2. Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositoz (PLHH)

Prof. Dr. Özlem Erçen DİKEN[1], Uzm. Dr. Nurten AYSAN[2]

[1] SBÜ, Adana Tıp Fakültesi, Adana Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana
[2] Adana Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Adana

ÖZET

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz (PLHH), özellikle genç erişkinlerde görülen ve sigara maruziyetiyle güçlü ilişki gösteren nadir bir difüz kistik akciğer hastalığıdır. Güncel moleküler bulgular, Langerhans hücreli histiyositozun inflamatuvar özelliklerin eşlik ettiği klonal miyeloid bir neoplazi olduğunu ve MAPK-ERK sinyal yolundaki somatik değişikliklerin hastalık patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Klinik seyir asemptomatik hastalıktan progresif solunum fonksiyon kaybı ve ciddi pulmoner komplikasyonlara kadar değişkenlik gösterebilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide üst ve orta akciğer zonlarında baskın nodül, kaviter nodül ve düzensiz kistlerin birlikteliği karakteristik radyolojik paterni oluşturur. Tanı klinik özellikler, inhale maruziyet öyküsü ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesine dayanırken, seçilmiş olgularda histopatolojik ve moleküler incelemeler gerekebilir. Tedavinin temelini sigara ve diğer zararlı inhale maruziyetlerin sonlandırılması oluşturur. Progresif hastalıkta kladribin gibi sistemik tedaviler, uygun moleküler değişikliklerin bulunduğu seçilmiş olgularda ise hedefe yönelik tedaviler değerlendirilebilir. Uzun dönem izlemde solunum fonksiyonlarının takibi ile spontan pnömotoraks, pulmoner hipertansiyon ve solunum yetmezliği gibi komplikasyonların erken tanınması önemlidir. PLHH'nin genel prognozu görece iyi olmakla birlikte klinik seyrin bireyler arasında değişken olması, tanı, tedavi ve izlem yaklaşımının bireyselleştirilmesini gerektirir.

GİRİŞ

Pulmoner langerhans hücreli histiyositoz (PLHH), erişkinlerde görülen, akciğer parankimini etkileyen ve sigara maruziyetiyle güçlü ilişki gösteren nadir bir difüz kistik akciğer hastalığıdır. Geçmişte ağırlıklı olarak inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilirken, son yıllarda elde edilen moleküler veriler Langerhans hücreli histiyositozun inflamatuvar özelliklerin eşlik ettiği klonal miyeloid bir neoplazi olduğunu ortaya koymuştur (1). Özellikle MAPK-ERK sinyal yolundaki somatik değişikliklerin gösterilmesi, hastalığın biyolojik mekanizmalarının anlaşılmasında önemli bir dönüm noktası olmuştur. Erişkinlerde PLHH, akciğerle sınırlı tek sistem hastalığı olarak ortaya çıkabileceği gibi multisistem Langerhans hücreli histiyositozun pulmoner tutulumu şeklinde de görülebilir (2,3). Erişkinlerde Langerhans Hücreli Histiyositozun Sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

PLHH'nin gerçek görülme sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın nadir olması, bazı olguların asemptomatik seyretmesi ve tipik klinik-radyolojik özelliklerin bulunduğu hastalarda histopatolojik doğrulamaya her zaman gereksinim duyulmaması epidemiyolojik verilerin sınırlı kalmasına yol açmaktadır.

Tablo 1. LAM tanı algoritması.

Alt tip	Tanım
Unifokal LHH	Herhangi bir organda tek lezyon bulunması
Tek sistem pulmoner LHH	İzole akciğer tutulumu (çoğunlukla sigara ile ilişkili)
Tek sistem multifokal LHH	Herhangi bir organda birden fazla lezyon bulunması
Multisistem LHH	İki veya daha fazla organ ya da sistemin tutulması

LHH: Langerhans hücreli histiyositoz.

Kaynak: Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. Blood. 2022;139:2601-2621. Tablo 2'den Türkçe'ye uyarlanmıştır.

Hastalık ağırlıklı olarak genç erişkinlerde görülmekte ve olguların önemli bir bölümü 20-40 yaş arasında tanı almaktadır. Geçmiş serilerde erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilen PLHH'nin cinsiyet dağılımının, toplumdaki sigara kullanım örüntülerini yansıttığı düşünülmektedir. Güncel kohortlarda hastalığın her iki cinsiyeti de etkilediği ve belirgin erkek baskınlığının giderek daha az gözlendiği bildirilmektedir (2-4).

PLHH'nin epidemiyolojik açıdan en belirgin özelliği tütün maruziyetiyle olan güçlü ilişkisidir. Hastaların büyük çoğunluğunda aktif sigara kullanımı veya belirgin bir sigara öyküsü bulunmaktadır. Bununla birlikte yoğun sigara maruziyeti bulunan bireylerin yalnızca küçük bir bölümünde hastalığın gelişmesi, sigaranın tek başına yeterli olmadığını ve bireysel biyolojik yatkınlık ile hastalığa özgü moleküler mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmektedir (2-4). Son yıllarda elektronik sigara ve esrar gibi diğer inhale maruziyetlerin de değerlendirilmesi önerilmekle birlikte, bu maruziyetlerin PLHH gelişimindeki kesin rolleri henüz tam olarak ortaya konmamıştır (2-4).

ETİYOPATOGENEZ VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozun patogenezi, çevresel maruziyetler, inflamatuvar yanıt ve edinilmiş somatik moleküler değişikliklerin etkileşimiyle şekillenen çok bileşenli bir süreçtir. Sigara ile güçlü ilişkisi nedeniyle hastalık uzun süre reaktif inflamatuvar bir bozukluk olarak değerlendirilmiş; ancak Langerhans hücreli histiyositoz lezyonlarında klonal hücre popülasyonlarının ve hücresel proliferasyonu düzenleyen sinyal yollarındaki somatik değişikliklerin gösterilmesi bu yaklaşımı değiştirmiştir. Günümüzde Langerhans hücreli histiyositoz, neoplastik ve inflamatuvar özelliklerin bir arada bulunduğu klonal miyeloid kökenli bir hastalık olarak kabul edilmektedir (2,3).

