

Santral Diabetes İnsipidus, Hipopituitarizm ve Pulmoner Tutulum ile Giden Langerhans Hücreli Histiyositoz Olgusu

A Case of Langerhans Cell Histiocytosis with Central Diabetes Insipidus, Hypopituitarism and Pulmonary Involvement

Dr. Selma DEMİRBAŞ,^a
Dr. Özgür DEMİR,^{a,b}
Dr. Harun ERDAL,^a
Dr. Murat Faik ERDOĞAN,^{a,b}
Dr. Meral BEKSAÇ,^{a,c}

^aDahiliye AD,
^bEndokrinoloji ve Metabolizma BD,
^cHematoloji BD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 05.09.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 01.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Selma DEMİRBAŞ
Ankara Üniversite Tıp Fakültesi,
Dahiliye AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
selmademirbas@yahoo.com

ÖZET Langerhans hücreli histiositoz (LHH), çeşitli organlarda, anormal Langerhans hücrelerinin infiltrasyonu ile giden, nadir görülen, heterojen bir hastalık grubudur. Sıklıkla cilt, kemik, lenf nodları etkilenir; karaciğer, dalak, akciğer, kemik iliği gibi riskli organların tutulması prognozu kötüleştirir. Yetişkin LHH için yayınlanmış uluslararası standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Burada santral DI, hipopituitarizm, pulmoner tutulum ile giden, uygulanan tedaviye kısmi yanıt veren 30 yaşında bir multisistemik LHH olgusu sunulmuştur. Hastaya, uluslararası LCH-III çalışmasının, merkaptopürin, prednizon, metotreksat, vinblastin içeren, riskli hastalarda B kolu tedavi protokolü, 12 Mart 2007-25 Şubat 2008 tarihleri arasında, uygulandı. Tedavi bitiminden iki ay sonra, hastalıkta kısmi regresyon gözlemlendi. Olgu desmopressin, levotiroksin, dexamethasone ve testosteron replasman tedavisi ile takibe alındı; altı ayda bir kontrolü planlandı.

Anahtar Kelimeler: Diabetes insipidus; hipopituitarizm; Langerhans hücreli histiositoz

ABSTRACT Langerhans cell histiocytosis (LCH) is an uncommon, heterogeneous disease group, characterised by the infiltration of abnormal Langerhans cells in various organs. Usually, skin, bone, lymph nodes are affected; involvement of crucial organs like liver, spleen, lungs, bone marrow, worsens the outcome. At present, there is not a universally accepted, standard treatment modality for adult LCH. Here, a 30-year-old patient with LCH in who presented with central diabetes insipidus, hypopituitarism and pulmonary involvement and showed partial response to therapy is reported. The patient was administered to the chemotherapy protocol of the international clinical LCH III study, for the patients with crucial organ involvement, which contains vinblastine, methotrexate, prednisone and 6-mercaptopurine, between March 12, 2007 and February 25, 2008. The response evaluation in the second month after the end of the treatment revealed partial regression. Follow-up with the desmopressin, levo-thyroxine, dexamethasone and testosterone replacement therapy and control for every six months were recommended.

Key Words: Diabetes insipidus; hypopituitarism; histiocytosis, Langerhans-cell

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(1):368-74

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), çeşitli organlarda, anormal Langerhans hücrelerinin klonal proliferasyon ve birikimi ile giden, nadir görülen, heterojen bir hastalık grubudur; etiolojisi halen bilinmemektedir.¹ Langerhans hücreleri, kemik iliğinden köken alan dendritik hücrelerin bir üyesi ve önemli antijen sunucu hücrelerdir. Karışık terminolojisi nedeni ile, histiyositik hastalıklar, dendritik hücre ilişkili, makrofaj ilişkili ve malign hastalıklar olmak üzere üç kategoriye ayrılmışlardır. LHH, ilk gruptadır; etken hücre bilindiği için artık "X" harfi kulla-

nılmamakta; önceleri kullanılan Histiositosis-X, eozinofilik granülom, Letterer-Siwe Hastalığı, Hand-Schuller-Christian Hastalığı ve difüz retikuloendoteliyoz terimleri artık tercih edilmemektedir.² Hastalık, tek bir organ veya multipl organ tutulumu ile gidebilir; sıklıkla cilt, kemik, lenf düğümleri etkilendir. Karaciğer, dalak, akciğer, kemik iliği gibi riskli organların tutulması prognozu kötüleştirilmektedir.^{1,3}

