

Lenf Bezi Tutulumu ile Birlikte Olan Multisistemik Langerhans Hücreli Histiyoizis Olgusu

Pınar ERGÜN, Müge AYDOĞDU, Yurdanur ERDOĞAN, Çiğdem BİBER, Yetkin AĞAÇKIRAN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, ANKARA

ÖZET

Nefes darlığı, öksürük, balgam, kilo kaybı yakınmaları ile başvuran 26 yaşındaki erkek hastaya lenf nodu ve transbronşiyal akciğer biyopsisi ile pulmoner Langerhans hücreli histiyoizis tanısı kondu. Direkt kemik grafilerinde kemik lezyonları saptandı. Olgu, multisistemik Langerhans hücreli histiyoizis tanısıyla literatür bilgileri ile değerlendirildi.

ANAHTAR KELİMELEER: Pulmoner Langerhans hücreli histiyoizis, lenf nodu, kemik, multisistem Langerhans hücreli histiyoizis

SUMMARY

A CASE OF MULTISYSTEMIC LANGERHANS' CELL HISTIOSITIS WITH LYMPH NODE INVOLVEMENT

The diagnosis of pulmonary Langerhans' cell histiositis was made by lymph node and transbronchial lung biopsy in a 26 year old male patient with the symptoms of cough, sputum, breathlessness and weight loss. Bone lesions were detected by bone graphies. Literatures were reevaluated for multisystemic Langerhans' cell histiositis.

KEY WORDS: Pulmonary Langerhans' cell histiositis, lymph node, bone, multisystem Langerhans cell histiositis

Giriş

Langerhans hücreli histiyoizis, histolojik olarak Langerhans hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ve organ infiltrasyonu ile karakterizedir. Langerhans hücreli histiyoiziste akciğerler, kemik, deri, hipofiz, karaciğer, lenf nodları ve tiroidin de içinde bulunduğu birçok organ sistemi etkilenebilir. Akciğerler ya tek organ ya da multisistemik hastalığın bir parçası olarak tutulabilir. Pulmoner Langerhans hücreli histiyoizis erişkinlerde, akciğerlerin tek ya da diğer organ sistemlerine ilave olarak tutulduğu hastalık formunun tanımlanmasında kullanılır.

maktadır (1). Erişkinlerde pulmoner Langerhans hücreli histiyoizise deri, litik kemik lezyonları ve ekstrapulmoner tutulum sonucu diabetes insipitus sık olmamakla birlikte eşlik edebilir, ancak lenforetiküler sistem nadir olarak tutulur ve kötü prognoz işaretidir (2).

Az sayıdaki olguda pulmoner Langerhans hücreli histiyoizis, mediastinal genişleme, kistik lezyonlar olmaksızın gelişen nodüller, soliter nodül, havasızı seviyesi gösteren kistik lezyonlar ve bulguların asimetrik olması gibi atipik radyolojik bulgularla ortaya çıkar (3).

Biz de toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de multipl mediastinal lenf nodu ve öncelikle interstisyel fibrozis lehine lezyonları olan, direkt kemik grafilerinde multifokal kemik lezyonlarının izlendiği, lenf nodu ve transbronşiyal akciğer biyopsisi ile Langerhans hücreli histiositozis tanısı alan olguyu nadir görülmesi ve tedavi yaklaşımlarındaki farklılıklar nedeniyle, literatür bilgileri ile sunmayı uygun bulduk.

OLGU

Yirmialtı yaşında, Şanlıurfa doğumlu erkek hastada, yedi ay önce başlayan nefes darlığı, öksürük, balgam, sağ yan ağrısı, kilo kaybı yakınmaları mevcuttu. Nefes darlığının özellikle eforla arttığını ifade ediyordu. Öksürük ile birlikte günde bir çay bardağı sarı renkli balgam çıkarma yakınması vardı. Altı ayda yaklaşık 4 kg kaybeden olgu, bölge hastanelerinin birinden verilen nonspesifik antibiyotik ve bronkodilatör tedaviyi kullanmıştı. Yakınmalarının geçmemesi üzerine merkezimize başvurdu. İleri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı.