PLHH gelişimiyle en güçlü ilişki gösteren çevresel etken sigara dumanıdır. Tütün dumanının bronşioler epitelde oluşturduğu hasar ve lokal immün yanıtın, miyeloid kökenli hücrelerin akciğer dokusuna göçünü ve lezyon bölgelerinde birikimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Erken lezyonların küçük hava yolları çevresinde yoğunlaşması bu ilişkiyi desteklemektedir. Bununla birlikte sigara kullananların yalnızca küçük bir bölümünde hastalığın gelişmesi, çevresel maruziyetin tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Lezyonlarda patolojik Langerhans hücrelerinin yanı sıra eozinofiller, lenfositler ve makrofajların bulunması ve bu hücreler arasındaki sitokin-kemokin etkileşimi, inflamatuvar mikroçevrenin devamlılığına katkıda bulunmaktadır (3,4).

PLHH patogenezindeki en önemli moleküler gelişmelerden biri MAPK-ERK sinyal yolunun rolünün ortaya konmasıdır. Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve yaşamını sürdürmesi gibi temel işlevleri düzenleyen bu yolak, somatik genetik değişiklikler sonucunda sürekli aktive olabilmektedir (5). En iyi tanımlanmış değişiklik BRAF V600E mutasyonu olmakla birlikte, MAP2K1 başta olmak üzere MAPK-ERK yolunun farklı basamaklarını etkileyen başka genetik değişiklikler de bildirilmiştir (6). Bu değişikliklerin büyük ölçüde birbirini dışlayan biçimde saptanması, farklı genetik olayların ortak bir sinyal yolunun aktivasyonu üzerinden benzer hastalık fenotipine yol açabileceğini düşündürmektedir (2,3).

Moleküler bulgular klinik değerlendirme ve tedavi açısından da önem taşımaktadır. Güncel uluslararası uzlaşı önerilerine göre uygun doku örneği bulunan hastalarda BRAF V600E mutasyonunun araştırılması önerilmektedir. BRAF V600E saptanmayan olgularda, özellikle sistemik veya hedefe yönelik tedavinin gündeme geldiği durumlarda ve teknik olanaklar elverdiğinde, MAPK-ERK yolundaki diğer moleküler

değişikliklerin daha geniş analizlerle değerlendirilmesi düşünülebilir (2). Moleküler profilin belirlenmesi seçilmiş hastalarda hedefe yönelik tedavilerin planlanmasına katkı sağlayabilir.

Bu patogenetik süreçler hastalığın zaman içinde değişen morfolojik görünümüne de yansır. Erken evrede küçük hava yolları çevresinde inflamatuvar nodüller gelişirken, ilerleyen dönemde bu lezyonlarda kavitasyon ortaya çıkabilir. İnflamatuvar hücresel komponentin azalması ve bronşioler destrüksiyon ile yeniden yapılanmanın belirginleşmesi sonucunda düzensiz şekilli kistler gelişir. Böylece aynı akciğerde nodül, kaviter nodül ve farklı morfolojilerde kistlerin birlikte bulunması, hastalığın farklı gelişim aşamalarındaki lezyonların eş zamanlı varlığını yansıtabilir (3,4).

KLİNİK BULGULAR

Pulmoner langerhans hücreli histiyositozda klinik tablo geniş bir çeşitlilik gösterir. Bazı hastalar herhangi bir yakınması olmaksızın, başka bir nedenle yapılan toraks görüntülemesi sırasında tanı alırken; semptomatik olgular solunumsal yakınmalar, spontan pnömotoraks veya ileri hastalıkta belirgin fonksiyonel etkilenme ile başvurabilir. Radyolojik tutulumun yaygınlığı ile semptomların derecesi her zaman uyumlu olmadığından, görüntüleme bulguları klinik durumla birlikte değerlendirilmelidir (3,4).

Kuru öksürük ve efor dispnesi en sık bildirilen solunumsal yakınmalardır. Hastalık ilerledikçe nefes darlığı belirginleşebilir ve fiziksel aktivite kapasitesi azalabilir. Göğüs ağrısı ve balgam çıkarma daha seyrek görülür. Ateş, gece terlemesi, halsizlik ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel belirtiler de tabloya eşlik edebilir; ancak genellikle pulmoner semptomlar kadar ön planda değildir (3,4,7).

Spontan pnömotoraks PLHH'nin dikkat çekici klinik prezentasyonlarından biridir ve bazı olgularda hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Kistik akciğer tutulumuyla ilişkili olan pnömotoraksın tekrarlama eğilimi de klinik açıdan önem taşır. Bu nedenle özellikle genç veya orta yaşlı, sigara kullanan ve açıklanamayan spontan pnömotoraksla başvuran hastalarda, karakteristik radyolojik değişikliklerin de bulunması halinde PLHH ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (3,4,7).

Fizik muayene çoğu hastada tanıya özgü bulgu sağlamaz ve erken evrede solunum sistemi muayenesi tamamen normal olabilir. Hastalık ilerledikçe hipoksemi ve solunum yetmezliğini düşündüren bulgular ortaya çıkabilir. Pulmoner hipertansiyon gelişen olgularda ise efor dispnesinin belirginleşmesi, egzersiz kapasitesinde azalma ve ileri dönemde sağ kalp yetersizliğine ait klinik bulgular görülebilir (4,7).

PLHH akciğerle sınırlı seyredebilmekle birlikte, Langerhans hücreli histiyositozun farklı organları etkileyebilen sistemik bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle pulmoner tutulum saptanan hastalarda ekstrapulmoner hastalığa işaret edebilecek yakınmalar sorgulanmalı ve ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Kemik ağrısı, deri lezyonları, lenfadenopati, poliüri ve polidipsi ile diğer endokrin bozuklukları düşündüren belirtiler multisistem tutulum açısından uyarıcı olabilir. Başlangıç değerlendirmesinde hastalık yaygınlığının ve olası ekstrapulmoner tutulumun belirlenmesi amacıyla, distal ekstremiteleri de kapsayan verteks-ayak parmakları arası tüm vücut ^{18}F-FDG PET/BT önerilir. PET/BT bulguları klinik değerlendirme ve gerektiğinde organa özgü görüntüleme yöntemleriyle birlikte yorumlanmalıdır (2).

Hastalığın zaman içindeki seyri de olgular arasında farklılık gösterebilir. Bazı hastalarda sigaranın bırakılmasını takiben semptomlarda ve radyolojik değişikliklerde gerileme izlenirken, bazı olgularda maruziyet sonlandırılsa dahi fonksiyonel kötüleşme devam edebilir. İlerleyici hastalıkta hava akımı kısıtlanması, gaz transferinde azalma, egzersiz kapasitesinde kayıp ve ileri evrede kronik solunum yetmezliği gelişebilir (3,4,7). Bu nedenle klinik değerlendirme yalnızca hastanın başvuru sırasındaki bulgularına değil, semptomların ve solunum fonksiyonlarının zaman içindeki değişimine de dayanmalıdır.

