

PULMONER LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ

Esin Tuncay

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

GİRİŞ

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz (PLHH), pulmoner eozinofilik granüloma, pulmoner Langerhans hücreli granülomatoz, pulmoner histiositoz olarak da adlandırılmaktadır (1-5). Sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Gerçek insidensi ve prevalansı bilinmeyen, nadir görülen bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Denver Araştırma Merkezinde izlenen 3000 interstisyel akciğer hastasında bu oran % 2 den, akciğer biopsilerinde ise % 5 den daha az olarak bulunmuştur. Hastaların hemen tümünde sigara hikayesinin saptanması, etyolojik faktör olabileceğini düşündürmektedir. Mesleki veya coğrafik predispozisyon bildirilmemiştir.

PATOLOJİ

Langerhans hücresi (LH) monosit – makrofaj hücre gurubundan gelişir. Soluk boyanan sitoplazmasında, büyük bir nükleus ve nükleolus bulunur. Sitoplazma ayrıca Birbeck granülleri yada X cisimcikleri olarak da adlandırılan, elektron mikroskopisi ile klasik pentalaminer sitoplazmik inklüzyonlar içerir. Langerhans hücreleri S100 immünohistokimya boyamayla pozitif sonuç verir (Şekil 1). Diğer özelliği hücre yüzeyinde CD1antijeninin (CD1a) varlığıdır (2). Langerhans hücresi normalde

dermiste, retikuloendotelial sistemde, akciğer ve plevrada bulunur. Ayrıca sigara içen sağlıklı kişilerde ve IPF gibi bazı hastalıklarda da görülebilir (6,7).

Hastalık aktif evresinde çok sayıda Langerhans hücresi içeren destrüktif granümatöz nodüler lezyonlarla karakterizedir. Bunlar dağınık silik sınırlı, farklı yaşlarda, normal parenkimden ayırt edilebilen, eozinofil, lenfosit ve nötrofillerden oluşan lezyonlardır (8). Eozinofillerin, eskiden hastalığın eozinofilik granüloma şeklinde adlandırılmasına neden olan görüşün tersine enflamasyonun en önemli ve baskın hücresi olmadığı anlaşılmıştır. Bu nodüller küçük bronşioleleri, (9) arteriol ve venülleri çevreler (10) parenkime doğru genişleyerek hastalığın karakteristik lezyonlarını (stellate lezyonlar) oluşturur (Şekil 2). Komşu oldukları respiratuar ve terminal bronşiol duvarlarını harab eder (11). Orta evrede lezyon çapı ve LH sayısı azalırken makrofaj ve eozinofil sayısı artar, fibrotik değişimler baslar. Hastalık ilerledikçe hücresel yoğunluk azalır, nodüllerde santral kavitasyon, peribronşioleler fibroz ve skar dokusu oluşur ve mekanizması bilinmeyen küçük kistik lezyonlar meydana gelir (12) (Şekil 3). Daha geç dönemlerde lezyonlar daha asellüler nitelik taşır. Diffüz interstisyel patoloji pulmoner fibrozisin diğer formlarından ayırd edilemeyecek şekilde; kistik lezyonlar yanında fibrozis ve bal peteği gibi bir son dönem akciğer formu ile sonlanır. Geç dönemde meydana gelen vasküler sistem tutulumu arter ve venleri birlikte etkileyebilir. İntimal fibroz, medial hipertrofi, veya luminal hücresel infiltrasyon gelişebilir. Vasküler patoloji pulmoner hipertansiyona neden olabilir (11). Parenkim ve havayolu hastalığından bağımsız olarak pulmoner arteriopati ve veno-oklüzif hastalıkta görülebilir (13).

PLH de görülebilen diğer üç patolojik bulgu şunlardır (10,13) 1-Psödo-desquamatif interstisyel pnömoni, 2-Respiratuar (''smoker'') bronşiolit; 3-İntralumener fibrozis ve alveolar obliterasyon (14).