Öz ve soy geçmişinde sekiz yaşında polidaktili nedeniyle geçirdiği operasyon ve 12 paket/yıl sigara içme öyküsü dışında özellik yoktu.

Hastanın fizik muayenesinde KB: 100/50 mmHg, nabız: 68/dakika, solunum sayısı: 18/dakika, ateş: 36.7 °C idi. Genel durumu iyi, bilinci açık, koopere, oriente idi. Boyun muayenesinde sağda supraklaviküler çukurda sınırları net belirlenemeyen, ağrısız, orta sertlikte şüpheli kitle palpe edildi. Bunun dışında olgunun solunum sistemi muayenesi de dahil olmak üzere diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Rutin laboratuvar incelemelerinde sedimentasyonun 62 mm/saat olması dışında herhangi bir patoloji belirlenemedi.

Hastanın PA akciğer grafisinde; bilateral hiluslar normalden daha aşağı seviyede ve sağ hilus geniş olarak izleniyordu. Bilateral bütün akciğer alanlarını tutan, mikronodüler, daha seyrek olarak nodüler ve retiküler karakterde yaygın infiltrasyonlar, 8. arka kotta lokalize ekspansiyon mevcuttu (Resim 1).

Solunum fonksiyon testleri (SFT)'nde hafif derecede restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu mevcuttu, hastanın difüzyon kapasitesi orta derecede azalmıştı. Elektrokardiyografi (EKG) bulguları normaldi. Hastadan istenen kollajen doku tetkiklerinde; ANA, anti ds DNA, RF, kompleman ve im-



Resim 1. Bilateral bütün akciğer alanlarını tutan, mikronodüler, nodüler ve retiküler infiltrasyon, 8. arka kotta ekspansiyon deformitesi.

münglobulin değerleri normal bulundu. Balgamda asido rezistan basil (ARB) teksif ve kültür dört kez negatifti. Pürifiye protein derivesi (PPD) 8 mm ölçüldü.

Hastadan PA akciğer grafisindeki görünümle nedeniyle toraks BT ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) istenmesi planlandı. Çekilen toraks BT ve YRBT'de prevasküler, pretrakeal, subkarinal ve retrokarinal en büyüğünün genişliği 12 mm çapında olan lenfadenomegali (LAM) ve YRBT kesitlerinde; her iki akciğer alanlarında orta lob medial ve inferior lingüler segmentler dışında difüz dağılım gösteren, bronşiyal dağılım paternine uyan ancak milimetrik kistik lezyon-bronşiektazi ayırımı yapılamayan multipl kistik lezyonlar, üst loblarda daha yoğun olmak üzere büyüğü 8 mm çapa ulaşan pulmoner ve subplevral nodüller, sentrilobüler, peribronşiyal ve subplevral interstisyel kalınlaşmalar izlendi. Kesitler dahilinde üst abdominal organlar normal olarak değerlendirildi (Resim 2).

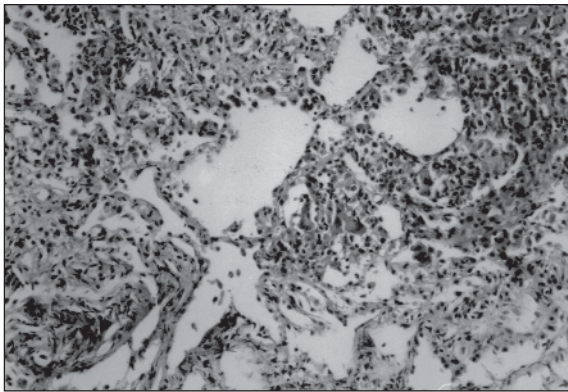
Olguya yapılan fiberoptik bronkoskopi (FOB)'de her iki bronş sisteminin normal olduğu izlendi. YRBT'deki lezyonlar dikkate alınarak sağ üst lob posterior ve sağ alt lob süperiordan transbronşiyal biyopsiler ve lavaj alındı. Bir gün sonra da sağ supraklavikülerde palpe edilen kitleden biyopsi yapıldı.