RADYOLOJİK BULGULAR

Görüntüleme, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozun tanısal değerlendirmesinde temel bir yere sahiptir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT), lezyonların morfolojisini ve akciğerdeki dağılımını ayrıntılı olarak göstermesi nedeniyle en değerli görüntüleme yöntemidir. Uygun klinik özelliklerle birlikte karakteristik YRBT paterninin bulunması PLHH tanısını güçlü biçimde destekler ve bazı hastalarda invaziv tanısal girişim gereksinimini azaltabilir (3,4,7).

Akciğer grafisi erken veya sınırlı hastalıkta normal olabilir. Hastalık ilerledikçe bilateral retikülonodüler opasiteler ve kistik değişiklikler görülebilir; ileri evrelerde akciğer hacimleri genellikle korunur veya artabilir. Direkt grafi küçük nodüllerin ve erken kistik lezyonların gösterilmesinde sınırlı olduğundan, PLHH şüphesinde ayrıntılı değerlendirme YRBT ile yapılmalıdır (4,7).

PLHH'nin karakteristik tomografik görünümü, farklı evrelerdeki nodüler ve kistik lezyonların aynı akciğerde bir arada bulunmasıdır. Erken dönemde küçük sentrilobüler nodüller ön plandayken, zamanla bazı nodüllerde kavitasyon gelişebilir ve bunlar kistik lezyonlara dönüşebilir. Kistler başlangıçta daha küçük, yuvarlak ve kalın duvarlı olabilir; ilerleyen evrelerde duvarları incelerek düzensiz, bilobüle, dallanan veya birleşmiş kompleks şekiller kazanabilir (8). İleri hastalıkta nodüler komponent azalırken farklı boyut ve morfolojideki kistler baskın hale gelir (3,4).

Lezyonların dağılımı tanıda önemli bir diğer özelliktir. Tutulum genellikle bilateral olup üst ve orta akciğer zonlarında belirgindir; kostofrenik açıların ve akciğer bazallerinin görece korunması klasik PLHH paterninin önemli bir parçasıdır. Bununla birlikte ileri hastalıkta lezyonlar alt zonlara uzanabilir ve her hastada tipik dağılım görülmeyebilir. Nodül, kaviter nodül ve düzensiz kistlerin bu karakteristik dağılımla birlikte bulunması tanısal özgüllüğü artırır (3,4,7).

YRBT pulmoner komplikasyonların değerlendirilmesine de katkı sağlar. Kistik akciğer tutulumu spontan pnömotoraks gelişimiyle ilişkili olabilir ve ileri hastalıkta yaygın kistik parankimal destrüksiyon izlenebilir. Pulmoner hipertansiyonu bulunan bazı hastalarda pulmoner arter genişlemesi veya sağ kalp yüklenmesini düşündüren dolaylı bulgular saptanabilse de pulmoner hipertansiyon değerlendirmesi yalnızca bilgisayarlı tomografi bulgularına dayandırılmamalıdır (3,4).

Radyolojik bulgular hastanın yaşı, sigara ve diğer inhale maruziyet öyküsü, klinik özellikleri ve solunum fonksiyonlarıyla birlikte değerlendirilmelidir. Tipik radyolojik patern PLHH için güçlü bir tanısal ipucu sağlarken, yalnızca nodüler veya yalnızca kistik lezyonların bulunduğu ya da dağılımın atipik olduğu olgularda diğer nodüler ve difüz kistik akciğer hastalıkları dışlanmalı ve gerekli durumlarda histopatolojik doğrulama düşünülmelidir (2-4,7). Radyolojik örnekler Resim 1'de gösterilmiştir.

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozda solunum fonksiyon testleri (SFT), hastalığın fizyolojik etkilenme düzeyinin belirlenmesi ve zaman içindeki değişimin izlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Radyolojik tutulum ile fonksiyonel bozukluğun derecesi her zaman paralellik göstermediğinden, SFT sonuçları görüntüleme bulgularıyla birlikte değerlendirilmelidir. Güncel uluslararası uzlaşı önerilerinde yeni tanı alan hastalarda başlangıç değerlendirmesinin spirometri, akciğer volümleri ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesini (DLCO) içermesi önerilmektedir (2,3).

Solunum fonksiyonları hastalığın evresine ve yaygınlığına göre önemli değişkenlik gösterebilir ve erken dönemde tamamen normal olabilir. Fonksiyonel etkilenme geliştiğinde obstrüktif, restriktif veya mikst ventilatuvar bozukluk saptanabilir. Bronşiolosentrik hastalık süreci ve küçük hava yollarının etkilenmesi hava akımı obstrüksiyonuna katkıda bulunurken, ileri kistik hastalıkta hava hapsi ve hiperinflasyon görülebilir. Buna karşılık fibrotik değişikliklerin belirgin olduğu bazı olgularda restriktif özellikler ön plana çıkabilir (3,4,7).

DLCO azalması PLHH'de en sık karşılaşılan fonksiyonel bozukluklardan biridir. Gaz transferindeki azalma; parankimal destrüksiyon, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği ve pulmoner vasküler yatağın etkilenmesi gibi farklı mekanizmalarla ilişkili olabilir. Bu nedenle DLCO düşüklüğünün derecesi radyolojik parankimal hastalık yüküyle her zaman uyumlu değildir. Görüntüleme bulgularıyla açıklanamayacak ölçüde düşük DLCO veya takip sırasında belirgin DLCO kaybı saptandığında pulmoner vasküler tutulum ve pulmoner hipertansiyon olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır (3,4,7).