PATOGENEZ

Pulmoner Langerhans hücreli histiositozisin patogenezi bilinmemektedir. İmmün fonksiyonlarda birçok anormallikler görülür (15,16). BAL da nonspesifik IgG artışı, dolaşımında ve dokuda immun kompleksler saptanır. Patogeneizde T hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu ve immun efektör hücrelerdeki generalize nonspesifik aktivasyonun rolünün olabileceği düşünülmektedir (12). Sigara içiminin PLH ile nedensel ilişkisi olduğu yönünde güçlü deliller saptanmış ama aynı ilişki ekstrapulmoner LH da bulunamamıştır. Bir hipoteze göre bombesin benzeri peptid üretimi patogeneizde temel rolü oynamaktadır (17). Bombesin nöroendokrin hücrelerden salınan, sigara içenlerde artan bir nöropeptiddir (18). Bombesin benzeri peptidler ise monosit kemotaksisi, epitel ve fibroblast mitogenesi ve sitokin sekresyon stimülasyonuna neden olur (17,19). Tütün glikoproteinleri lenfosit diferansiasyonu ve lenfokin üretiminde immune uyaran görevi yapar (2,20). LHH da TNF alfa, GM-CSF, IL-1, IL-6, IFgama salınımı vardır. TNF alfa, GM-CSF, akciğer fibrosisinin gelişiminde olduğu gibi, LH nin akciğere toplanmasında önemli rol üstlenir (2) (Şekil4).

Sonuç olarak; PLHH sigara antijenleri tarafından başlatılan reaktif poliklonal bir süreç olarak tanımlanabilir. Hastalığın sistemik formlarında, farklı olarak Langerhans hücrelerinin monoklonal proliferasyonu sözkonusudur (21).

KLİNİK BULGULAR

Olguların çoğu 20-40 yaş arası genç erişkinlerdir. Cinsiyet dağılımı eşittir, ancak kadınlarda daha geç yaşlarda ortaya çıkar (22,23). Beyaz ırkta, Afrikalı ve Asyalılara göre daha sık görülür. Hastalığın başlangıcı tanıdan önce bir yıldan azdır (1,4).

PLH farklı şekillerde kendini gösterebilir (9,12)

- Akciğer radyolojisindeki bulgular
- Spontan pnömotoraks
- Ateş ve kilo kaybı gibi klinik semptomlar

En sık görülen semptomlar ve görülme sıklıkları,(4,9,24,25)

Tablo 1: LHH semptomlar
<ul style="list-style-type: none">• Nonproduktif öksürük (%65-70)• Dispne (40-87)• Göğüs ağrısı (10-21)• Halsizlik (30)• Kilo kaybı (20-30)• Ateş (15)

Genellikle fizik muayene bulgusu yoktur. Raller ve omak parmak nadiren olabilir (24,26). Rutin laboratuvar tetkikleri normaldir ve periferik eozinofili görülmez.

KOMPLİKASYONLAR

PLHda torasik ve ekstratorasik komplikasyonlar görülebilir:

- Hastaların %15-20 sinde tekrarlayan pnömotoraks görülür (27). Plevral sıvı ve plevral kalınlaşma nadirdir.
- Pulmoner arteriopati ve veno-oklüzif hastalık, radyolojik bulgularla orantısız olarak difüzyon ve egzersiz kapasitesinde bozukluğa neden olabilir (28).
- Pulmoner hipertansiyon (PH) sık görülür. Hastalığın son evresi dışında da görülebilir. Saę kalp yetersizliğinin belirgin semptomları olmayabilir. Bir çalışmada histolojik olarak tanımlanmış 17 PLH olgusunun 15 inde (%88) istirahatte pulmoner arter basıncı $\geq 35\text{mmHg}$ olarak bulunmuştur (29). Mortalite artışı ile arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır.
- Hemoptizi görülebilir. (%13) Enfeksiyon (Aspergillus,vb) veya tümör geliřimini sonucu olabilir (25,30).
- Malign olan ve olmayan tümörler gelişebilir (31,32). Bronkojenik karsinom (%5), Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, karsinoid tümör, mediastinal ganglionöroma gibi. Bu tümörlerin geliřim nedeninin sigaranın karsinojenik etkisi olabileceği düşünülmektedir.

- Kistik kemik lezyonları %4-20 olguda meydana gelebilir. İskelet tutulumu lokalize ağrıya ve patolojik kırıklara neden olabilir. Pulmoner bulgulara öncülük edebileceği gibi hastalığın tek bulgusu da olabilir. Radyolojik bulgular diyagnostik değildir, yassı kemiklerde sıklıkla soliter lezyon şeklinde görülebilir.
- Diabetes insipidus olgularının %15 inde görülebilir, hipotalamik tutulumuna sekonderdir ve kötü prognoz belirtisidir.