Yapılan iki çalışmada, izole diabetes insipiduslu (Dİ) hastaların %15'inde LHH saptanmış ve bu hastaların %8'inde 5 yıl içinde başka bir hipofiz hormon eksikliği ortaya çıkmıştır.^{3,4}

Yetişkin LHH için yayınlanmış uluslararası standart bir tedavi yaklaşımı yoktur.^{1,5,6}

Burada santral Dİ, hipopituitarizm, pulmoner tutulum ile giden ve uygulanan tedaviye kısmi yanıt veren bir LHH olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz yaşında erkek hasta, Ağustos 2004'te, bir aydır ağız kuruluğu, çok susama ve sık idrara çıkma şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Noktüri (8-10 kez) ile birlikte 20-25 l/gün idrar çıkarma öyküsü mevcuttu. Muhasebeci olan hastanın aktif sigara kullanma öyküsü olmadığı, ancak iş ortamında pasif içici olduğu öğrenildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenesi normal idi; ortostatik hipotansiyonu yoktu.

Rutin laboratuvar incelemelerinde beyaz küre: 11.300/mm³, hemoglobin: 13.1 g/dL, hematokrit: %40, trombosit: 320.000/mm³, BUN: 7.0 mg/dL, kreatin: 0.9 mg/dL, serumda Na: 148 mmol/L, K: 4.3 mmol/L, Cl: 102 mmol/L, Ca: 9.7 mg/dL, P: 4.4 mg/dL, karaciğer fonksiyon testleri normal, açlık kan glukoz düzeyi: 92 mg/dL, idrar dansitesi: 1003, idrar ozmolaritesi: 145 mOsm/L, eritrosit sedimentasyon hızı: 55 mm/st idi. Postero-anterior (PA) akciğer grafisinde: Her iki orta zonda yaygın retiküler, solda daha belirgin olmak üzere yer yer nodüller ve kistik lezyonlar, infiltratlar mevcuttu. Susuzluk testinde santral Dİ saptandı. Hipofiz hormon incelemesinde patoloji saptanmadı (Tablo 1).

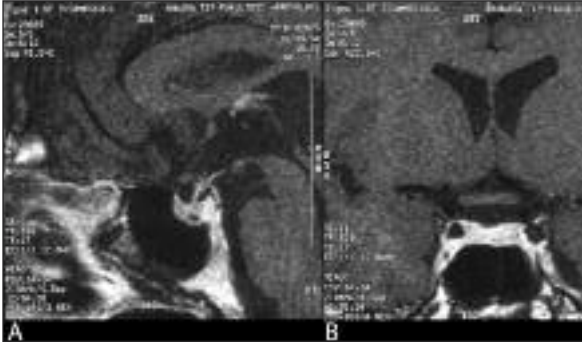
İlk çekilen sella magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde, sella boyutları normal sınırlarda, hipofiz bezi yüksekliği 6 mm, bez parankimi orta hat inferiorunda postkontrast serilerde kontrastlanma göstermeyen 8x3 mm boyutta kistik oluşum, infundibulum orta hatta, suprasellar sistern, optik kiazma, ve kavernöz sinüsler doğal saptandı (Resim 1).

Toraks bilgisayarlı tomografide (BT), bilateral akciğer parankim alanlarında üst ve orta zonlarda belirginleşen dağınık yerleşimli kavitasyon içeren nodüller ve yer yer ince duvar yapısına sahip kistler saptandı (Resim 2). Bronkoskopi normal; bron-

TABLO 1: Hastada, tanı anında sadece santral Dİ varken, sonrasında hipopituitarizm gelişti.