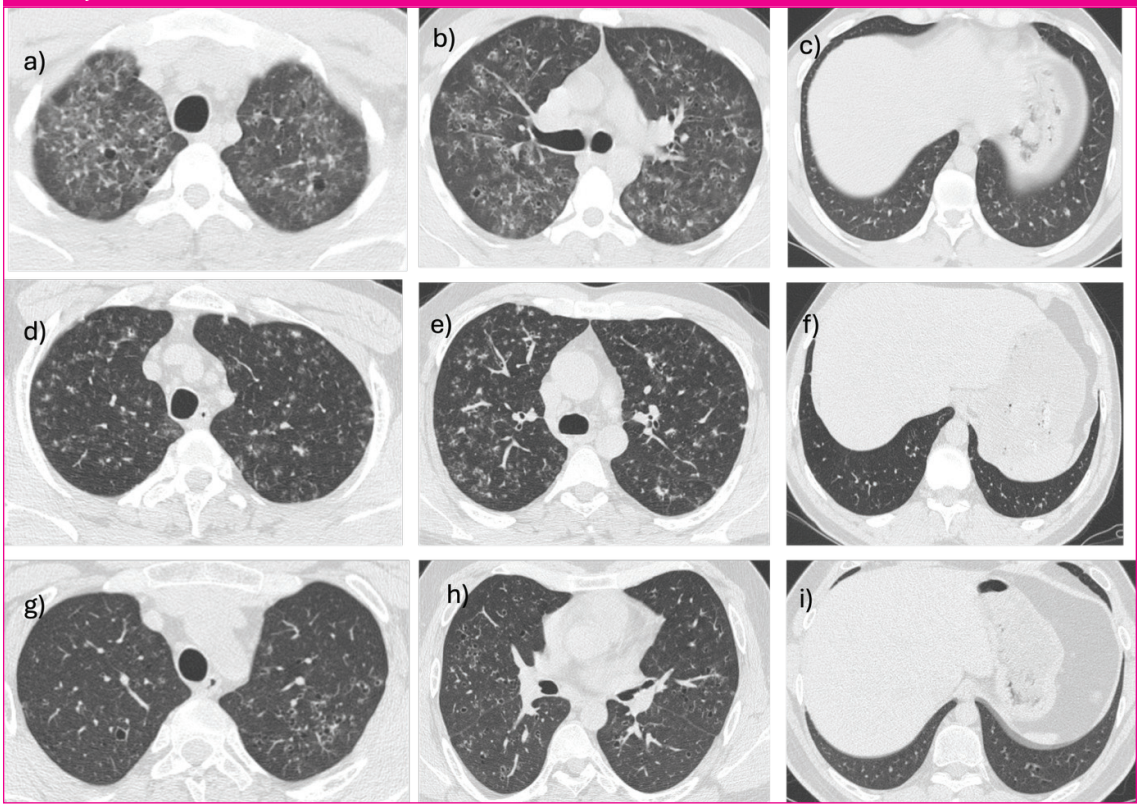
İstirahatte oksijenasyon korunmuş olsa bile egzersiz sırasında gaz değişim bozukluğu belirginleşebilir. Eforla dispne, egzersiz kapasitesinde azalma ve oksijen desatürasyonu özellikle daha ileri hastalıkta görülebilir. Altı dakika yürüme testi gibi egzersiz değerlendirmeleri, semptomatik hastalarda fonksiyonel kapasitenin ve efor sırasında ortaya çıkan hipokseminin değerlendirilmesine yardımcı olabilir (3,4,7).

SFT'nin önemli kullanım alanlarından biri de hastalığın uzun dönem izlemidir. Tek bir ölçüm gelecekteki klinik seyri belirlemek için yeterli değildir; buna karşılık ardışık değerlendirmelerde FEV_1, FVC ve özellikle DLCO'daki değişiklikler fonksiyonel progresyonun saptanmasına katkı sağlar. Bu nedenle PLHH takibinde semptomlar ve radyolojik bulguların yanı sıra seri solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi önemlidir (2,3,7). Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozda temel klinik, fonksiyonel ve görüntüleme bulguları Tablo 2'de verilmiştir.

TANISAL YAKLAŞIM

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz tanısı; klinik özellikler, inhale maruziyet öyküsü, radyolojik bulgular ve gerekli durumlarda histopatolojik incelemenin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Genç

Resim 1. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozlu üç farklı hastaya ait toraks BT görüntüleri. A-C. Yirmi yedi yaşı, 20 paket-yıl sigara öyküsü bulunan erkek hasta; klinik ve radyolojik bulguların multidisipliner konseyde birlikte değerlendirilmesiyle PLHH tanısı konulmuştur. D-F. Kırk dört yaş, 10 paket-yıl sigara öyküsü bulunan erkek hasta; akciğer wedge rezeksiyonla immünohistokimyasal incelemede CD1a ve S100 pozitifliği saptanarak bulgular PLHH'u desteklenmiştir. G-İ. Yirmisekiz yaş, 10 paket-yıl sigara öyküsü bulunan erkek hasta; sağ skapula biyopsisinin Langerhans hücreli histiyositoz ile uyumlu bulunmasının ardından pulmoner tutulumu saptamak için çekilen toraks BT'de PLHH ile uyumlu lezyonlar izlenmiştir.



veya orta yaşlı, sigara öyküsü bulunan bir hastada üst ve orta akciğer zonlarında baskın nodül, kaviter nodül ve düzensiz kistlerin birlikteliği PLHH açısından güçlü bir tanısal ipucudur. Tipik klinik-radyolojik özelliklerin bulunduğu bazı hastalarda akciğer biyopsisi yapılmadan tanıya ulaşılabilirken; radyolojik paternin atipik olduğu, alternatif tanıların dışlanamadığı veya kesin tanının tedavi yaklaşımını değiştireceği durumlarda histopatolojik doğrulama önem kazanır. Tanısal değerlendirme sırasında kemik ağrısı, deri lezyonları, poliüri ve polidipsi gibi multisistem hastalığı düşündürebilecek bulgular da sorgulanmalıdır (2-4,7).

Bronkoskopi seçilmiş hastalarda tanısal değerlendirmeye katkı sağlayabilir. Bronkoalveoler lavaj (BAL), özellikle enfeksiyonların ve alternatif akciğer hastalıklarının dışlanmasında yararlı olmakla birlikte, PLHH tanısını tek başına doğrulamak için yeterli değildir. BAL sıvısında CD1a pozitif hücrelerin toplam hücrelerin %5'inden fazlasını oluşturması, uygun klinik ve radyolojik bulguların varlığında tanıyı güçlü biçimde destekleyebilir (9). Bununla birlikte bu düzeyde artış hastaların yalnızca bir bölümünde saptandığından yöntemin duyarlılığı düşüktür. Ayrıca CD1a pozitif hücrelerde daha düşük oranlı artış sigara içen sağlıklı bireylerde ve bazı diğer akciğer hastalıklarında da görülebilir. Langerin (CD207) pozitif hücrelerin gösterilmesi daha özgül olmakla birlikte, BAL'ın tanısal değeri yine sınırlıdır. Bu nedenle negatif BAL sonucu PLHH'yi dışlamaz; BAL bulguları klinik özellikler, sigara ve diğer inhale maruziyet öyküsü ve YRBT paterniyle birlikte değerlendirilmelidir (3,4,7).