TANI

Semptom ve bulgular spesifik değildir. Ancak tekrarlayan pnömotoraks, Dİ, veya kemik ağrıları tanıda yol gösterici olabilir. Genellikle geçmişte veya halen sigara içim hikayesi vardır. Çoğunlukla akciğer grafisi bulguları ile tanı konulur (Şekil 5). Klasik olgularda yüksek rezolüsyonlu tomografi bulguları diyagnostik olabilir. Tanı algoritması tablo 2' de özetlenmiştir.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Pulmoner Langerhans hücreli histiositozisin radyolojik bulguları her zaman diyagnostik olmasa da oldukça karakteristiktir. Aşağıdaki bulguların kombinasyonu hastalık için oldukça spesifiktir (Tablo3) (33-34). Olguların %10 dan azında akciğer grafisi normal olabilir (10).

Tablo 3. Radyolojik Bulgular

- Düzensiz sınırlı veya satellite nodüller (2-10 mm)
- Retikülonodüler opasiteler
- Üst zonlarda kistler ve balpeteği görünümü
- Volümde değişiklik olmaması
- Kostofrenik açılarının korunmuş olması

Üst ve orta zonlarda kist ve nodüllerin birlikte izlenmesi patognomoniktir. Hem volümün azaldığı alanlar hem de hiperenflasyon alanları birlikte bulunabilir ama total akciğer volümü normaldir (25,29). Hiler ve mediastinal lenfadenopati varsa sekonder bir patoloji düşünülmelidir. Plevral kalınlaşma genellikle pnömotoraks tedavisi sonucudur. Kemik lezyonları kotlar da dahil tüm kemiklerde görülebilir.

Bilgisayarlı Tomografi

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) nin hastalığın tanısında önemli yeri vardır. Sigara içen gençlerde üst zonlarda ağırlıklı yerleşim gösteren multipl kist ve nodül kombinasyonları ve interstisyel kalınlaşmalar PLHH tanısında karakteristik bulgulardır (34) (Şekil 6,7). Nodüller silik yada keskin sınırlı, genellikle büyük ve şekilsiz olabilir. Hastalığın evresi ilerledikçe balpeteği görünümü belirginleşir. Kistik lezyonlar rutin akciğer röntgeni ile takip edilebilir. YRBT ile histopatolojik korelasyon varlığı ,nodül ve granülom yoğunluğunun uyumlu olduğunun gösterilmesi ile ortaya konmuştur (4).

Hastalığın progresyon sürecinde görülen; nodüllerin kaviteli nodüle, ardından önce kalın cidarlı sonra da ince cidarlı kistik lezyonlara dönüşmesi seri BT-YRBT tetkikleri ile izlenebilir (4,36,37). YRBT kullanılmasından önce bu progresif sürecin spontan remisyon olarak yanlış tanımlandığı düşünülmektedir.

HRCT density mask (DM) soft ware kantitatif değerlendirme ile fonksiyonel parametreler arasında çok yüksek korelasyon bulunduğu belirtilmiştir. (FEV1, DLCO, FEF25-75,sRaw ve RV) (38). Perfüzyon sintigrafisinde üst ve orta zonlarda, retiküler ve nodüler değişikliklerle uyumlu olmayan perfüzyonu bozulmuş alanlar görülür (4)

Florodeoksiglukoz-PET (FDG-PET)

FDG-PET hastalığın erken evresinde uptake artışı olabilir. 11 olguluk bir seride 5 olguda akciğerde uptake artışı gösterildi (39). FDG–PET pozitifliği; nodüler radyolojik paternin baskın olduğu erken evrede, negatiflik ise nodüllerin azaldığı kistik lezyonların hakim olduğu geç evrede saptanır.

FİZYOLOJİK TESTLER

Solunum fonksiyon değişiklikleri, parenkim lezyonlarının yapısına bağlı olabileceği gibi yoğun radyolojik lezyonlara karşın solunum fonksiyonları bozulmamış olabilir. Solunum fonksiyonları %10-15 olguda normal olabilir (11). Restriktif, obstrüktif yada mikst tip fonksiyon bozukluğu görülebilir

PLHH de total akciğer kapasitesi ve ekspiratuar akım hızları genellikle iyi korunur (8,23).

Nodüler hastalık döneminde normal yada restriktif fonksiyon bozukluğu görülebilir (37).