Hormon	Normal değeri	Ağustos 2004	Şubat 2006	Şubat 2007
FSH	0.7-11.1 mIU/ml	8.03	0.475	0.287
LH	0.8-7.6 mIU/ml	9.85	<0.1	0.1
Serbest testosteron	8.9-42.5 pg/ml	22.6	1.7	6.9
Total testosteron	280-800 pg/ml	509.85	7.58	170.3
Prolaktin	6-30 ng/ml	6.4	45	34.3
Plazma sabah ACTH	5-50 pg/ml	18.1	36	11.6
Plazma sabah kortizol	8.7-22.4 µg/dl	20	14.8	3.6
sT3	3.0-6.5 pmol/l	4	4.1	3.54
sT4	10-22 pmol/l	14	12.2	9.4
TSH	0.35-4.5 mIU/ml	0.756	5.13	1.2
Büyüme hormonu	0-10 µg/l		0.08	
IGF-1	219-644 ng/ml		509.7	136.7

FSH: Folikül stimüle edici hormon; LH: Luteinleştirici hormon; ACTH: Adrenokortikotropik hormon; sT3: serbest triiyodotironin; sT4: serbest tiroksin; TSH: Tiroid stimüle edici hormon; IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1.



RESİM 1: A: Sagittal kesit MR görüntüleme. **B:** Koronal kesit MR görüntüleme. İlk çekilen MR görüntülemesinde, sella boyutları normal sınırlarda, hipofiz bezi yüksekliği 6 mm, bez parankimi orta hat inferiorunda postkontrast serilerde kontrastlanma göstermeyen 8 x 3 mm boyutta kistik oluşum, infundibulum orta hatta, suprasellar sistem, optik kiazma, ve kavernoöz sinüsler doğal saptandı.



RESİM 2: Toraks BT'de bilateral akciğer parankim alanlarında üst ve orta zonalarda belirginleşen dağınık yerleşimli kavitasyon içeren nodüller ve yer yer ince duvar yapısına sahip kistler saptandı.

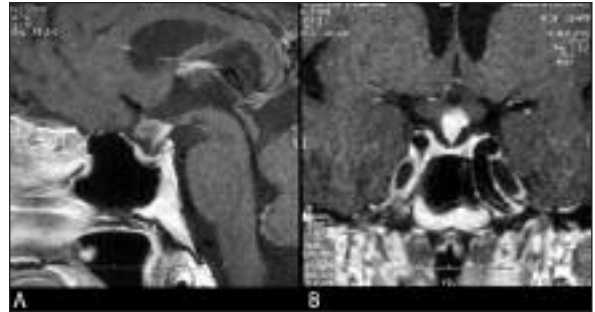
koalveoler lavaj (BAL) sitolojik incelemesinde yaygın alveolar makrofajlar arasında biraz daha geniş nüveli, az sayıda histiyositik hücre saptandı; LHH tanısı için immunhistokimyasal inceleme ve bunun için çok sayıda hücre bloğu elde etmek gerekmektedir idi; hasta tekrar bronkoskopiye kabul etmedi. Balgamda aside rezistan basil, üç kez negatif bulundu; tüberküloz ve adi kültürde üreme olmadı. Hipotalamopituiter sistem ve akciğer tutulumu ile seyredabilen hastalıklar açısından bakılan serum

anjiyotensin konverting enzim (ACE) düzeyi normal; PPD deri testi negatif; serum perinükleer anti-nötrofilik sitoplazmik antikör (p-ANCA) ve sitoplazmik paternli anti-nötrofil sitoplazmik antikör (c-ANCA) negatif saptandı. Arter kan gazında oksijenasyon ve solunum fonksiyon testleri (SFT) normal saptandı. Nefes darlığı ve diğer akciğer semptomları olmayan hastanın toraks BT, arter kan gazı, SFT ile takip edilmesi planlandı.

Göğüs hastalıkları ve endokrinoloji klinikleri ortak kararı ile klinik ve radyolojik olarak LHH-akciğer ve hipotalamopituiter sistem tutulumu düşünüldü; ancak histopatolojik tanı, kesin olarak konamadı. Nazal desmopressin tedavi ile idrar volümü 2 L/gün, dansitesi 1020, serum Na 140 mmol/L civarında seyretti; bu tedavi ile taburcu edildi.

Hasta, Şubat 2006'da libido azalması ve empotans şikayeti ile tekrar kliniğimize başvurdu. Hipofiz hormon incelemesinde hipogonadotropik hipogonadizm saptandı (Tablo 1).

Bu sefer tekrarlanan sella MR görüntülemesinde, infundibulum superiorunda, hipotalamus lokalizasyonunda, yoğun homojen kontrastlanma gösteren yaklaşık 0.8 x 1.3 x 1.2 cm boyutlarında lobüle konturlu kitle lezyonu saptandı. Tanımlanan lezyon optik kiazmaya infiltrate görünümde olup optik kiazma ile bilateral optik sinir ve traktuslarda kalınlaşma izlendi. Nörohipofize ait parlak noktanın izlenmediği saptandı (Resim 3).



