanın değerlendirildiği ve bu alanda yapılmış en kapsamlı metaanalizde, bu hastalarda ortalama tanı yaşı 66 olup, hastaların büyük çoğunluğu nonsmoker kadınlardır.³ En sık görülen semptomlar, uzun süredir var olan nonproduktif kuru öksürük ve nefes darlığıdır. Nonspesifik semptomlar sebebiyle DIPNECH geç ya da yanlış tanı (astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı vb.) alabilir. Bu tip hastalar, başka nedenlerle çekilen BT ile veya cerrahi sonrası tanı almaktadır.^{10,18}

DSÖ tarafından yayımlanan “DSÖ Akciğer Tümör Sınıflaması”nda akciğer nöroendokrin kanserleri 4 gruba ayrılmıştır: Tipik karsinoid, atipik karsinoid, küçük hücreli karsinom (KHK) ve büyük hücreli nöroendokrin tümör (BHNT).¹⁹ Proliferasyon

oranı, tipik karsinoidi atipik karsinoidden ve karsinoidleri de KHK ve BHNT'den ayırmada en önemli histolojik kriterdir.² Proliferasyon oranı, tümörün mikroskopik birim alanı başına mitoz sayısı olarak ifade edilir. Mitoz sayısı <2'den küçükse tipik karsinoid, 2-10 arasında ise atipik karsinoid olarak düşünülür. Mitoz sayısından başka Ki-67 indeksi ve nekrozda ayırımı kullanılan diğer parametrelerdir.¹⁹

Özellikle asemptomatik hastalarda, konvansiyonel akciğer grafisi ile tanı koymak oldukça güçtür. En sık görülen toraks BT bulguları, pulmoner nodüller, mozaik atenüasyon, bronş duvarlarında kalınlaşma ve bronşektazidir.^{3,10} Olgumuzun toraks BT bulguları, sağ akciğerde 4 cm plevral efüzyon, bilateral plevral kalınlaşma, yer yer plevral nodüller, bilateral alt loblarda dağınık yerleşimli içinde hava bronkogramları bulunan konsolidasyon alanları olarak özetlenebilir. DIPNECH ile ilgili uzun dönem takip ve tedavi stratejileri kısıtlıdır. Tedavi seçenekleri arasında, oral/inhaler steroid, somatostatin analogları, kısa/uzun etkili β 2 antagonistler, kemoterapi ve akciğer transplantasyonu sayılabilir.³ Semptomatik hastalarda tedavi stratejileri, kortikosteroidler üzerine odaklanmıştır.²⁰ Fakat özellikle somatostatin analoglarının semptomlar üzerine steroid ve β 2 antagonistlerden daha etkili olduğu gösteren çalışmalar da mevcuttur.³ DIPNECH'in uzun dönem etkileri ve nöroendokrin tümörlere dönüşümü hakkındaki veriler kısıtlı olmakla birlikte, karsinoid tümör ile birlikteliği tanımlanmıştır.^{3,4,18,21} Genellikle hastalar stabil seyrederek veya yavaş progresyon gösterirler.¹⁰ Wirtschafter ve ark.nın değerlendirdiği hastaların %58'inin, takiplerde stabil kaldığı izlenmiştir.³ Fakat hastaların bir kısmı ağır hava yolu kısıtlanması ve solunum yetersizliği sebebiyle kaybedilebilir.

DIPNECH tanısı için bir konsensüs olmaması, nonspesifik semptomlar göstermesi ve spesifik görüntüleme bulgularının olmaması sebebiyle tanısı güç

bir hastalıktır. Fakat günümüzde gelişen görüntüleme yöntemleri sayesinde asemptomatik veya insidental olarak saptanan olgular daha kolay tanı şansı bulmaktadır. DIPNECH ile ilişkili yayınlar son yıllarda artış göstermektedir. Akciğerlerin prekanseröz lezyonları arasında yer alan bu hastalıkta tanı ve tedavide hâlâ aydınlatılmayı bekleyen alanlar mevcuttur.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Orkun Eray Terzi, Ezgi Demirdöğen, Aslı Görek Dilektaşlı, Nilüfer Aylin Acet Öztürk, Ahmet Ursavaş; **Tasarım:** Orkun Eray Terzi, Ezgi Demirdöğen, Aslı Görek Dilektaşlı, Nilüfer Aylin Acet Öztürk, Ahmet Ursavaş; **Denetleme/Danışmanlık:** Ezgi Demirdöğen, Aslı Görek Dilektaşlı, Nilüfer Aylin Acet Öztürk; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Orkun Eray Terzi, Nilüfer Aylin Acet Öztürk, Ahmet Ursavaş; **Analiz ve/veya Yorum:** Orkun Eray Terzi, Ezgi Demirdöğen, Aslı Görek Dilektaşlı, Nilüfer Aylin Acet Öztürk, Ahmet Ursavaş; **Tasarım:** Orkun Eray Terzi, Ezgi Demirdöğen, Aslı Görek Dilektaşlı, Nilüfer Aylin Acet Öztürk, Ahmet Ursavaş; **Kaynak Taraması:** Orkun Eray Terzi, Ezgi Demirdöğen; **Makalenin Yazımı:** Orkun Eray Terzi, Ezgi Demirdöğen, Aslı Görek Dilektaşlı, Nilüfer Aylin Acet Öztürk, Ahmet Ursavaş; **Tasarım:** Orkun Eray Terzi, Ezgi Demirdöğen, Aslı Görek Dilektaşlı, Nilüfer Aylin Acet Öztürk, Ahmet Ursavaş; **Eleştirel İnceleme:** Ezgi Demirdöğen, Aslı Görek Dilektaşlı, Nilüfer Aylin Acet Öztürk, Ahmet Ursavaş.