Kistik hastalık döneminde ise aşağıdaki fonksiyonel bozukluklar görülebilir:

- DLCO da azalma %70-90 olguda (5,25)
- TLV de azalma, ER artış ile restriktif hastalık olan altgurup
- Hava akımı kısıtlanması ve hiperenflasyon ileri evre ve kistik hastalık döneminde ve nadiren olabilir (37). Bazı olgularda bronkodilatör tedaviye cevap sözkonusudur (6,25).
- İstirahatte çoğunlukla alveoloarteryel O₂ gradienti ve Paco₂ ve pH normaldir.

Egzersiz fizyolojisi

Hastalarda egzersiz intoleransı ve aktivite azalması fonksiyonel bozuklukla orantısız olarak da meydana gelebilir (25). Egzersiz kapasitesinde ve maksimal egzersizde oksijen tüketiminde azalma sıklıkla görülür (11). Maksimal egzersizde oksijen basıncı ve anaerobik eşik birçok hastada azalmıştır. Maksimal iş düzeyinde, maksimal ventilasyon cevabı aşırı artmıştır.

Hastaların çoğunda, egzersizle artan alveoloarteryel O₂ farkı ile gaz değişim bozukluğu ortaya çıkar. Birçok hastada ölü boşluğun tidal volume oranında (VD/VT) beklenen istirahatte artma, ve egzersizle azalmada bozukluk olabilir. Bu anormallik, hastalık sürecinde pulmoner vasküler yapının tutulumu sonucu meydana gelir.

Bronkoalveoler Lavaj (BAL)

BAL da total lenfosit sayısı artmış, CD4/CD8 azalmıştır. Langerhans hücreleri karakteristik olarak S-100 ile boyanır, OKT-6 ve spesifik monoklonal antikor (MT-1) pozitifdir. Elektron mikroskobu ile Birbeck cisimcikleri gösterilebilir.

BAL da Langerhan's hücreleri (CD1a) nin %5 in üzerinde bulunması PLHH tanısı için güçlü bir tanı kriteri olarak önerilmektedir (1,5,40,41). CD1a hücrelerinin %5 in altında bulunması tanının dışlanması için yeterli değildir.

LH sigara içenler, diğer interstisyel akciğer hastalıkları, bronkoalveoler karsinomda daha düşük oranda artış görülebilir. BAL da Langerhans hücrelerinin daha az sayıda olmasının tanısız değeri düşüktür.

Doku Tanısı:

Patolojik tanı için transbronşial biopsi yeterli olabilir (42). Ancak yalnızca negatiflik ya da biopsi materyali yetersiz olduğu durumlarda video torakoskopik biyopsinin tanısız değeri yüksektir. LH S-100 protein ile boyanma özelliği ile tanımlanır . Bu hücreler aynı zamanda OKT-6 (CD-1a) pozitifdir ve MT-1 monoklonal antikor ile boyanır (43). OKT-6(CD-1a) ile doku immünboya LH diğer histiyositlerden ayırd ederek zor olgularda tanıyı kolaylaştırır (44). İmmünboya elektron mikroskopi tekniğinden daha ucuz bir yöntemdir.

Bu evrede birçok olguda TBB ve BAL birlikte kullanılarak, hem dokuda hem de lavajda CD1a pozitif hücrelerin sayısının doğru tespiti mümkün olabilir. BAL da Langerhans hücreleri (CD1a) nin %5 in üzerinde bulunması güçlü bir tanı kriteri olarak önerilmektedir.

Artan fibrosisle birlikte, hem dokuda hem de BAL da LH sayısı azalır. İleri evrelerde , CT diagnostik değilse BAL da CD1a yüksekliği, açık akciğer biopsisi, ekstrapulmoner tutulum varlığı ile tanı konulabilir (2).

AYIRICI TANI

Lenfanjiyomiyomatosis (LAM), tubero sklerosis, hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz, son evre IPF ile ayırıcı tanısı BT ile yapılabilir. LAM ın kadınlarda görülmesi, kistik lezyonların baskın olması ve akciğere diffüz olarak yayılması ile ayrımı yapılabilir. IPF de kistik lezyonlar subplevral bibaziler yerleşimlidir ve volüm kaybıyla birlikte görülür. Ayrıca IPF den farklı olarak PLH deki kistik lezyonlar normal akciğer parenkimi ile çevrelenmiştir.