Doku örneklemesi gereken hastalarda biyopsi yöntemi klinik durum ve radyolojik tutulum dikkate alınarak seçilmelidir. Transbronşiyal akciğer biyopsisinin tanısal verimi, lezyonların yamalı ve bronşiolosentrik dağılımı nedeniyle sınırlı olabilir. Cerrahi akciğer biyopsisi daha geniş doku örneği sağlayabilmekle

Tablo 2. Pulmoner langerhans hücreli histiyositozda temel klinik, fonksiyonel ve görüntüleme bulguları.

Değerlendirme alanı	Temel bulgular
Pulmoner tutulum sıklığı	Erişkin LHH olgularının yaklaşık %40-50'sinde pulmoner tutulum görülür; hastalık çoğunlukla akciğerle sınırlı tek sistem hastalığı şeklindedir.
Klinik bulgular	Hastaların yaklaşık %60-70'inde solunumsal belirtiler bulunur. En sık kuru öksürük ve efor dispnesi görülür.
Pnömotoraks	Hastaların yaklaşık %10'u spontan pnömotoraks ile başvurabilir. Pnömotoraks tekrarlama eğilimi gösterebilir.
Solunum fonksiyon testleri	Obstrüktif, restriktif veya mikst ventilatuvar bozukluk saptanabilir; olguların yaklaşık %10'unda solunum fonksiyonları normal olabilir.
DLCO	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde azalma en sık görülen fonksiyonel bozukluktur ve hastaların yaklaşık %80-90'ında saptanabilir.
Akciğer grafisi	Üst ve orta akciğer alanlarında baskın retikülonodüler değişiklikler görülebilir; erken veya sınırlı hastalıkta grafi normal olabilir.
YRBT	Üst ve orta zonlarda baskın nodül, kaviter nodül ve farklı boyut ve şekillerde kistler karakteristiktir. Kostofrenik açıların görece korunması tanıyı destekler.
Hastalık evresi ve YRBT	Erken evrede nodüller ve kaviter nodüller ön plandayken, ileri evrede düzensiz ve kompleks kistik lezyonlar baskın hale gelir.
Tanısal yaklaşım	Sigara maruziyeti bulunan hastada karakteristik YRBT paterni PLHH tanısını güçlü biçimde destekler. Atipik görünüm, alternatif tanı olasılığı veya tedavi kararını etkileyecek belirsizlik durumunda histopatolojik doğrulama düşünülmelidir.
Bronkoskopi ve BAL	Bronkoskopik görünüm normal veya nonspesifik inflamatuvar olabilir. BAL daha çok enfeksiyonların ve alternatif tanıların dışlanmasına katkı sağlar; PLHH'yi tek başına doğrulamadaki duyarlılığı düşüktür.
FDG PET/BT	Pulmoner nodüller ve kalın duvarlı kistler FDG tutulumu gösterebilir. FDG tutulumu maligniteye özgü olmadığından PET/BT, PLHH lezyonlarını malign pulmoner lezyonlardan güvenilir biçimde ayıramaz.
PET/BT'nin temel kullanım alanı	Başlangıçta ekstrapulmoner tutulumun araştırılması, hastalık yaygınlığının belirlenmesi ve uygun hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesidir.

BAL: Bronkoalveoler lavaj; DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; FDG PET/BT: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi; LHH: Langerhans hücreli histiyositoz; PLHH: Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz; YRBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.

Kaynak: Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. Blood. 2022;139:2601-2621 temel alınarak hazırlanmıştır.

birlikte invaziv bir yöntemdir. Bu nedenle biyopsi kararı verilirken radyolojik dağılım, hastanın genel durumu, işlem riski ve elde edilecek sonucun klinik yönetime katkısı birlikte değerlendirilmelidir (3,4,7).

Histopatolojik görünüm hastalığın evresine göre değişir. Erken lezyonlarda küçük hava yolları çevresinde kümelenen Langerhans hücrelerine eozinofiller, lenfositler ve makrofajlar eşlik ederek bronşiolosentrik bir patern oluşturur. Hastalık ilerledikçe Langerhans hücrelerinin yoğunluğu azalırken bronşioler destrüksiyon, fibrotik yeniden yapılanma ve kistik değişiklikler belirginleşir; bu nedenle ileri evredeki kistik lezyonlardan alınan örneklerde histopatolojik tanı güçleşebilir. İmmünohistokimyasal incelemede patolojik Langerhans hücreleri CD1a ve langerin (CD207) ekspresyonu gösterir. S100 proteini de sıklıkla pozitif olmakla birlikte özgüllüğü daha düşüktür ve tek başına tanısal kabul edilmemelidir (2-4).

Tanı doğrulandıktan sonra moleküler değerlendirme, özellikle sistemik veya hedefe yönelik tedavinin düşünüldüğü hastalarda klinik yaklaşıma katkı sağlayabilir. Uluslararası uzlaşı önerilerinde BRAF V600E mutasyon durumunun değerlendirilmesi önerilmekte; BRAF V600E negatif olgularda yeterli materyal ve teknik olanak bulunması halinde MAPK-ERK yolundaki diğer moleküler değişikliklerin araştırılması düşünülebilmektedir (2). Erişkinlerde Langerhans Hücreli Histiyositozda Başlangıç Değerlendirmesi Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Pulmoner langerhans hücreli histiyositozda başlangıç değerlendirmesi.