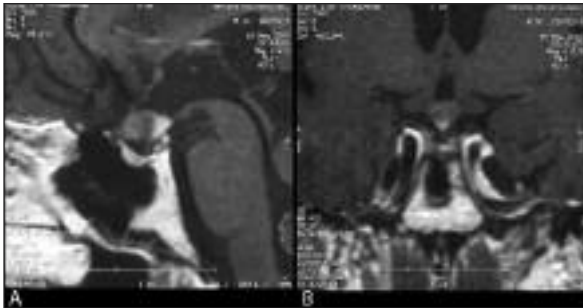
RESİM 3: A: Sagittal kesit MR görüntüleme. **B:** Koronal kesit MR görüntüleme. Hasta, Şubat 2006'da libido azalması ve empotans şikayeti ile kliniğe başvurduğunda tekrarlanan sella MR görüntülemesinde, infundibulum superiorunda, hipotalamus lokalizasyonunda, yoğun homojen kontrastlanma gösteren yaklaşık 0.8 x 1.3 x 1.2 cm boyutlarında lobüle konturlu kitle lezyonu saptandı. Tanımlanan lezyon optik kiazmaya infiltrate görünümde olup optik kiazma ile bilateral optik sinir ve traktuslarda kalınlaşma izlendi. Nörohipofize ait parlak noktanın izlenmediği saptandı.

Bilgisayarlı görme alanı muayenesi normal idi. Kontrol toraks BT'de bir önceki tetkikle benzer lezyonlar saptandı. Tekrarlanan bronkoskopiye, sağ ve sol sistemde mukozada vaskülarite artışı mevcuttu, sağ orta lobdan BAL alındı. Flow sitometri, sitoloji ve LHH için SI 100, anti-CD1a boyaması planlandı. BAL yaymalarının incelemesinde yaygın histiyosit ve az sayıda lenfosit gözlemlendi; ancak yine yetersiz materyal nedeni ile immünohistokimyasal değerlendirme yapılamadı. SFT'de FVC: 4.90 L (%91), FEV1: 3.82 L (%85), FEV1/FVC: %78, DLCO: 9.0 mmol/kPa.dk (%73); akım volüm eğrisi parametrelerinde azalma ve hafif dereceli difüzyon kapasitesinde azalma saptandı. Göğüs hastalıkları tarafından stabil hastalık olarak değerlendirildi.

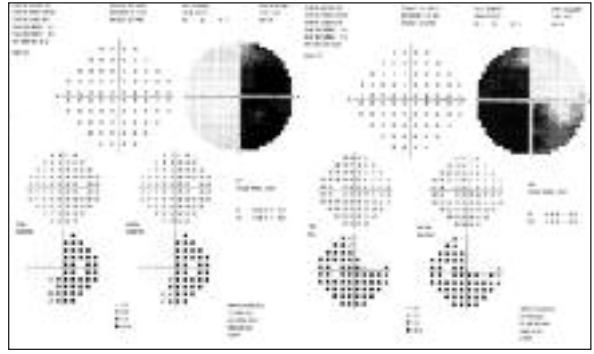
Hasta, Şubat 2007 de halsizlik, görme bozukluğu şikayetleri ile acil polikliniğine başvurdu. Hipofiz hormon incelemesinde hipopituitarizm saptandı (Tablo 1).

Tekrarlanan sella MR görüntülemesinde suprasellar sisternde yerleşim gösteren, hipofiz infundibulumunu çevreleyen, optik kiazmaya bası oluşturan, sella içerisine uzanımlı, ancak hipofiz glandından sınırları net olarak seçilebilen yaklaşık 25 x 16 x 22 mm boyutlu, lobüle konturlu, yoğun kontrastlanan solid yapıda kitle lezyonu saptandı (Resim 4).

Bilgisayarlı görme alanı muayenesinde, her iki gözde ciddi derecede görme kaybı, bilateral komplet hemianopsi saptandı (Resim 5).