TEDAVİ

PLHH tedavi rejiminin odak noktası sigaranın kesilmesidir. Sigaranın bırakılması ile hastalık semptomatik, radyolojik ve fizyolojik olarak stabilleşir. Farklı tedavilerin ve sigaranın bırakılmasına üstünlüğünü, kortikosteroidler ve sitotoksik ajanların hastalık progresyonu ve mortaliteye olan etkisini karşılaştıran çalışmalar henüz yoktur. Yalnızca nodüler lezyonların baskın olduğu hastalarda glukokortikoid tedavisine cevap alınabildiği öne sürülmektedir. İmmüsupresif tedavinin (glukokortikoid ve sitotoksik ajanlar) yararı sınırlıdır. Ciddi ve multisistemik LHH de kortikosteroidle birlikte vinblastin ,daha az olarak da metotreksat kullanılma endikasyonu vardır (5). Yaygın pediatrik histiyositozda kullanılan Interlökin-2 ve anti-TNF α nın tedavide yeri olabileceği düşünülmektedir (43). Bir olguda lenfosit ve monositlere sitotoksik olan kemoterapi ajanı; cladribine (2-

chlorodeoxyadenosine) tedavisi ile düzelme görüldüğü bildirilmiştir (45). Gelecekte gen tedavisi, monoklonal antikor ve sitokin tedavilerinin önem kazanacağı düşünülmektedir. Semptomatik kemik lezyonlarında palyatif olarak radyoterapi kullanılabilir ama akciğer lezyonlarında yararlı değildir.

Progresif hastalıkta kontraendikasyon yoksa transplantasyon düşünülmelidir. Akciğer naklinden sonra hastalık, özellikle sigara içimine devam edildiğinde, nüks edebilir, ancak bunun yaşam süresine etkisi bilinmemektedir.

PROGNOZ

Hastalığın seyri değişkendir, bazı hastalarda semptomlarda spontan remisyon yada son dönem fibrotik akciğer hastalığı gelişebilir. Hem sigara içimi hem de radyolojik görünüm hastalığın progresyonunu etkiler. Birçok hastada sigara içmeye devam edilmesi hastalığın ilerlemesine, sigaranın bırakılması ise hastalığın gerilemesine neden olur. Kostofrenik açılarının korunduğu hastalar, daha stabil ve yavaş ilerleme gösterir. Pulmoner hipertansiyon siktir ama yaşam süresini etkilediği gösterilememiştir. Kötü prognozu gösteren altı faktör şunlardır: İleri yaş, tekrarlayan pnömotoraks, multisystem organ tutulumu, uzayan konstitüsyonel semptomlar, azalmış difüzyon kapasitesi ve geniş kistler veya balpeteği akciğer. Olguların %50 sinde klinik ve radyolojik stabilizasyon, %25 inde spontan regresyon, %25 inde ise diffüz kistik değişimler ve destrüksiyon meydana gelir (46).

Mayo Klinik, Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis X olan 102 olgunun tanıdan sonraki ortalama yaşam süresini normal popülasyondaki aynı yaş guruplarına göre oldukça kısa (12.5 yıl) olarak saptamıştır (22). Beş ve on yıllık yaşam süresini sırasıyla, %74 ve %

65 olarak belirtmiştir. İzleme sürecindeki hastaların yarısının (33 olgudan 15i) solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiş, hematolojik veya epitelyal maligniteler ise diğer sık görülen ölüm nedenleri olarak belirlenmiştir. Yedikule Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinin 37 olguluk serisinde 5 yıllık yaşam %78.2 oranında bulunmuştur (47). Hangi hastalarda progresif hastalığın gelişebileceği tanıdan sonraki ilk yılda, üç ay arayla takip edilerek saptanabilir.

ÖZET

- PLHH genç erişkinlerde ve nadir görülen interstisyel akciğer hastalığıdır.
- Sigaranın PLHH ile önemli nedensel ilişkisi olduğu görüşü yaygındır. Ekstrapulmoner LHH de bu ilişki gösterilememiştir.
- Monosit – makrofaj hücre gurubundan gelişen LH hastalığın patolojik hücresidir. Bu hücreler CD1 antijen ile tarif edilen OKT-6 monoklonal antikor immünboya ile pozitif sonuç verir. Histopatolojik lezyonlar bronkovasküler yapıları çevreleyen akciğer parenkimine doğru yayılarak 'satellite lezyonları' oluştururlar.
- Hastalık spontan pnömotoraks veya nonproduktif öksürük, dispne, ateş ve kilo kaybı gibi semptomlarla kendini gösterir. Hastaların % 15-25 inde tekrarlayan pnömotoraks görülür.
- YRBT ile üst zonda ağırlıkla yerleşen multipl kist ve nodülleri, PLHH için karakteristik olan ve sigara içen gençlerde görülen interstisyel kalınlaşmalar görülebilir.