Transbronşiyal biyopsi ve sağ skalen lenf nodu biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinde

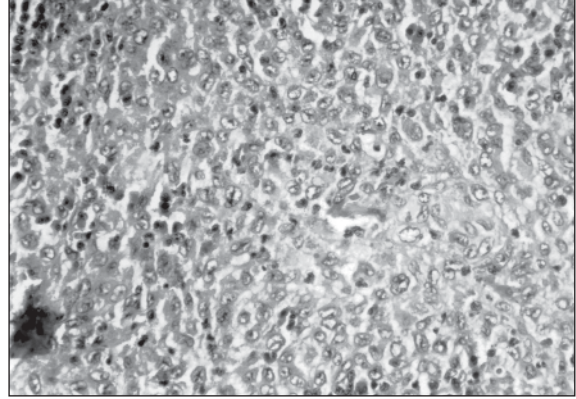


Resim 2. Başvuru YRBT'si. Nodüler, mikrokistik lezyonlar.

transbronşial biyopsi kayıtlı materyalde; incelenen kesitlerde hafif mononükleer iltihabi hücrelerle infiltrate bronş mukozası ile normal histolojik yapısının kısmen bozulduğu peribronşiyal akciğer parankiminde yapılan immünohistokimyasal çalışmada S-100 protein ile ekspresyon gösteren Langerhans hücre proliferasyonu ve arada bol miktarda eozinofilik lökositlerin varlığı saptandı. Bulgular Langerhans hücreli histiyoizitozis ile uyumlu bulundu (Resim 3). Skalen lenf nodu biyopsisinde; lenf nodu sinüzoidlerini dolduran genellikle irregüler elonge nükleuslu belirgin "groove" ve çentiklenmeler içeren geniş asidofilik sitoplazmalı Langerhans hücre proliferasyonu izlendi (Resim 4). Yapılan immünohistokimyasal çalışmada Langerhans hücrelerinin



Resim 3. Peribronşiyal akciğer parankiminde Langerhans hücreleri, eozinofiller ve dev hücrelerin oluşturduğu infiltrasyon izlenmektedir (HE; X 200).



Resim 4. Lenf nodunun sinüzoidlerini dolduran proliferatif Langerhans hücreleri ile arada eozinofiller görülmektedir (HE; X 400).

S-100 protein ile kuvvetli ekspresyon gösterdiği saptandı. Tanı Langerhans hücreli histiyoizitozis olarak raporlandı.

Bu bulgular ile hastada lenf nodu ve pulmoner tutulumun olduğu pulmoner Langerhans hücreli histiyoizitozis düşünüldü. Diğer sistemlerin tutulumunun araştırılmasına yönelik istenen batin ultrasonografisi (USG)'nde sol atrofik böbrek dışında patoloji saptanmadı. Olguda kemik tutulumunun değerlendirilmesi için tüm vücut kemik sintigrafisi ve direkt kemik grafileri istendi. Direkt kemik grafilerinin değerlendirilmesinde; sağ 8. arka kotta, sağ humerus başında, sol femur minör trokanterde şüpheli litik lezyonlar saptandı (Resim 5,6). Direkt kemik grafisindeki bu lezyonlar hasta randevusuna gelemediği için kemik sintigrafisi ile doğrulanamadı.

Olguya multisistemik Langerhans hücreli histiyoizitozis tanısıyla 0.5 mg/kg/gün prednizolon tedavisi başlandı, sigarayı bırakması telkin edildi.

Tedavisinin ikinci ayında fizik muayenesi normal olan olgunun PA akciğer grafisinde regresyon saptanmadı. 1.5 ay sonra hasta boyunda beliren şişlikler nedeniyle başvurdu. Fizik muayenesinde bilateral servikal bölgede orta sertlikte ağrısız multipl lenf nodları palpe edildi. Malignite olasılığının ekarte edilmesi için yatırılarak tetkik önerisini kabul etmeyen olgunun halen 1/2 paket/gün sigara kullandığı öğrenildi. Sigarayı bırakması konusunda yeniden bilgilendirildi. Tedavisinin altıncı ayında fizik muayenede palpable lenf nodlarının tamamen küçüldüğü ve kontrol toraks BT'de mediastinal lenf nodlarında küçülme, YRBT kesitlerinde nodüler lezyon-



Resim 5. Sağ humerus başı litik lezyon.



