

Pulmoner Eozinofilik Granülom

PULMONARY EOSINOPHILIC GRANULOMA

Ayşegül KARALEZLİ*, Meftun ÜNSAL*, Özden TULUNAY**,
Cem GÜNDOĞDU*, Güngör DURSUN*

* Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi ve Göğüs Cerrahisi Merkezi,
** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Eozinofilik granülom (EG), etiyojisi bilinmeyen, immün mononükleer hücreler ve Langerhans hücrelerinin anormal proliferasyonu ile karakterize üç sistemik hastalıktan biridir. Bu üç hastalıktan diğer ikisi Letterer Siwe ve Hand Schuller Christian'dır. Bunlar birlikte Histiositoz X başlığı altında gruplandırılır. Son zamanlarda Hance ve ark. Histiositoz X terimi yerine, Langerhans hücre granülopatisi teriminin kullanılmasını önermektedir. Pulmoner eozinofilik granülom ise Pulmoner Langerhans hücre granülopatisi olarak isimlendirilmektedir.

Biz yalnız akciğer tutulumu olan bir eozinofilik granülom olgusunu, tedavi vermeksizin gerileme göstermesi nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner eozinofilik granülom, histiositoz X

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:322-325

Eozinofilik granülom, nadir görülen granülopatöz bir hastalıktır. Genellikle 20-40 yaşları arasında ve sigara içenlerde görülür. Sigara ile ilişkisi tartışmalıdır (2,3). Normal sigara içenlerin bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvılarında da Langerhans hücre sayısında artma bulunmuştur (1). Eozinofilik granülom, özellikle akciğer ve/veya kemiklerde lokalizedir. Kemik hastalığı yalnız başına olabilir. Diabetes insipidus diğer bir sistemik görüntüsüdür. Bu komplikasyon eozinofilik granülopatili genç erkeklerde siktir ve olguların %10'unda görülür. Kötü prognozun işaretidir (1,3).

Hiler ve mediastinal lenf nodları tutulumu langerhans hücre granülopatisinin dissemine pediatrik formunda rapor edilmiştir (5).

Geliş Tarihi: 14.12.1995

Yazışma Adresi: Dr. Ayşegül KARALEZLİ
Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi
ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, ANKARA

SUMMARY

Eosinophilic granuloma is one of the three systemic diseases which are characterised with unknown etiology and immun mononuclear cells and abnormal proliferation of Langerhans cells. The other two diseases are Letterer Siwe and Hand Schuller Christian. All of them are grouped as histiosis X. Recently Hance et al. Suggested Langerhans cell granulomatosis terminology instead of Histiosis X. Pulmonary granuloma is termed as Langerhans cell granulomatosis.

We report a case of eosinophilic granuloma who showed regression without therapy.

Key Words: Pulmonary eosinophilic granuloma, histiocytosis X

OLGU

H.A. 36 yaşında erkek hasta, bir askeri fabrikada marangoz olarak çalışıyor. Prot. 2303/94

Göğüs ağrısı, öksürük, halsizlik yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde 20-30 paket/yıl sigara kullanımı var. 5 yaşında inguinal herni operasyonu geçirmiş. Soygeçmişinde bir özellik yok.

6 yıl öncesinde kadar herhangi bir şikayeti yokmuş. 6 yıl önce sırt ağrısı, öksürük, terleme yakınması olmuş. Çekilen akciğer grafisine göre plevral sıvı olduğu söylenmiş ve buradan alınan sıvının incelenmesi sonucu Class II mezotel proliferasyonu olarak raporlanmış. O tarihlerde ismini bilmediği bir takım ilaçlarla 10 gün kadar tedavi edilen hastanın yakınmaları geçmiş. Bize başvurusundan yaklaşık 1 ay önce göğsünün sağ tarafında özellikle nefes almakla belirginleşen ağrı yakınması olmuş. Ağrının buraya olan bir darbeden sonra başladığını ifade eden hastanın, son bir haftadan beri kuru öksürüğü oluyormuş.

FİZİK MUAYENE

Vital bulgular: TA: 110/70 mmHg, Ateş: 36.8C, Nabız: 86/dk/ritmik solunum sayısı 16/dk. Tüm sistem muayene bulguları doğal olarak bulundu.