- Pulmoner fonksiyon testleri normal olabileceği gibi akciğer volumü veya difüzyon kapasitesinde azalma da görülebilir. Hastaların az bir bölümünde, özellikle daha ileri evre ve kistik hastalık gelişenlerde, havaakımı kısıtlanması ve hiperenflasyon gelişebilir.
- Eğer radyolojik patern tanı için tipik değilse, TBB ve BAL birlikte kullanılarak, hem dokuda hem de lavajda CD1a pozitif hücre sayısının artışı gösterilerek, özellikle BAL da %5 in üzerinde ise, tanı mümkün olabilir.
- Sigaranın kesilmesiyle yarar görmeyen hastalarda optimal tedavi bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar yalnızca nodüler formun ağırlıkta olduğu hastalarda glukokortikoid tedaviye cevap alınabileceğini belirtmektedirler. Radyoterapi kemik lezyonlarının palyasyonunda yararlıdır.
- PLHH hastalarında klinik deneyim danışmaları için www.histo.org veya <http://clinicaltrials.gov> a başvurulabilir.

KAYNAKLAR

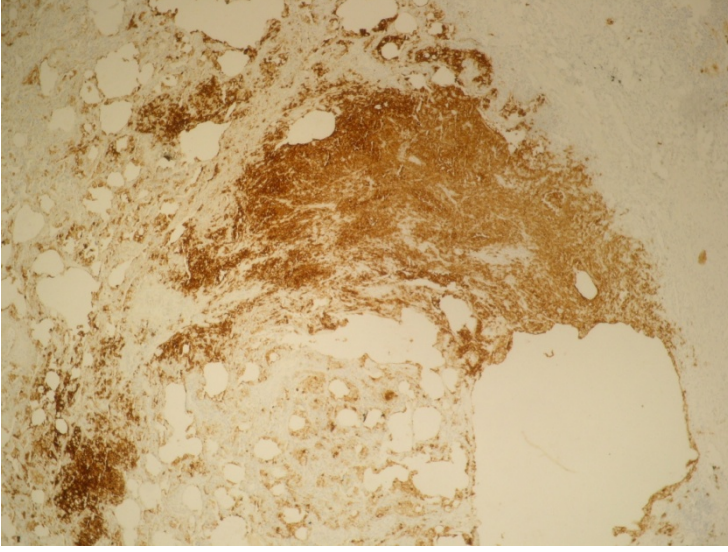
1. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Thorax 2000; 55:405.
2. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. N Engl J Med 2000; 342:1969.
3. Vassallo R, Ryu JH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Clin Chest Med 2004; 25:561.
4. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. Chest 2003; 123:1673.

5. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27:1272.
6. Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, et al. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:406.
7. Soler P, Moreau A, Basset F, Hance AJ. Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic cells/Langerhans cells. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1112.
8. Kambouchner M, Basset F, Marchal J et al. Three dimensional characterisation of pathologic lesions in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Crit Care Med* 2002;166:1483-1490.
9. Basset F, Corrin B, Spencer H, et al. Pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:811.
10. Travis WD, Borok Z, Roum JH, et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:971.
11. Gülhan M. Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz. Difüz parenkimal akciğer hastalıkları. Erdoğan Y, Samurkaş B. Ankara; 2004 339-350.
12. Vassallo, R, Limper, AH. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. In: *Interstitial Lung Disease*, 4th ed, King, TE Jr, Schwarz, MI (Eds), B.C. Decker, Hamilton, ON, Canada. 2003. p.838.
13. Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest* 2003; 124:1199.
14. Fukuda Y, Basset F, Soler P, et al. Intraluminal fibrosis and elastic fiber degradation lead to lung remodeling in pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). *Am J Pathol* 1990; 137:415.
15. Rowden G. The Langerhans cell. *Crit Rev Immunol* 1981; 3:95.
16. King TE Jr, Schwarz MI, Dreisin RE, et al. Circulating immune complexes in pulmonary eosinophilic granuloma. *Ann Intern Med* 1979; 91:397.
17. Aguayo SM, King TE Jr, Waldron JA Jr, et al. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. *J Clin Invest* 1990; 86:838.
18. Aguayo SM, Kane MA, King TE Jr, et al. Increased levels of bombesin-like peptides in the lower respiratory tract of asymptomatic cigarette smokers. *J Clin Invest* 1989; 84:1105.