RESİM 4: A: Sagittal kesit MR görüntüleme. B: Koronal kesit MR görüntüleme. Hasta, Şubat 2007'de halsizlik, görme bozukluğu şikayetleri ile acil polikliniğe başvurduğunda tekrarlanan sella MR görüntülemesinde suprasellar sisternde yerleşim gösteren, hipofiz infundibulumunu çevreleyen, optik kiazmayı baskılayan, sella içerisine uzanan ve hipofiz glandından sınırları net olarak seçilebilen, yaklaşık 25 x 16 x 22 mm boyutlu, lobüle konturlu, yoğun kontrastlanan solid yapıda kitle lezyonu saptandı.



RESİM 5: Hasta, Şubat 2007'de halsizlik, görme bozukluğu şikayetleri ile kliniğe başvurduğunda yapılan bilgisayarlı görme alanı muayenesinde her iki gözde ciddi derecede görme kaybı, bilateral komplet hemianopsi saptandı.

Langerhans hücreli histiyositoz kemik tutulumu için yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde kranyumda sağ frontal bölge arka kesiminde, sağ frontopariyetal bölgede birden fazla alanda fokal aktivite birikimi gözlemlendi.

Göğüs hastalıkları konsültasyonunda, LHH tanısı için daha önce iki kez BAL yapılmış olmasına rağmen immunhistokimyasal inceleme yapılamamış olması nedeniyle açık biyopsi düşünülebileceği belirtildi; ancak akciğer açısından radyolojik olarak stabil, klinik belirti vermeyen, progresyon göstermeyen hastalık için açık akciğer biyopsisi önerilmedi. Histopatolojik tanısı olmayan, fakat klinik ve laboratuvar olarak LHH şiddetle düşündüren hastaya, hipotalamohipofizer tutulumunda progresyon görülmesi üzerine, 100 mg/gün metilprednizolon başlandı; 2 haftalık tedavi sonrasında göz bulguları ve bilgisayarlı görme alanı muayenesi bir miktar düzeldi. Kontrol sella MR'ında kitle boyutları 18 x 10 x 13 mm saptanıp 2-3 mm küçülmüş görüldü.

Endokrinoloji ve nöroşirurji ortak konseyinde, kitleye yönelik cerrahi veya biyopsi, yüksek riskli olması nedeniyle, düşünülmeydi. Hasta hematoloji ile konsülte edilerek, uluslararası bir çalışma olan LCH-III çalışmasının, merkaptopürin, prednizon, metotreksat, vinblastin içeren, riskli hastalarda B kolu tedavi programına alındı. 12 Mart 2007-25 Şubat 2008 tarihleri arasında tedavisi uygulandı.

Tedavinin üçüncü ayında, Mayıs 2007'de, sella MR görüntülemesinde kitle stabil, bilgisayarlı gör-

me alanı muayenesinde bir miktar daha düzelme, toraks BT'de lezyonlar stabil saptandı.

Tedavinin yedinci ayında, Eylül 2007'de, sella MR görüntülemesinde kitle boyutu 9 x 8 mm ölçüldü ve minimal gerilemişti; bilgisayarlı görme alanı muayenesinde bir miktar düzelme saptandı.

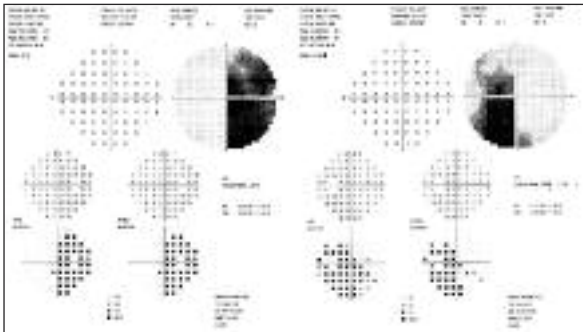
Tedavi bitiminden iki ay sonra, Nisan 2008'de, kontrol sella MR görüntülemesinde, kitle boyutları 8 x 7 mm'ye gerilemişti (Resim 6); bilgisayarlı görme alanı muayenesinde kısmi düzelme sağlanmıştı (Resim 7); toraks BT bulguları stabil idi.

Tedavi sırasında lökopeni, nöropati ve hepatotoksiste gelişmesi sebebi ile tedavi protokolünde gerekli zamanlarda ilaç doz atlamaları veya doz azaltımı şeklinde modifikasyonlar yapıldı.

Olgu desmopressin, levotiroksin, deksametazon ve testosteron replasman tedavisi ile takibe alındı; altı ayda bir kontrolü planlandı.