Değerlendirme alanı	Tüm hastalarda	Klinik bulgulara göre seçilmiş hastalarda
Öykü ve maruziyetlerin değerlendirilmesi	Sigara kullanımı: aktif/eski kullanım, paket-yıl, bırakma girişimleri ve pasif maruziyet Diğer inhale maruziyetler: elektronik sigara, esrar ve mesleki/çevresel maruziyetler Pulmoner belirtiler: kuru öksürük, efor dispnesi, göğüs ağrısı ve egzersiz kapasitesinde azalma Spontan pnömotoraks ve önceki plevral girişim öyküsü Ekstrapulmoner belirtiler: kemik ağrısı, deri lezyonları, lenfadenopati, poliüri, polidipsi ve diğer endokrin veya nörolojik yakınmalar	Belirti ve bulgulara göre olası organ tutulumuna yönelik ayrıntılı öykü Sigara bırakma gereksinimi bulunan hastalarda yapılandırılmış bırakma desteğinin planlanması
Fizik muayene	Yaşamsal bulgular ve istirahat oksijen satürasyonu Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayenesi Deri ve saçlı deri, oral kavite ve lenf nodlarının değerlendirilmesi Kemik hassasiyeti ile endokrin veya nörolojik tutuluma işaret edebilecek bulguların araştırılması	Klinik yakınmalar ve olası ekstrapulmoner organ tutulumuna yönelik ayrıntılı sistem muayenesi
Pulmoner görüntüleme ve fonksiyonel değerlendirme	Toraks YRBT Spirometri, akciğer volümleri ve DLCO'yu içeren tam SFT İstirahat oksijen satürasyonu	Semptomatik hastalarda altı dakika yürüme testi ve eforla oksijen desatürasyonunun değerlendirilmesi Parankimal hastalıkla açıklanamayan dispne veya orantısız DLCO düşüklüğünde transtorasik ekokardiyografi PH şüphesinin devam ettiği hastalarda sağ kalp kateterizasyonu Komplikasyon veya alternatif tanı şüphesinde ek toraks görüntülemesi
Hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi	Distal ekstremiteleri de kapsayan verteks-ayak parmakları arası tüm vücut 18F-FDG PET/BT Ekstrapulmoner LHH belirtilerinin klinik olarak araştırılması	Nörolojik veya endokrin bulgu varlığında kontrastlı beyin ve/veya hipofiz MRG Kemik, deri, karaciğer, dalak veya diğer organ tutulumundan şüphelenildiğinde organa yönelik görüntüleme ve uzmanlık değerlendirmesi
Laboratuvar histopatolojik ve moleküler değerlendirme	Diferansiyel lökosit sayımını içeren tam kan sayımı Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren biyokimyasal değerlendirme C-reaktif protein Sabah serum ve idrar osmolalitesi, sabah serum kortizolü, TSH ve serbest T4 Mevcut lezyon dokusunda BRAF V600E analizi	Tanısal belirsizlikte veya sonucun tedaviyi değiştireceği durumda uygun lezyondan biyopsi BRAF V600E negatif olgularda, özellikle sistemik veya hedefe yönelik tedavi planlanıyorsa MAPK-ERK yolundaki değişikliklere yönelik geniş moleküler analiz Diabetes insipidus veya diğer hipofiz bozuklukları şüphesinde ileri endokrinolojik değerlendirme

BAL: Bronkoalveoler lavaj; BT: Bilgisayarlı tomografi; DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; FDG PET/BT: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi; LHH: Langerhans hücreli histiyositoz; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; PH: Pulmoner hipertansiyon; PLHH: Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz; SFT: Solunum fonksiyon testleri; YRBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.

Kaynak: Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. Blood. 2022;139:2601-2621. Şekil 3 ve konsensus önerilerinden PLHH için Türkçe'ye uyarlanmıştır.

AYIRICI TANI

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozun ayırıcı tanısı, baskın radyolojik görünüme göre değişir. Nodüllerin ön planda olduğu erken hastalıkta diğer nodüler akciğer hastalıkları, kistik değişikliklerin belirginleştiği dönemde ise difüz kistik akciğer hastalıkları dikkate alınmalıdır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara ve diğer inhale maruziyetleri, eşlik eden sistemik bulgular ile lezyonların YRBT'deki dağılım ve morfolojisi ayırıcı tanının temelini oluşturur (3,4,7).

Kistik paternin baskın olduğu olgularda başlıca ayırıcı tanılardan biri lenfanjiyoleiomiyomatozistir (LAM). LAM hemen daima kadınlarda görülür ve tipik olarak düzgün sınırlı, yuvarlak, ince duvarlı kistler akciğer parankimine yaygın ve görece homojen biçimde dağılır. PLHH'de ise kistler boyut ve şekil açısından daha heterojendir; düzensiz ve kompleks morfoloji, üst ve orta zonlarda belirgin tutulum ve kostofrenik açıların görece korunması daha tipiktir. Nodül veya kaviter nodüllerin kistik lezyonlara eşlik etmesi de PLHH lehine önemli bir bulgudur (3,4). Birt-Hogg-Dubé sendromu, pulmoner kistler ve tekrarlayan spontan pnömotoraksla seyredebilmesi nedeniyle ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Bu hastalıkta kistler daha çok akciğerlerin alt ve medial bölgelerinde yerleşme eğilimindedir. Ailede spontan pnömotoraks veya kistik akciğer hastalığı öyküsü bulunması ile karakteristik deri ve renal bulguların eşlik etmesi Birt-Hogg-Dubé sendromunu destekleyen özelliklerdir (3,4).

Lenfositik interstisyel pnömoni ve otoimmün hastalıklarla ilişkili kistik akciğer değişiklikleri de PLHH ile benzer görünüm oluşturabilir. Bu durumlarda kistlere buzlu cam opasiteleri, interlobüler septal kalınlaşma ve diğer interstisyel değişikliklerin eşlik etmesi daha sık beklenir. Sistemik belirtiler, otoimmün hastalık bulguları ve serolojik incelemeler tanısal ayrımda yardımcıdır. Pulmoner amiloidoz ve hafif zincir depo hastalıklarında ise nodüler ve kistik lezyonların birlikteliği görülebilir; özellikle nodüllerde kalsifikasyon bulunması alternatif tanılar açısından yol gösterici olabilir (3,4).

Nodüler paternin baskın olduğu erken PLHH'de sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, enfeksiyonlar ve metastatik maligniteler ayırıcı tanıda yer alır. Nodüllerin bronşiolosentrik yerleşimi, kavitasyon eğilimi ve eşlik eden erken kistik değişiklikler PLHH'yi destekleyebilir. Radyolojik görünümün yeterince ayırt edici olmadığı durumlarda klinik özellikler, mikrobiyolojik incelemeler ve gerektiğinde histopatolojik değerlendirme ile alternatif nedenler araştırılmalıdır (4,7).

Sigara ile ilişkili diğer interstisyel akciğer hastalıkları da benzer klinik bağlamda karşımıza çıkabilir. Respiratuvar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı ve deskuamatif interstisyel pnömonide buzlu cam opasiteleri ve sentrilobüler nodüller gibi bulgular daha ön plandayken, PLHH'ye özgü düzensiz ve kompleks kistik patern beklenen bir özellik değildir. Bununla birlikte sigara ile ilişkili farklı histopatolojik paternlerin aynı hastada birlikte bulunabileceği akılda tutulmalıdır (3,4).