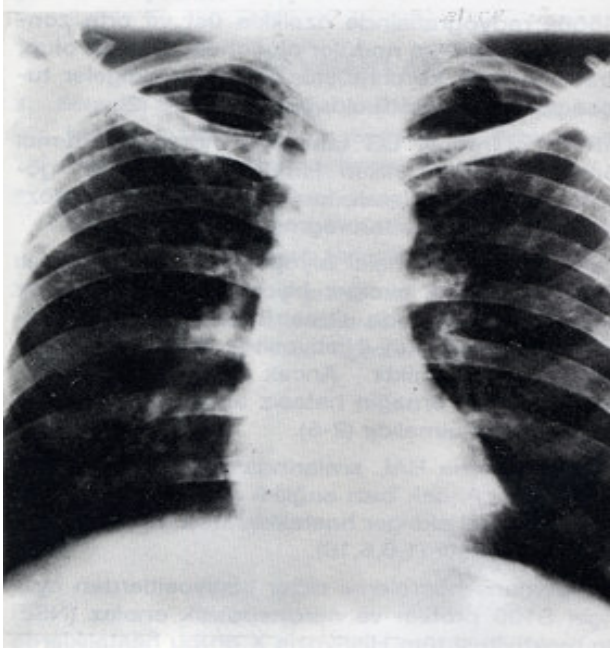
Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 14 gr/dl Hematokrit %42, sedimentasyon 20 mm/saat idi. Periferik yaymada, %65 polimorfonükleer lökosit, %33 lenfosit, %2 monosit saptandı. Rutin biyokimya ve idrar tetkiki normaldi. Balgamda ARB teksif ve kültür 3 kez menfi idi. Balgam nonspesifik kültürü normal flora olarak bulundu. PPD menfi, total IgE 77 İÜ/ml (Normali:0-180), total eozinofil 150 mm³ idi. EKG normaldi. SFT'de; VC: %86, VC: %86, FEV1: %81, FEF 25-75:%65, FEV1/FVC:%75 CO diffüzyon testi. DLCO:%78, DLCO/VA:%86 Kangazları; pH:7.40, PO₂:85 mmHg, PCO₂:41 mmHg. O₂ satürasyonu: %95 idi.

Kemik sintigrafisi ve üst batin USG normal olarak bulundu.

RADYOLOJİ

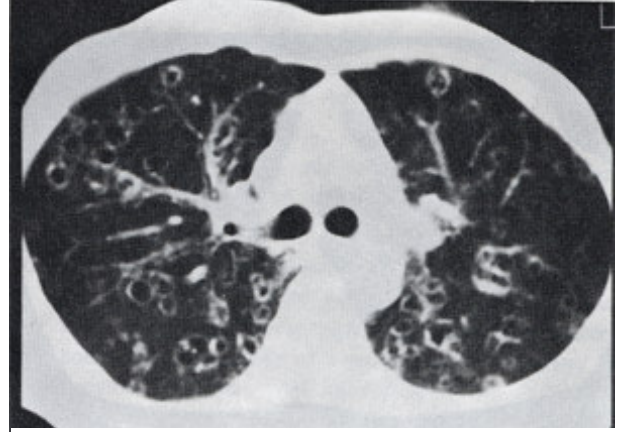
PA akciğer grafisinde sağda daha bariz olmak üzere bilateral üst ve orta zonlarda yer yer kistik görünüm yaratan retiküler infiltrasyon mevcuttu (Şekil 1).

Kaviter görünümleri daha iyi izah edebilmek için yapılan High Resolution Computerised Tomography (HRCT)'de üst loblarda ince duvarlı, boyutları 1 cm'yi aşmayan kistik oluşumlar ve nodüller saptandı (Şekil 3).

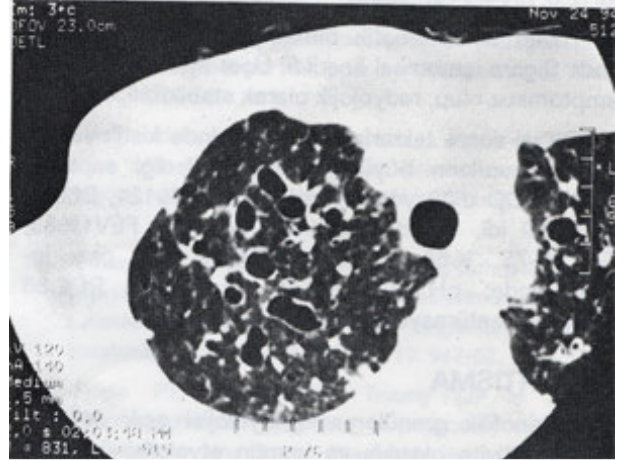


Hasta, multipl kistik görünümler yapan hastalıklar yönünden incelemeye alındı. Özellikle üst lobları tutan kistik ve nodüler oluşumlar nedeniyle eozinofilik