RESİM 6: A: Sagittal kesit MR görüntüleme. B: Koronal kesit MR görüntüleme. Tedavi bitiminden iki ay sonra, Nisan 2008'de, kontrol sella MR görüntülemesinde, kitle boyutları 8 x 7 mm'ye gerilemiş görüldü.



RESİM 7: Tedavi bitiminden iki ay sonra, Nisan 2008'de, kontrol bilgisayarlı görme alanı muayenesinde kısmi düzelme saptandı.

TARTIŞMA

Langerhans hücreli histiyositoz insidensi, yayınlanmış birkaç seriye bakıldığında yaklaşık olarak milyonda 1-2 civarındadır. Başlangıç yaşı ortalama 21-69 yaş; ortanca başlama yaşı 32'dir.³ Başvuru semptomları, sırası ile ciltte döküntü, dispne veya takipne, polidipsi ve poliüri, kemik ağrısı, lenfadenopati, kilo kaybı, ateş, gingival hipertrofi, ataksi ve bellek sorunlarıdır. İlk semptomlardan itibaren tanı anına kadar geçen süre genellikle uzundur; birçok hasta doğru tanı konulabilmesi için 1-4 yıl beklemekte; bazıları ise 5-20 yıl süre ile semptomatik olmalarına rağmen tanı alamamaktadır. Diabetes insipidus, genellikle ilk semptomdur; hastalar, hipotalamo-hipofizer tutulum nedeni ile, Dİ için özellikle yüksek risk altındadırlar.⁷ Bizim olgumuz, bir aylık poliüri-polidipsi şikayetleri varken tanı almıştır.

İzole Dİ'li hastalar, LHH'nin diğer karakteristik semptomları açısından dikkatlice gözlenmelidir. Çocuk ve yetişkinlerden oluşan Mayo klinik serilerinde, Dİ'li 44 hastanın 42'sinde diğer organ tutulumları da görülmüş; hastaların %68'inde kemik, %57'sinde cilt, %39'unda akciğer ve %18'inde lenf nodu tutulumu gelişmiştir.⁷ Bizim olgumuzda ise Dİ beraberinde akciğer ve kemik tutulumu gözlenmiştir.

Olgumuzda temel sorunlar santral Dİ, hipotalamik kitle/bası semptomları, ön hipofiz hormon yetersizlikleri ve interstisyel akciğer hastalığıdır.

Bir çalışmada 79 olguluk santral Dİ serisinde, santral Dİ nedeni olarak, 41 hastada idiyopatik santral Dİ (%52), 18 hastada intrakraniyal tümör (%23), 12 hastada LHH (%15), 5 hastada ailesel hastalık (%6), 2 hastada travma (%3), 1 hastada otoimmün poliendokrinopati (%1) saptanmıştır. Yine bu seride %61 hastada, Dİ gelişiminden sonraki ortalama 0.6 yılda (0.1-18.0) ön hipofiz yetersizliği gelişmiş; hastaların %59'unda büyüme hormonu eksikliği, %28'inde hipotiroidizm, %24'ünde hipogonadizm, %22'sinde adrenal yetersizlik ve Dİ tanı anında %30'unda 20 ng/ml'nin üzerinde prolaktin düzeyi saptanmıştır.⁴ Bizim olgumuzda ilk olarak hipogonadizm ve prolaktin yüksekliği (45 ng/ml), sonrasında ek olarak büyüme hormonu ek-

sikliği, sekonder adrenal yetersizlik ve sekonder hipotiroidizm gelişmiştir. Bu seride, LHH'ye bağlı Dİ vakalarının %75'inde ön hipofiz hormon yetersizliği gelişmiş; ortanca ilk ön hipofiz yetersizliği gelişme süresi 3.5 yıl (0.1-6.0 yıl); 6 yılda hipofizer yetmezlik gelişme ihtimali ve %81 bulunmuştur.⁴ Bizim olgumuzda ikinci yılda ön hipofizer yetersizlik tespit edilmiştir.

Gadolinium kontrast madde ile yapılan MR görüntüleme, santral Dİ'li hastaların %70'inde hipofiz sapı kalınlaşır ve %24'ünde 5 yıl sonrasında da kalın kalmaya devam eder.⁸ Klasik MR görüntüleme bulgusu olan hipofiz bezinde parlak nokta kaybı, LHH için tamamen diagnostik olmasa da olgumuzda olduğu gibi, bu bulgunun saptanması, LHH'ye yönelmemize yardımcı olmaktadır. Genişlemiş hipofizden kesin tanı için biyopsi yapılabilir; ancak tedavisi zor total hipofiz disfonksiyonunu engellemek amacı ile total eksizyondan kaçınılmalıdır.