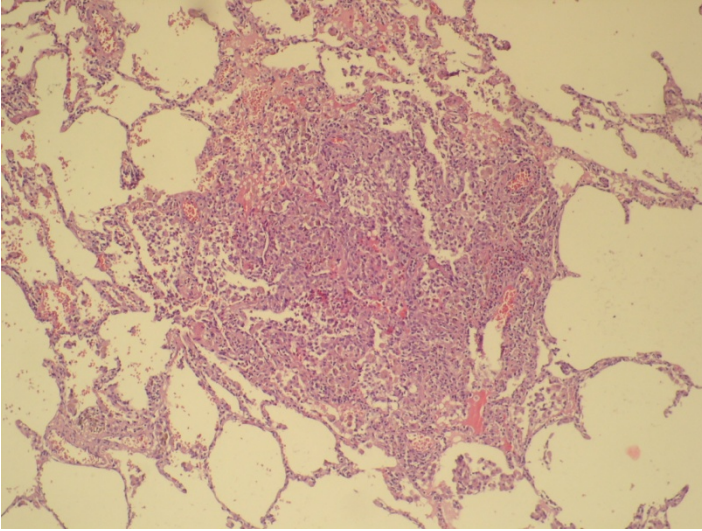
19. Petronilho F, Roesler R, Schwartzmann G, Dal Pizzol F. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007; 6:197.
20. Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z, et al. Decreased tobacco-glycoprotein-induced lymphocyte proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:145.
21. Yousem SA, Colby TV, Chen YY, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:630.
22. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346:484.
23. Götz G, Fichter J. Langerhans'-cell histiocytosis in 58 adults. *Eur J Med Res* 2004; 9:510.
24. Marcy TW, Reynolds HY. Pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1985; 163:129.
25. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:426.
26. Epler GR, Carrington CB, Gaensler EA. Crackles (rales) in the interstitial pulmonary diseases. *Chest* 1978; 73:333.
27. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004; 125:1028.
28. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:216.
29. Chaowalit N, Pellikka PA, Decker PA, et al. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1269.
30. Knight RK. Haemoptysis in eosinophilic granuloma. *Br J Dis Chest* 1979; 73:181.
31. Lombard CM, Medeiros LJ, Colby TV. Pulmonary histiocytosis X and carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:339.
32. Coli A, Bigotti G, Ferrone S. Histiocytosis X arising in Hodgkin's disease: immunophenotypic characterization with a panel of monoclonal antibodies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 418:369.
33. Aguayo, SM, Schwarz, MI, Mortenson, RL. The role of the chest radiograph in the evaluation of disease severity and clinical course in eosinophilic granuloma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:A61.

34. Kulwiec EL, Lynch DA, Aguayo SM, et al. Imaging of pulmonary histiocytosis X. *Radiographics* 1992; 12:515.
35. Lacronique J, Roth C, Battesti JP, et al. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. *Thorax* 1982; 37:104.
36. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology* 1997; 204:497.
37. Canuet M, Kessler R, Jeung MY, et al. Correlation between high-resolution computed tomography findings and lung function in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Respiration* 2007; 74:640.
38. Paccioco G, Uslenghi E, Bianchi A, et al. Diffuse cystic lung disease correlation between radiologic and functional status. *Chest* 2004; 125:135-142.
39. Krajccek BJ, Ryu JH, Hartman TE, et al. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2009; 135:1542.
40. Harari S, Comel A. Pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18:253.
41. Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991; 169:305.
42. Housini I, Tomashefski JF Jr, Cohen A, et al. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:523.
43. Talmadge E, King JR. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. In: Fishman's pulmonary disease and disorders. 4th ed, Fishman AP, Elias JA. (Eds) McGraw-Hill, 2008, p 1245.
44. Soler P, Chollet S, Jacques C, et al. Immunocytochemical characterization of pulmonary histiocytosis X cells in lung biopsies. *Am J Pathol* 1985; 118:439.
45. Aerni MR, Aubry MC, Myers JL, Vassallo R. Complete remission of nodular pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions induced by 2-chlorodeoxyadenosine in a non-smoker. *Respir Med* 2008; 102:316.
46. Abott GF, Melissal, Christenson R, et al. From the archives of the AFIP pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *RadioGraphics* 2004; 24:3:822
47. Bakan ND, Kanmaz D, Çamsarı G, et al. Clinical course and outcome of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *ERS Congress* 2010.
48. Gabbay E, Dark JH, Ashcroft T, et al. Recurrence of Langerhans' cell granulomatosis following lung transplantation. *Thorax* 1998; 53:326.