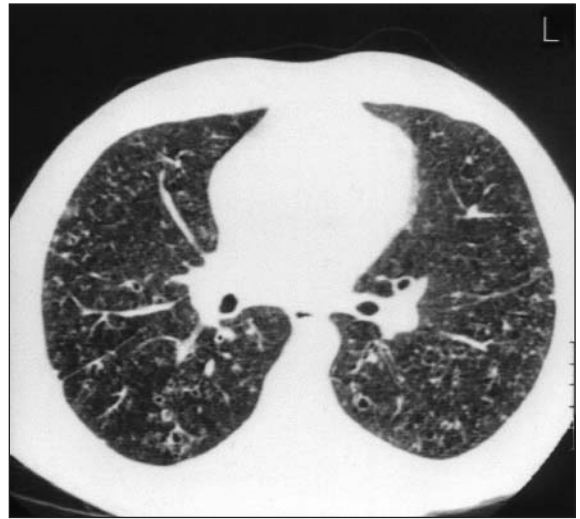
Resim 6. Sol femur torakanter minör de litik lezyon.

larda belirgin gerileme saptandı (Resim 7). Son iki aydır sigara kullanmayan olgunun steroid tedavisini bir yıla tamamlaması planlandı. Hasta halen tabibimiz altındadır.

TARTIŞMA

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis erişkinlerde görülen, nedeni bilinmeyen ama sigara içimi ile ilişkisi olduğu düşünülen nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Geniş serilerde, interstisyel akciğer hastalığı ön tanısıyla açık akciğer biyopsisi uygulanan hastaların %5'inden azında pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis tanısı konduğu bildirilmiştir (4).

Langerhans hücreli histiyositoziste pulmoner tutulum her yaştaki hasta grubunda görülebilir. Multifokal ve sistemik formlardaki hastalık daha çok infantlarda ve çocuklarda görülür. Bu yaş grubunda pulmoner tutulumun olması baskın bir özellik değildir. Erişkinlerde ise tek organ tutulumu olarak pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis sıktır ve 20-40 yaşlarında pik yapar. Eski yayınlarda erkek-



Resim 7. Tedavinin 6. ayı. YRBT'de izlenen nodüler lezyonlarda belirgin regresyon.

lerde daha çok görüldüğü bildirilmekle beraber, yeni serilerde cinsiyet farkı gözlenmemiştir. Literatürdeki bu değişim kadınlarda sigara içme sıklığının artmasına bağlı olabilir (5).

Pulmoner Langerhans hücreli histiyoizitozis farklı şekillerde bulgu verebilir. Olguların %36'sında rutin göğüs radyografisi incelemesi sırasında tanı konmaktadır (6). Yaklaşık 2/3 olguda en sık kuru öksürük ve egzersizde nefes darlığı yakınması vardır. Kilo kaybı daha nadirdir (7-9). Göğüs ağrısı başlangıç yakınması olabilir. Nadiren kot tutulumuna, %10-20 olguda ise subplevral kistik lezyonların rüptürü sonucu gelişen pnömotoraksa bağlıdır. Daha nadir olarak "wheezing" ve hemoptizi de görülebilir. Pnömotoraks, kot tutulumu veya kor pulmonale gelişen olgular dışında göğüs muayenesi genellikle normaldir. Sistemik muayenede nadiren çomak parmak görülebilir (10).