Şekil 1. Eozinofilik granüломolu olgunun üst ve orta zonlardaki retiküler infiltrasyon gösteren PA akciğer grafisi.



Şekil 4. 1 yıl sonra tekrarlanan toraks HRCT ve CT'de bir yıl önceki kistik ve nodüler oluşumlarda görülen azalma.



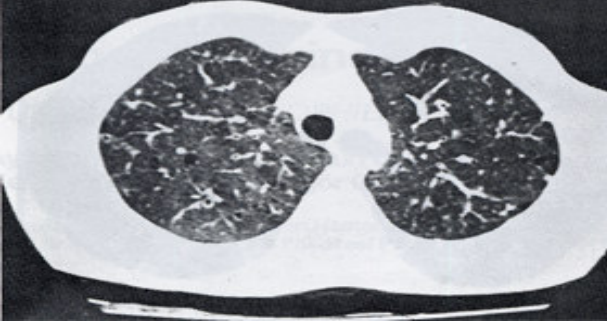
Şekil 3. HRCT'te üst loblarda ince duvarlı kistik ve nodüler oluşumlar.

granüлом üzerinde duruldu.

Fiberoptik bronkoskopi yapıldı, tüm segmentler açık ve normal olarak bulundu. Alınan bronkoskopik lavajda ARB teksif ve kültür menfi idi, lavaj sitolojisi Class I olarak rapor edildi.

Metastaz açısından yapılan sistem taramaları normaldi.

Kesin tanı koyabilmek amacıyla açık akciğer biyopsisi uygulandı. Sol akciğer lingula bölgesinden wedge biyopsi alındı. Biyopsi materyalinden yapılan tüberküloz ve mantar kültürlerinde üreme olmadı. Patolojik incelemede, yoğun eozinofil lökosit ve seyrek lenfosit içeren, genç bağ dokusu ve histiyositlerden oluşan solid infiltrasyon alanı, bu alanın çevresinde ve içinde hemosiderin yüklü makrofajlar izlenmekteydi. Bu bulgularla olgumuz ünifokal eozinofilik granüлом tanısı aldı (2.6.1994, Prot. 18602).



Hasta semptomatik olmadığı için ilaçsız takibe alındı. Sigara içmemesi önerildi. Üçer aylık kontrollerde semptomsuz olup, radyolojik olarak stabildi.

Bir yıl sonra tekrarlanan HRCT'sinde kistik ve nodüler oluşumların büyük oranda gerilediği saptandı (Şekil 4). CO diffüzyon testinde; DLCO %121, DLCO/VA %119 idi. SFT'de VC: %92, FVC%90, FEV1%85, FEF 25-75, %68, FEV1/FVC: %80, kan gazı incelenmesinde; pH:7.42, pCO₂: 40 mmHg PO₂.88 mmHG, O₂ satürasyonu %97 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Eozinofilik granülomanın etiyolojisi açık değildir. Hipersensitivite olasılığı ve immün etiyolojisi üzerinde durulmaktadır. Supresör T(CD8) lenfosit aktivitesinde yetersizlik, sitotoksik lenfosit aktivitesinde artış, alveollerde ve damar duvarlarında IgG ve kompleman depolanması bunu destekleyen bulgulardır (3). Aktif eozinofilik granülomlu olguların akciğer parankiminde ve sirkülasyonda IgG ve C3 bulunmuştur. Ancak immün komplekslerin rolü bilinmemektedir (1).