Hipotalamopituitar sistem ve akciğer tutulumu ile seyredilebilen başlıca hastalıklar tüberküloz, LHH, Wegener granulomatoz, sarkoidoz ve lenfomatoid granulomatozdur. Bizim olgumuzda tüberküloz, Wegener granulomatoz ve sarkoidoz tanıları yapılan tetkiklerle dışlanmıştır.

Pulmoner LHH, erkeklerde biraz daha yaygın ve sigara içenlerde, içmeyenlere göre, belirgin olarak daha sıktır. Pulmoner LHH'li hastalar, genellikle öksürük, dispne veya göğüs ağrısı ile gelirler; akciğer tutulumlu yetişkinlerin yaklaşık %20'si, bizim olgumuzda olduğu gibi, asemptomatiktir.⁹ Olgumuzda radyografide tesadüfen saptanmıştır. Radyolojik olarak 2-10 mm çapta nodüller, retikülönodüler görünüm ve üst zonlarda bal peteği görünümü sıktır. Kostofrenik açının korunması spesifiktir. Küçük kist ve nodüller, nadiren milyer görünüm, tek nodül veya pnömotoraks saptanabilir. Kotlarda ve diğer yassı kemiklerde litik lezyonlar radyolojik olarak görülebilir.⁹ Solunum fonksiyon testi sonuçları oldukça değişkendir; en sık bulgu olguların %7-90'ında görülen ve bizim olgumuzda da saptanan, azalmış karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'dir.¹⁰ En sensitif diagnostik test yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı to-

mografidir (YRBT); LHH için karakteristik üst zonlarda belirgin multipl kist ve nodüller, interstisyel kalınlaşma ve bal peteği manzarası görülür. Tipik BT bulgularına rağmen, Göğüs hastalıkları uzmanları teşhisi doğrulamak için akciğer biyopsisinin gerektiğini düşünmektedir.¹¹ Tipik LHH, PA akciğer grafisi ve YRBT bulgularına sahip, asemptomatik olan ve takiplerde stabil seyreden bizim olgumuzda, SFT ve toraks BT ile takibe devam edilmesi, pulmoner tutulum progresyon gösterirse ve tedavi düşünülürse akciğer biyopsisi yapılması planlanmıştır.

Tanı histolojik veya sitolojik inceleme ile konur. LHH tanısını doğrulamak için şüpheli lezyonların biyopsisi materyalinde CD1a ve S 100 proteini veya anti-langerin ile immunhistokimyasal boyama ve/veya elektron mikroskopi ile Birbeck granüllerinin gösterilmesi gerekmektedir.¹² Bizim olgumuzda klinik, laboratuvar ve tipik radyolojik bulgular ile LHH düşünüldü; ancak biyopsi ve immunhistokimyasal boyama ile doğrulama yapılamadı.

Tedavi hala tartışmaya açıktır; yetişkin LHH için yayınlanmış uluslararası standart bir tedavi rejimi yoktur.^{1,5,6} Şu ana kadar yayınlanan literatürlerde uygulanan tedavilerin çok çeşitli olması, optimal bir strateji tanımlamayı imkansızlaştırmaktadır. 1960'lardan beri vinblastin, vinkristin, steroidler, metotreksat, kloraminofen, siklofosfamid, 6-merkaptopurin, VP-16 ve son zamanlarda siklosporin A, interferon alfa, aracytine ve 2-deoksikoloroadenozin, LHH olgularına başarılı şekilde uygulanmıştır. Tüm bu ilaçlardan en fazla yayınlanan, değişik tedavi doz ve süreleri ile vinkristin ve steroid kombinasyonudur. Gen, monoklonal anti-kor ve sitokin temelli tedaviler gelecekte umut verici olabilir.^{5,6}