Pulmoner Langerhans hücreli histiyoizitoziste laboratuvar bulguları çoğunlukla tanısız bir değer taşımaz. Solunum fonksiyonları, parankimal lezyonun natürüne bağlı olarak oldukça değişkendir. Normal olabildiği gibi obstrüktif, restriktif ya da mikst tipte solunum fonksiyon bozukluğu saptanabilir. Difüzyon kapasitesi sıklıkla azalır. Bu patern hastalığın vasküler tutulumunu destekler (1,3,5,11).

Bizim olgumuz da literatür bilgilerine uygun olarak 3. dekaddaydı ve sigara içiyordu. Yedi ay önce başlayan nefes darlığı, öksürük, balgam, kilo kaybı ve sol yan ağrısı yakınmaları vardı. Fizik muayenesinde sağda supraklaviküler çukurda palpe edilen kitlenin dışında göğüs ve sistemik muayenesi doğaldı. Rutin laboratuvar incelemelerinde sedimentasyon yüksekliği dışında patoloji yoktu. SFT'de hafif derecede restriksiyon mevcuttu, difüzyon kapasitesi orta derecede azalmıştı.

Erişkinlerde pulmoner Langerhans hücreli histiyoizitozise deri, litik kemik lezyonları ve diabetes insipidus sık olmamakla birlikte eşlik eder ancak lenforetiküler sistem tutulumu nadirdir ve kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Bizim olgumuzda supraklaviküler çukurda palpe edilen kitlenin histopatolojik incelemesi Langerhans hücreli histiyoizitozise bağlı lenf nodu tutulumu olarak raporlandı. Olgunun fizik muayenesinde hepatosplenomegali, laboratuvar incelemelerinde trombositopeni olmaması; lenfadenopati, hepatosplenomegali ve kemik iliği tutulumu ile birlikte olan Langerhans hücreli histiyoizitozisin agresif formu Letterer-Siwe hastalığı tanısından uzaklaştırmıştır.

Langerhans hücreli histiyoizitozis ile malignite birlikteliği sanılandan daha fazladır. Langerhans hü-

creli histiyoizitozis tanısından önce, sonra ya da eş zamanlı olarak akut lösemi, Hodgkin ve nonHodgkin lenfoma, miyeloma ve solid tümör gelişimi saptanmıştır (12-14). Olgumuzda lenf nodu biyopsisinde immünohistokimyasal incelemede S-100 ile kuvvetli ekspresyon ve CD68 ile pozitif boyanma paterni özelliği lenfoma tanısından uzaklaştırmıştır.

Pulmoner Langerhans hücreli histiyoizitoziste PA akciğer grafilerindeki görünüm hastalığın evresine bağlı olarak değişmekle birlikte karakteristiktir. Diagnostik olmasa da üst ve orta zonlarda tutulum olması, kostofrenik sinüslerin korunması, erken evrede 2-10 mm nodüller, retikülodüler infiltrasyon, ilerlemiş dönemde kistler ve bal peteği görünümü, volümün korunmuş olması oldukça spesifikdir (7,10). Geçirilmiş pnömotoraksa bağlı olarak plevral kalınlaşma görülebilir. Az sayıdaki olguda mediastinal, hiler genişleme, kistik lezyonlar olmaksızın gelişen nodüller, soliter nodül, hava-sıvı seviyesi gösteren kistik lezyonlar ve asimetrik tutulum olması gibi atipik radyolojik bulgular izlenebilir (15).

Olgumuzda PA akciğer grafisinde bilateral hiler genişleme, lezyonların kostofrenik sinüsler dahil tüm akciğer zonlarını tutması, toraks BT'de mediastinal lenf nodlarında genişleme olması, pulmoner Langerhans hücreli histiyoizitozisin nadir görülen atipik radyolojik bulguları olarak yorumlandı.