Etiyolojide sigaranın rolü de araştırılmıştır. Normalde sigara içen sağlıklı kişilerde pulmoner nöroendokrin hücrelerde hiperplazi olur ve bunun da mitojenik nöropeptid bombesin salgıladığı saptanmıştır. Bombesin, monositler için kemotaktiktir ve insan akciğer fibroblastlarında anlamlı mitojenik etkiye sahiptir. EG patogeneğinde sigara içme ve nöroendokrin hücre hiperplazisi önemli olabilir (1). Bazı çalışmalarda EG'lu olguların %80-94'ünün sigara içtiği bildirilmiştir (3). Bizim olgumuz da 20 yıldan beri günde 1-1,5 paket sigara içmekteydi.

Bazı EG olgularında fibrozis olmaz ya da minimaldir. Ancak bazılarında şiddetli fibrozis olur. Bu immünonolojik mekanizma bilinmemektedir. EG'lu olgularda lezyonlar histiyosit ve fibroblastların proliferasyonu ile karakterizedir. Bu hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonunu sağlayan solubl büyüme faktörlerinden platelet derived growth faktör ve makrofaj koloni stimüle edici faktörün patolojik reaksiyonun başlaması ve devamında rol oynayabileceği düşünülmüştür (6).

Dispne, öksürük, çomak parmak, DLCO'da azalma, akciğer grafisinde üst-orta zonda nodüler ve kistik

opasitelerin varlığı, sigara içen genç bir hastada pulmoner EG'ü düşündürmeli denmektedir (2).

Hastalarda tipik olarak egzersiz dispnesi ve nonproduktif öksürük mevcuttur. Kilo kaybı, yorgunluk, ateş diğer bulgulardır. Bizim olgumuzda dispne yoktu. Ancak halsizlik ve göğüs ağrısı vardı. EG'li bu olguda göğüs ağrısı ise o bölgeye olan travmaya bağlandı. Pnömotoraks veya kosta tutulumu yoktu. Hemoptizi bu olgularda sık değildir. Ancak, kistik akciğer içinde gelişen aspergilloma formasyonuna bağlı olabilir (1). %25'lik olgu grubunda ise herhangi bir semptom yoktur. Başka bir nedenle çekilen akciğer grafisindeki lezyon nedeniyle araştırılmış ve tanı almışlardır (2). Bizim olgumuz da asemptomatiktir.

Fizik muayene bulguları, semptomatik olanlarda bile normal olabilir. Nadiren inspiratuar raller ve çomak parmak vardır. Çomak parmak hastalığının geç döneminin yansıtılabilir.

Laboratuar bulguları nonspesifiktir. Periferik eozinofili yoktur. Solunum fonksiyon testleri obstrüktif, restriktif ya da kombine olabilir. Semptomatik birçok olguda DLCO'da azalma görülür. Bizim olgumuzda DLCO normal sınırlardaydı.

Göğüs radyografisinde özellikle üst ve orta zonlarda bilateral kistik ve nodüler oluşumlar mevcut olup, kostofrenik alanlar korunmuştur. Eğer bu bölgeler tutulmuşsa prognozun kötü olduğunu gösterir (2).

HRCT, pulmoner EG tanısında oldukça yardımcı bir yöntemdir. Seri çekilen HRCT'lerde nodüler görüntülerin progresif olarak kaviteye dönüştüğü gözlenebilir. Bazen de spontan regresyon görülür (1-3,7).

Tanı için transbronşial biyopsi her zaman faydalı değildir. Sıklıkla açık akciğer biyopsisine gerek vardır (1-3,8). BAL veya dokuda ultrastrüktürel belirleyici olarak Birbeck granülünün (Histiyositoz X cisimciği) görülmesi, patognomoniktir. Ancak bu granülün görülmesi, incelenen örneğin hatasız alınmasına bağlıdır. Alınan örnek taze olmalıdır (2-5).

EG'lu olguların BAL sıvılarında CD1 pozitif hücre sayısı artmıştır. Ancak bazı sağlıklı sigara içenlerde ve başka interstisyel akciğer hastalıklarında da pozitif bulunduğu bildirilmiştir (1,6,8,10).

Langerhans hücrelerini diğer histiyositlerden ayırmak için S100 protein ve nöronspesifik enolaz (NSE) immün reaktivitesi tüm Histiyozis X grubu hastalıklarda araştırılmıştır. Akut form olarak kabul edilen Letterer Siwe'de S100 protein %100, NSE reaktivitesi %78 olarak bulunmuş; kronik form olarak kabul edilen eozinofilik granülom ve Hand-Schüller Christian hastalığında ise S100 %75, NSE reaktivitesi %55 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın, hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonunu belirlemede faydalı bir teknik olabileceği düşünülmüştür (13).