Halen sürdürülmekte olan LCH I, LCH II, DAL HX-83/90 gibi uluslararası, ortak çocukluk çağı çalışmaları ile, LHH tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Örneğin, hastalar, velban ve prednizon ile altı aylık tedavi aldıklarında, rekürren hastalık oranının önemli oranda azaldığı; ilk altı haftalık tedaviye cevabın, tedavi sonucunu tahmin etmede, en güçlü prognostik faktör olduğu gö-

rülmüştür.^{5,6} Yine bu çalışmalarda risk grupları belirlenmiş; pediatrik LHH hastaları, düşük risk grubu (cilt, kemik, lenf nodu ve hipofiz tutulumu) ve yüksek risk grubu (akciğer, karaciğer, kemik iliği ve dalak tutulumu) şeklinde ayrılmışlardır. Yetişkin çalışmaları ise devam etmektedir. 2001'de, Amerikan Histiyoisit Topluluğu, optimal tedavi ve uzun dönem etkileri ile ilgili sorulara cevap bulabilmek amacı ile yetişkin LHH hastalarda, LCH-III çalışmasını başlatmıştır; çalışma halen devam etmektedir. Bu LCH-III çalışması, düşük risk grubu hastaları altı veya 12 aylık vinblastin/prednizolon tedavisine randomize etmekte ve tüm yüksek risk grubu hastaları bir yıl tedavi etmektedir; yüksek risk grubu hastalarda, randomizasyon, ilk altı hafta vinblastin/prednizon (A kolu) ile Vinblastin/prednizon/IV metotreksat (B kolu), sonrasında 1 yıllık idame tedavisinde, üç haftada bir vinblas-

tin/prednizolon ve günlük oral merkaptopurin (A kolu) ile, ek olarak haftalık oral metotreksat (B kolu) tedavileri arasında yapılmıştır. Yıllarca, metotreksat'ın, LHH tedavisinde etkili bir ilaç olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca şu ana kadar olan çalışmalarda, çoklu organ tutulumu ile giden hastalıkta, yoğun tedavi rejimi ile hızlı cevap ve azalmış mortalite gözlenmiştir.¹³ Akciğer ve hipotalamohipofizer tutulum ile yüksek risk grubuna giren olgumuza, LCH III çalışmasının yoğun tedavi kolu olan B kolu tedavi rejimi uygulanmıştır.

Hastalık prognozu, spontan remisyon, hızlı progresyon ve ölüm, tekrarlayan nöksler, irreversibl uzun dönem morbidite ile oldukça değişken-dir. Cilt, kemik, lenf nodu tutulumu gibi lokalize hastalığı olanlarda prognoz iyidir; tedavisziz izlenebilirler. Fakat çoklu organ tutulumu olanlarda prognoz kötüdür.¹⁴

KAYNAKLAR

- Akdemir O, Çolak A. [Langerhans cell histiocytosis]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;51(3):1-4.
- Coppes-Zantinga A, Egeler RM. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. *Br J Haematol* 2002;116(1):3-9.
- Islinger RB, Kuklo TR, Owens BD, Horan PJ, Choma TJ, Murphey MD, et al. Langerhans' cell histiocytosis in patients older than 21 years. *Clin Orthop Relat Res* 2000;(379):231-5.
- Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000;343(14):998-1007.
- Minkov M, Grois N, Heitger A, Pötschger U, Westermeier T, Gadner H. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. *Clin Pediatr* 2000;212(4):139-44.
- Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al.; Histiocyte Society. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138(5):728-34.
- Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, Seckl JR, Lightman SL, Grant DB, et al. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 1989;321(17):1157-62.
- Grois N, Prayer D, Prosch H, Minkov M, Pötschger U, Gadner H. Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(1):59-65.
- Schönfeld N, Frank W, Wenig S, Uhrmeister P, Allica E, Preussler H, et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993;60(1):38-44.
- Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):426-35.
- Diette GB, Scatarige JC, Haponik EF, Merriam B, Fishman EK. Do high-resolution CT findings of usual interstitial pneumonitis obviate lung biopsy? Views of pulmonologists. *Respiration* 2005;72(2):134-41.
- Terracciano L, Kocher T, Cathomas G, Bubendorf L, Lehmann FS. Langerhans cell histiocytosis of the stomach with atypical morphological features. *Pathol Int* 1999;49(6):553-6.
- Womer RB, Anunciato KR, Chehrena M. Oral methotrexate and alternate-day prednisone for low-risk Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1995;25(2):70-3.
- A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. *Arch Dis Child* 1996;75(1):17-24.