KAYNAKLAR

1. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr, Bogin RM, Sunday ME, Staton GW Jr, et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med.* 1992;327(18):1285-8.[Crossref] [PubMed]
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al; WHO Panel. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.[PubMed]
3. Wirtschafter E, Walts AE, Liu ST, Marchevsky AM. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia of the lung (DIPNECH): current best evidence. *Lung.* 2015;193(5):659-67.[Crossref] [PubMed]
4. Chassagnon G, Favelle O, Marchand-Adam S, De Muret A, Revel MP. DIPNECH: when to suggest this diagnosis on CT. *Clin Radiol.* 2015;70(3):317-25.[Crossref] [PubMed]
5. Pan J, Copland I, Post M, Yeger H, Cutz E. Mechanical stretch-induced serotonin release from pulmonary neuroendocrine cells: implications for lung development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;290(1):L185-93.[Crossref] [PubMed]
6. Swarts DR, Ramaekers FC, Speel EJ. Molecular and cellular biology of neuroendocrine lung tumors: evidence for separate biological entities. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1826(2):255-71.[Crossref] [PubMed]
7. Sunday ME. Pulmonary Neuroendocrine Cells and Lung Development. *Endocr Pathol.* 1996 Autumn;7(3):173-201.[Crossref] [PubMed]
8. Johnson DE, Wobken JD, Landrum BG. Changes in the number of pulmonary neuroendocrine cells immunoreactive for bombesin, calcitonin, and serotonin in cystic fibrosis and following prolonged mechanical ventilation. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1988;547(1):534-5. [Crossref]
9. Johnson DE, Lock JE, Elde RP, Thompson TR. Pulmonary neuroendocrine cells in hyaline membrane disease and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 1982;16(6):446-54.[Crossref] [PubMed]
10. Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, Sverzellati N, Longo L, Jukna A, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1829-41.[Crossref] [PubMed]
11. Rizvi SM, Goodwill J, Lim E, Yap YK, Wells AU, Hansell DM, et al. The frequency of neuroendocrine cell hyperplasia in patients with pulmonary neuroendocrine tumours and non-neuroendocrine cell carcinomas. *Histopathology.* 2009;55(3):332-7. Erratum in: *Histopathology.* 2011;58(5):809. Abdel-Ghani, Syed [corrected to Selim, Abdel-Ghani] .[Crossref] [PubMed]
12. Bonikos DS, Bensch KG, Jamplis RW. Peripheral pulmonary carcinoid tumors. *Cancer.* 1976;37(4):1977-98.[Crossref] [PubMed]
13. Ferolla P, Daddi N, Urbani M, Semeraro A, Ribacchi R, Giovenali P, et al; Regional Multidisciplinary Group for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors, CRO, Umbria Region Cancer Network, Italy. Tumorlets, multicentric carcinoids, lymph-nodal metastases, and long-term behavior in bronchial carcinoids. *J Thorac Oncol.* 2009;4(3):383-7.[Crossref] [PubMed]
14. He P, Gu X, Wu Q, Lin Y, Gu Y, He J. Pulmonary carcinoid tumorlet without underlying lung disease: analysis of its relationship to fibrosis. *J Thorac Dis.* 2012;4(6):655-8. [PubMed] [PMC]
15. Miller RR, Müller NL. Neuroendocrine cell hyperplasia and obliterative bronchiolitis in patients with peripheral carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(6):653-8.[Crossref] [PubMed]
16. Marchevsky AM, Wirtschafter E, Walts AE. The spectrum of changes in adults with multifocal pulmonary neuroendocrine proliferations: what is the minimum set of pathologic criteria to diagnose DIPNECH? *Hum Pathol.* 2015;46(2):176-81.[Crossref] [PubMed]
17. Ruffini E, Bongiovanni M, Cavallo A, Filosso PL, Giobbe R, Mancuso M, et al. The significance of associated pre-invasive lesions in patients resected for primary lung neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(1):165-72.[Crossref] [PubMed]
18. Myint ZW, McCormick J, Chauhan A, Behrens E, Anthony LB. Management Of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review and a single center experience. *Lung.* 2018;196(5):577-81.[Crossref] [PubMed]
19. Zheng M. Classification and pathology of lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(3):447-68.[Crossref] [PubMed]
20. Nassar AA, Jaroszewski DE, Helmers RA, Colby TV, Patel BM, Mookadam F. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a systematic overview. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):8-16.[Crossref] [PubMed]
21. Carr LL, Chung JH, Duarte Achcar R, Lesic Z, Rho JY, Yagihashi K, et al. The clinical course of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Chest.* 2015;147(2):415-22.[Crossref] [PubMed]