Patolojik bulgular hastalığın evresine göre değişir. Erken evrede küçük hava yollarına komşu Langerhans hücrelerinin akümüasyonu ve proliferasyonu vardır. Bu hücreler terminal ve respiratuar bronşiolere doğru ilerler ve bronşioler duvarı harap ederler. Selüler lezyonlar çoğu 1-5 mm çapında olup 15 mm'ye kadar genişlikte de olabilen nodülleri oluşturur. Bunların 1/3'ü nekroze olur ve 1/2'si de balpeteği akciğerine gider. Nodüller değişik sayıda Langerhans hücresi, eozinofil, lenfosit, plazma hücresi, fibroblast ve pigmente alveoler makrofaj hücreleri içerir. Hastalık ilerledikçe selüler infiltrasyonun yoğunluğu azalır. Peribronşioler fibrozis ve skar dokusu oluşur. Langerhans hücreleri görülmez. Amfizem ve respiratuar bronşiolit genellikle eşlik eder. Bu olgularda tanı koymak güçleşir. Hematoksilen ve eosin boyası ile artmış Langerhans hücreleri gözlenerek tipik akciğer lezyonlarına tanı konabilir. Sitoplazmalarında elektron mikroskopi ile gösterilen karakteristik Birbeck granülleri tanıyı

doğrular. İmmünohistokimyasal incelemeler de tanı da kullanılmaktadır. S-100 protein, CD_{1a} ve HLA-DR boyaları Langerhans hücrelerini tanımada kullanılır (16-18).

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis tanısında transbronşiyal akciğer biyopsisi sınırlı tanı değerine sahiptir. Açık akciğer biyopsisi ya da video rehberli torakoskopik açık biyopsi ile tanı koyma oranı daha yüksektir. Bizim olgumuzda tanı transbronşiyal akciğer biyopsisi ile konmuştur. Supraklaviküler bölgede palpe edilen kitlenin, skalen lenf nodunun Langerhans hücreli histiyositozisine bağlı lenfadenomegali olduğunun gösterilmesiyle olguda pulmoner Langerhans hücreli histiyositozisin multifokal hastalık formunda olduğu saptanmıştır. Çekilen tüm vücut direkt kemik grafilerinde 8. arka kot, humerus ve sol femurda litik lezyonlar saptandı. Literatürde kistik kemik lezyonlarının %4-20 oranında saptanabileceği bildirilmiştir (7). Kemik tutulumuna bağlı lokalize ağrı ve patolojik kırık gelişebilmektedir. Olgumuzda kemik tutulumu asemptomatiktir. Kemik tutulumu genellikle soliterdir, yassı kemiklerde daha sık görülmekle birlikte, radyolojik patern tanısaldır (19).

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis tedavisinde ilk adım sigaranın bırakılmasıdır. Kortikosteroidler, düzeltici etkileri konusunda çok sınırlı veri olmakla birlikte, medikal tedavinin temelini oluşturmaktadır. Progresif ve semptomatik olgularda kullanılması gerektiğini bildiren olgu sunuları, sigara bırakmanın katkısını ayırt etmede yetersizdirler (1). Bugünkü verilerle alternatif, efektif bir tedavi olmadığı için granülomlar ve inflamatuvar sürecin gerileme ümidi olan semptomatik olgularda (0.5-1 mg/kg/gün, 6-12 ay) uygulanması doğru bir yaklaşımdır. Vinblastin, metotreksat, siklofosfamid, etoposid gibi kemoterapötik ilaçlar sadece multiorgan tutulumu olan ya da steroide yanıtsız progresif hastalığı olan olgularda kullanılmaktadır (1,7). Radyoterapi semptomatik kemik lezyonlarında palyatif tedavide kullanılabilir; bunun dışında tedavide yeri yoktur. Ciddi solunum yetmezliği olan olgularda transplantasyon uygulanabilir (20). Gen, monoklonal antikor ve sitokin tedavileri gelecekteki potansiyel tedavi yaklaşımlarıdır (7).

Olgumuzda YRBT'de nodüler lezyonların izlenmesi ve multifokal tutulumun olması gibi gerekçelerle 0.5 mg/kg/gün'den steroid tedavisi başlanmıştır ve

sigarayı bırakması telkin edilmiştir. Tedavinin ikinci ayında servikal bölgede lenfadenopatilerin geliştiği saptandığında olgu halen 1/2 paket/gün sigara kullanıyordu. Steroid tedavisinin altıncı ayında yapılan kontrolünde ise fizik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmazken, toraks BT'de lenf nodlarında küçülme ve YRBT'de nodüler lezyonlarda gerileme saptandı. Olgunun son iki aydır sigara kullanmadığı öğrenildi. Klinik ve radyolojik bulgularındaki düzelmede sigarayı bırakmasının etkili olduğu düşünülmekle birlikte, multifokal tutulumunun olması göz önünde bulundurularak steroid tedavisinin 12 aya tamamlanması planlandı.