TEDAVİ

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozda tedavi; hastalığın klinik şiddeti, solunum fonksiyonlarındaki etkilenme ve zaman içindeki değişim, ekstrapulmoner tutulum ve moleküler özellikler dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. İzole pulmoner hastalıkta sigara ve diğer zararlı inhale maruziyetlerin tamamen sonlandırılması temel yaklaşımdır. Stabil ve belirgin fonksiyonel bozukluğu bulunmayan hastalarda maruziyetin kesilmesi ve düzenli klinik ve fonksiyonel izlem yeterli olabilirken, progresif veya klinik açıdan anlamlı hastalıkta sistemik tedavi gündeme gelebilir (2,3).

Sigaranın bırakılmasının ardından bazı hastalarda semptomlarda, radyolojik bulgularda ve solunum fonksiyonlarında iyileşme görülebilir; ancak tüm hastalarda benzer bir yanıt ortaya çıkmaz (10). Destek tedavisi klinik özelliklere göre düzenlenmeli, eşlik eden hava yolu obstrüksiyonu veya bronşiyal hiperreaktivite bulunan semptomatik hastalarda inhaler tedaviler düşünülebilir. Solunum yolu enfeksiyonlarının uygun şekilde tedavi edilmesi ve güncel aşılama önerilerinin uygulanması da genel yönetimin bir parçasıdır (2-4,7).

Sistemik tedavi kararı yalnızca radyolojik lezyonların varlığı veya yaygınlığına dayandırılmamalıdır. Sigaranın bırakılmasına rağmen progresyon gösteren tek sistem PLHH'de veya klinik açıdan anlamlı semptom ve fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda sistemik tedavi düşünülebilir. Karar verilirken seri solunum fonksiyon testlerindeki değişim, hastalığın klinik seyri ve ekstrapulmoner tutulum birlikte değerlendirilmelidir (2,3). Sistemik kortikosteroidlerin PLHH'deki etkinliğini destekleyen kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bununla birlikte, sigara ve diğer inhale maruziyetlerin sonlandırılmasına rağmen klinik veya fonksiyonel olarak aktif hastalığı devam eden, özellikle nodüler-inflamatuvar radyolojik bulguların ön planda olduğu seçilmiş hastalarda kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülebilir.

Tedavi yanıtı semptomlar ve solunum fonksiyon testleriyle objektif olarak değerlendirilmeli; belirgin yarar sağlanmayan hastalarda tedavi uzatılmamalıdır. Relaps riski ve uzun süreli kullanıma bağlı yan etkiler nedeniyle sistemik kortikosteroidler PLHH'nin rutin veya uzun süreli tedavisinde önerilmemektedir (4,7).

Erişkin Langerhans hücreli histiyositozunda kladribin ve sitarabin gibi antimetabolit ajanlar sistemik tedavi seçenekleri arasında yer alırken, vinblastin temelli rejimlerin erişkin pulmoner hastalıktaki etkinliği daha sınırlıdır. Progresif PLHH'de kladribin mevcut klinik veriler doğrultusunda öne çıkan seçeneklerden biridir (2,3). İlk kanıtlar küçük seriler ve retrospektif çalışmalara dayanırken, 2026 yılında yayımlanan faz II çalışmada semptomatik, hava akımı obstrüksiyonu bulunan ve/veya yakın dönemde solunum fonksiyonlarında azalma gösteren 10 erişkin PLHH hastası değerlendirilmiştir. Dört aylık kladribin tedavisinden sonra altıncı ayda kümülatif yanıt oranı %70 olarak bildirilmiş; 12. ayda beş hastada yanıtın devam ettiği ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (11). Hasta sayısının az ve çalışmanın kontrolsüz olması nedeniyle kladribin kullanımı hastalık şiddeti, progresyon ve olası tedavi toksisiteleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (2,11).

MAPK-ERK sinyal yolunun hastalık patogenezindeki rolünün ortaya konması, moleküler hedefli tedavilerin kullanımını gündeme getirmiştir. BRAF V600E veya MAPK yolunu aktive eden diğer moleküler değişikliklerin bulunduğu hastalarda BRAF ve MEK inhibitörleri, özellikle konvansiyonel sistemik tedavilere dirençli hastalıkta veya hızlı hastalık kontrolü gereken seçilmiş olgularda değerlendirilebilir (2,3,12). Bununla birlikte izole PLHH'de bu tedavilere ilişkin deneyim multisistem LHH'ye göre daha sınırlıdır ve tedavinin kesilmesinden sonra hastalık aktivitesinin yeniden ortaya çıkabilmesi önemli bir sorundur. Bu nedenle hedefe yönelik tedavi kararı moleküler profil, hastalık şiddeti ve önceki tedavilere yanıt dikkate alınarak verilmelidir (2,3).

PLHH'ye özgü olarak antifibrotik tedavilerin etkinliğini değerlendiren yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, standart hastalık yönetimine ve inhale maruziyetlerin sonlandırılmasına rağmen fibrotik progresyon göstererek progresif pulmoner fibrozis ölçütlerini karşılayan seçilmiş hastalarda nintedanib, güncel PPF önerileri doğrultusunda multidisipliner değerlendirme sonrasında düşünülebilir. Pirfenidonun PPF'deki etkinliğine ilişkin kanıtlar ise henüz rutin kullanım önerisi için yeterli değildir (13).

İZLEM VE KOMPLİKASYONLAR

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozun klinik seyri hastalar arasında önemli farklılık gösterebilir. Bazı olgularda sigaranın bırakılmasının ardından hastalık stabil kalabilir veya gerileyebilirken, bazı hastalarda maruziyet sonlandırılmasına rağmen fonksiyonel kötüleşme ve komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle yeni tanı alan hastaların ilk yıl üç-altı aylık aralıklarla klinik değerlendirme ve solunum fonksiyon testleriyle izlenmesi; daha sonraki takip sıklığının hastalığın klinik ve fonksiyonel seyrine göre bireyselleştirilmesi önerilir (10). Uzun dönem izlemde klinik bulgular, sigara ve diğer inhale maruziyetlerin devam edip etmediği, seri spirometri ve DLCO ölçümleri ile yeni gelişen ekstrapulmoner belirtiler birlikte değerlendirilmelidir. Seri YRBT incelemeleri rutin olarak gerekli olmayıp klinik, fonksiyonel veya akciğer grafisi bulgularında değişiklik ya da komplikasyon şüphesi saptanan hastalarda tekrarlanabilir (2,3,7).