Tedavi konusu açık değildir. Tedavisiz spontan regresyona giren olgular vardır. Essen ve ark. sigarayı

bırakmasını önerdikleri bir olguda 3 yıl sonra akciğer grafisinde tam düzelme saptamışlardır. Bu nedenle, asemptomatik olgularda tedavi verilmemesi önerilmektedir (6,9,14,15).

Semptomatik bazı olgularda, tedavide kortikosteroidlerin kullanılması faydalı bulunmuştur. Sistemik Langerhans hücre granülokozisinde kemik iliği transplantasyonu yapılabilir. Tekrarlayıcı pnömotorakslarda plöredesiz gerekebilir. Kemik lezyonları olanlarda radyoterapi semptomları hafifletebilir (1).

Sık tekrarlayan pnömotoraks, diabetes insipidus gibi komplikasyonların gelişmesi özellikle kadın olgularda kötü prognostik işarettir. Uzun süren ateş, kilo kaybı da ilerleyici olgularda ortaya çıkar (2).

Biz de asemptomatik olgumuzda sigarayı yasakladık, ancak hasta sigarayı bırakmadı, günde 15 taneye kadar azalttı. İlaçsız takibe aldığımız olgumuzun 1 yıl sonraki kontrol HRCT'sinde nodüler ve kistik oluşumlarda büyük oranda gerileme görüldü. CO diffüzyon testi ise eski değerlerine göre yükselme göstermişti. Halen takibimizde olan hastanın herhangi bir yakınması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Schwart MI. Primary and unclassified interstitial lung diseases In: Interstitial lung disease, ed. Schwarz MI, King TE. St.Louis. Bosby year book. 1993;413-29.
2. Wade JF, King TA. Pulmonary and critical care pearls. Dyspnea, Cough, and interstitial lung disease in a 32 year-old smoker. Chest, 105:265-7.
3. Rosenow EC. Primary pulmonary histiocytosis X. In: Pulmonary diseases and disorders, ed. Fishman AP. New York: Mc. Graw Hill Book Company; 1988. p.813-8.
4. Bramilla E, Fontiine E, Pison CM, Coulomb M, Paremelle B, Bramilla C. Pulmonary Histiocytosis X with mediastinal lymph node involvement. Am. Rev Respir Dis 1990;142:1216-8.
5. Pomeranz SJ, Proto AV. Histiocytosis X. Unusualconfusing features of eosinophilic granüloma. Chest. 1986;89(1),88-92.
6. Barth J, Kreipe H, Radzun HJ, et al. Increased expression of growth factor genes for makrophages and fibroblasts in bronchoalveolar lavage cells of a patients with pulmonary histiocytosis X. Thorax. 1991;46:835-8.
7. Stern EJ, Webb WR, Golden AJ, Gamsu G. Cystic lung disease associated with eosinophilic granüloma and tuberos scleros. Air trapping at dynamic ultrafast high-resolution CT. Radiology 1992;182:325-9.
8. Schönfeld N, Frank W, Wenig S. Clinical and radiologic features lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. Respiration 1993;60:38-44.
9. Von Essen S, West W, Sitorius M, Renard SI, et al. Complet resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. Chest. 1990;98:765-7.
10. Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1 positive cells in broncho alveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. Lung 1991;169:305-9.
11. Miralles MR, Kanitakis J, Thiovolet FB, Schmitt D, et al. Expresions of neuron specific enolase immunoreactivity by cutaneous and extracutaneous langerhans cell histiocytosis X. J Dermatology 1992;19:947-52.
12. Cagle PT, Mattioli CA, Truong LD, et al. Immunohistochemical diagnosis of pulmonary eosinophilic granüloma on lung biopsy. Chest 1988;94:1133-7.
13. Webber D, Tron V, Askın F, et al. S-100 staining in the diagnosis of eosinophilic granüloma of lung. Am J Clin Pathol 1985;84:447-53.
14. Basset F, Corrin B, Spencer H, et al. Pulmonary histiocytosis X. Am Rev Respir Din 1978;118:811-20.
15. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Other pulmonary neoplasms and related conditions. In: Crofton and Douglas's Respiratory diseases. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1989;975-1003.