Kötü prognoz kriterleri; ileri yaş ve birden fazla organ tutulumunun olması, kostofrenik açılarının tutulması, ileri derecede azalmış difüzyon kapasitesi, tekrarlayan pnömotorakstır (21). Bizim olgumuzda kostofrenik açılarının tutulumu dahil atipik radyolojik bulgular ve lenf nodu tutulumunun da olması kötü prognostik faktörlerin varlığını göstermektedir. Olgumuzda hem akciğerdeki lezyonlarda hem de lenf nodlarında sigaranın bırakılması ile gerileme olduğu düşüncesi ön planda olsa da bu iyilik halinde kortikosteroidlerin katkısı göz ardı edilememiştir. Olgu halen takibimiz altındadır.

KAYNAKLAR

1. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. N Eng J Med 2000;342:1969-78.
2. Malpas JS. Langerhans' cell histiocytosis. Hematology-Oncology Clinics of North America 1988;12:259-68.
3. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Thorax 2000;55:405-16.
4. Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. Hum Pathol 1983;14:847-56.
5. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of the lung. Medicine 1981;60:385-96.
6. Schönfeld N, Frank W, Weaning S. Clinical and radiological features, lung function and therapeutic result in pulmonary histiocytosis X. Respiration 1983;60:38-44.
7. King TE, Crausman RS. Pulmonary histiocytosis X. In: Fishman AP, Eliass JA, Fishman JA (eds). Fishman's pulmonary disease and disorders. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill Companies, 1998;1163-70.
8. Yılmaz Ü, Özkul M, Memiş L, Erdoğan Y. Pulmoner eozinofilik granülom: Bir olgu nedeniyle. Solunum 1992;3: 405-14.
9. Biber Ç, Yılmaz Ü, Sönmez M, Erdoğan Y, Ergün P. Pulmoner eozinofilik granülom. Solunum Hastalıkları 1999; 10:267-70.

10. Travis WD, Borok Z, Rous JH. Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X): A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:971-86.
11. Crausman RS, Jennings CA, Tudor RM. Pulmonary histiocytosis X. *Care Med* 1996;153:426-35.
12. Ng WK, Lam KY, Ng IOL. Langerhans' cell histiocytosis: Possible association with a malignant germ cell tumor. *J Clin Pathol* 1995;963-5.
13. Egeler RM, Neglia JP, Pucetti DM. Association of Langerhans' cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 1993;71:865-73.
14. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking related interstitial lung diseases: A concise review. *Eur Resp J* 2001;17:122-32.
15. Brauwner MW, Grenier P, Tidjani K. CT evaluation of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Radiology* 1997;204:497-502.
16. Soler P, Chollet S, Jacque C. Immunocytochemical characterization of pulmonary histiocytosis X cells in lung biopsies. *Am J Pathol* 1985;118:439-51.
17. Lieberman PH, Jones CR, Steinman RM. Langerhans' cell (eosinophilic) granulomatosis a clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am J Surg Pathol* 1996;5:519-22.
18. Tazi A, Montcelly L, Bergeron A. Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Am J Res Crit Care Med* 1998;157:2007-10.
19. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. *Cancer* 1995;76:2471-84.
20. Habib SB, Congleton J, Carr D. Recurrence of recipient Langerhans' cell histiocytosis following bilateral lung transplantation. *Thorax* 1998;53:323-5.
21. Dellobbe A, Durie J, Duhamel A. Determinants of survival in pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur Respir J* 1996;9:2002-6.

Yazışma Adresi

Pınar ERGÜN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Keçiören/ANKARA