Spontan pnömotoraks PLHH'nin en karakteristik pulmoner komplikasyonlarından biridir ve tekrarlama riski yüksektir. Tedavi yaklaşımı pnömotoraksın büyüklüğü, hava kaçağının süresi, önceki ataklar ve hastanın gelecekte akciğer transplantasyonu adayı olma olasılığı dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Tekrarlayan pnömotoraksta veya büyük ve uzamış hava kaçağı bulunan seçilmiş ilk ataklarda cerrahi plörodez düşünülebilir (14). Gelecekte akciğer transplantasyonu gerekebilecek genç hastalarda plevral girişimlerin cerrahi süreci güçleştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (2,7).

Pulmoner hipertansiyon (PH), PLHH'nin önemli komplikasyonlarından biridir ve parankimal hastalığın yanı sıra pulmoner vasküler tutulumla da ilişkili olabilir. On gözlemsel çalışmayı ve toplam 14.302 hastayı içeren bir meta-analizde PLHH'de PH için havuzlanmış prevalansı %26,3; sağ kalp kateterizasyonu kullanılan çalışmalarda %25,2 olarak saptamıştır (15). Parankimal hastalığın şiddetiyle açıklanamayan dispne, egzersiz kapasitesinde belirgin azalma veya orantısız DLCO düşüklüğü bulunan hastalarda PH araştırılmalıdır. Ekokardiyografi başlangıç değerlendirmesinde kullanılabilirken, kesin tanı için sağ kalp kateterizasyonu gereklidir (16). İleri hastalıkta kistik parankimal destrüksiyon, hava akımı obstrüksiyonu ve gaz transfer bozukluğunun ilerlemesi kronik hipoksemik solunum yetmezliğine yol açabilir; geri dönüşümsüz ileri fonksiyonel bozukluğu bulunan uygun hastalarda akciğer transplantasyonu değerlendirilmelidir (2-4,7).

PROGNOZ

Başlangıçta akciğerle sınırlı hastalık bulunan olgularda takip sırasında ekstrapulmoner tutulum gelişebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun dönem prospektif kohortta başlangıçta izole PLHH bulunan 157 hastanın sekizinde takip sırasında ekstrapulmoner hastalık gelişmiştir. Aynı çalışmada yeni tanı almış 206 erişkin PLHH hastasının yaklaşık beş yıllık medyan takibinde ölüm veya akciğer transplantasyonu birleşik sonlanım olarak değerlendirilmiş ve tahmini 10 yıllık sağkalım yaklaşık %93 olarak bildirilmiştir. Kronik solunum yetmezliği ve/veya pulmoner hipertansiyonun kümülatif insidansı ise hem 5 hem de 10 yılda %5'in altında bulunmuştur (17).

PLHH'nin genel prognozu görece iyi olmakla birlikte bireysel hastalık seyri değişkendir ve bazı hastalarda fonksiyonel progresyon ile ciddi pulmoner komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle sigara ve diğer zararlı inhale maruziyetlerin kalıcı olarak sonlandırılması, klinik ve fonksiyonel değişikliklerin düzenli izlenmesi ve komplikasyonların erken tanınması uzun dönem yönetimin temel bileşenleridir (2-4,7,17).

SONUÇ

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz, özellikle sigara ve diğer inhale maruziyetlerle güçlü ilişkisi bulunan, klinik seyri ve radyolojik görünümü değişken, nadir bir kistik akciğer hastalığıdır. Hastalığın MAPK-ERK sinyal yolundaki somatik değişikliklerle ilişkili klonal bir miyeloid neoplazi olarak anlaşılması, patogenezine ilişkin yaklaşımı önemli ölçüde değiştirmiştir. Tanı; klinik özellikler, maruziyet öyküsü ve karakteristik YRBT bulgularının birlikte değerlendirilmesine dayanırken, atipik olgularda histopatolojik ve moleküler incelemeler tanısal sürece katkı sağlar (2-4,7).

Tedavinin temelini sigara ve diğer zararlı inhale maruziyetlerin tamamen sonlandırılması oluşturur. Progresif hastalıkta sistemik ve seçilmiş olgularda moleküler hedefli tedaviler değerlendirilebilirken, uzun dönem yönetimde seri solunum fonksiyon testleriyle izlem ve pnömotoraks, pulmoner hipertansiyon ile solunum yetmezliği gibi komplikasyonların erken tanınması önemlidir. Güncel veriler genel prognozun birçok hastada olumlu olduğunu göstermekle birlikte, klinik seyrin bireyler arasında değişkenlik göstermesi nedeniyle tedavi ve izlem yaklaşımı hastanın klinik, fonksiyonel ve moleküler özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir (2,3,11,17).

KAYNAKLAR

1. *Sconocchia T, Foßelteder J, Sconocchia G, et al. Langerhans cell histiocytosis: current advances in molecular pathogenesis. Front Immunol 2023; 14: 1275085.*
2. *Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. Blood 2022; 139: 2601-21.*
3. *Benattia A, Jouenne F, Tazi A. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. Clin Chest Med 2025; 46: 605-18.*
4. *Radzikowska E. Update on Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. Front Med (Lausanne) 2021; 7: 582581.*
5. *Jouenne F, Benattia A, Tazi A. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis - an update on pathogenesis and treatment. Curr Opin Pulm Med 2023; 29: 451-58.*
6. *Jouenne F, Chevret S, Bugnet E, et al. Genetic landscape of adult Langerhans cell histiocytosis with lung involvement. Eur Respir J 2020; 55: 1901190.*
7. *Lorillon G, Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Eur Respir Rev 2017; 26: 170070.*
8. *Brauner MW, Grenier P, Tijani K, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. Radiology 1997; 204: 497-502.*
9. *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: 305-9.*
10. *Tazi A, de Margerie C, Naccache JM, et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. Orphanet J Rare Dis 2015; 10: 30.*
11. *Benattia A, Lorillon G, de Margerie-Mellon C, et al. Efficacy and safety of cladribine in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a phase II study. Eur Respir J 2026; 67: 2501464.*
12. *Lin H, Cao XX. Current state of targeted therapy in adult Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. Target Oncol 2024; 19: 691-703.*
13. *Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2022; 205: e18-e47.*
14. *Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Chest 2004; 125: 1028-32.*
15. *Krishnan S, Ramalingam V, Adigopula S, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a systematic review and meta-analysis. Cureus 2025; 17: e89111.*
16. *Le Pavec J, Lorillon G, Jaïs X, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. Chest 2012; 142: 1150-57.*
17. *Benattia A, Bugnet E, Walter-Petrich A, et al. Long-term outcomes of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective cohort. Eur Respir J 2022; 59: 2101017.*