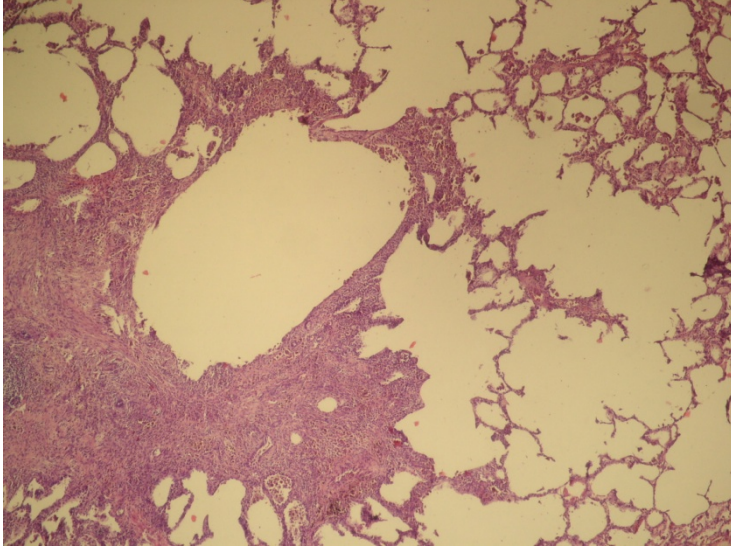
49. Habib SB, Congleton J, Carr D, et al. Recurrence of recipient Langerhans' cell histiocytosis following bilateral lung transplantation. *Thorax* 1998; 53:323



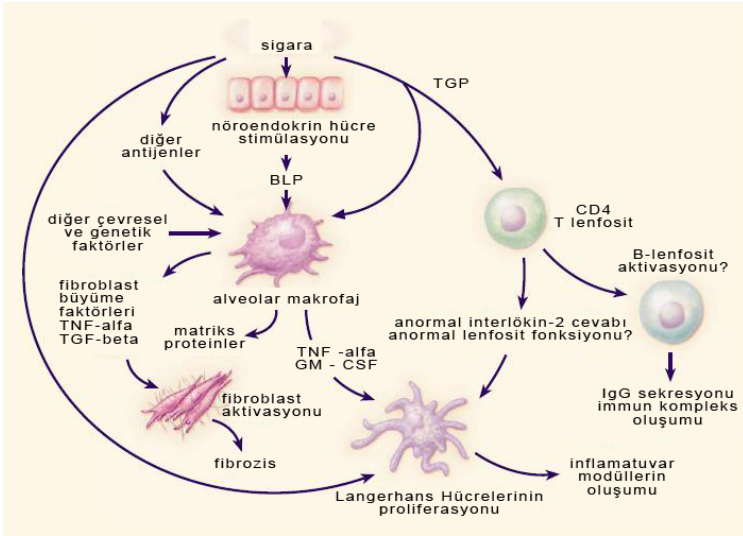
Şekil 1. Kist çevresinde ve parankimal nodüler infiltrasyon alanında langerhans hücre birikimleri (x40, İHK boyama S100 (+)) (Dr N. Ürer arşivi).



Şekil 2. Akciğer parankiminde nodüler yapıda langerhans hücreleri ve eozinofillerden oluşan hücresel infiltrasyon (x100, H&E)(DrN.Ürer arşivi).



Şekil 3. Akciğer parankiminde destürüksiyon oluşturan kistik boşluk çevresinde fibrozis ve hücresel infiltrasyon (x40, H&E)(Dr N. Ürer arşivi).



Şekil 4. PLHH olası patogenezi (2).



Şekil 5. PLHH PA akciğer grafisi bulguları.



Şekil 6. Nodüler lezyonların ön planda olduğu bir PLHH olgusu (Arşivimizden).



Şekil 7. Kistik lezyonları olan PLHH olgusu (Arşivimizden).

Tablo 2. Tanı Algoritması (2).

