

*Małgorzata Sobiecka

Płucna histiocytoza z komórek Langerhansa

Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

Streszczenie

Płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa (ang. *pulmonary Langerhans' cell histiocytosis* – PLCH) jest jedną z chorób śródmiąższowych płuc związanych z paleniem tytoniu. Obraz histologiczny PLCH charakteryzuje się obecnością gwiazdkowatych bronchiocentrycznych guzków złożonych z komórek Langerhansa z domieszką innych komórek zapalnych, tworzących luźno uformowane ziarniniaki. W zmianach guzkowych często dochodzi do tworzenia się jamy, a następnie grubo- i cienkościennych torbieli. PLCH jest chorobą ludzi młodych i najczęściej objawia się kaszlem i dusznością. Typowymi zmianami w badaniu radiologicznym klatki piersiowej są guzkowe i siateczkowo-guzkowe symetryczne zaciemnienia zajmujące górne i środkowe pola płuc z oszczędzeniem kątów przeponowo-żebrowych. Badanie tomografii komputerowej płuc techniką wysokiej rozdzielczości (TKWR) ma duże znaczenie diagnostyczne, typowo wykazując jednoczasową obecność guzków i zmian torbielowatych. Pewne rozpoznanie PLCH wymaga wykonania chirurgicznej biopsji płuc. W wielu przypadkach prawdopodobne rozpoznanie można ustalić w oparciu o charakterystyczny obraz kliniczny i radiologiczny.

Przebieg choroby jest często trudny do przewidzenia i obejmuje przypadki od częściowej lub całkowitej remisji do progresji prowadzącej do przewlekłej niewydolności oddechowej, rozwoju serca płucnego i zgonu. Jedynym obecnie możliwym leczeniem, które można zaproponować chorym na PLCH jest zaprzestanie palenia papierosów, leczenie objawowe, a w przypadku zaawansowanej choroby przeszczepienie płuc.

Słowa kluczowe: płucna histiocytoza z komórek Langerhansa, choroby śródmiąższowe związane z paleniem tytoniu, komórki Langerhansa, przeszczepienie płuc

Summary

Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis (PLCH) is a smoking-related interstitial lung disease. PLCH is characterized histologically by bronchiolocentric stellate nodules composed of Langerhans' cells admixed with other inflammatory cells, often organized as loosely formed granulomas. The nodular lesions frequently cavitate and form thick and thin-walled cysts in pulmonary parenchyma. Affected patients are typically young adults who often present with cough and dyspnoea. The characteristic radiographic features of PLCH are bilateral nodular and reticulonodular areas of opacity that predominantly involve the upper and middle lung zones with relative sparing of the costophrenic angles. High-resolution computed tomography (HRCT) has proved to be useful in the diagnosis of PLCH, showing in typical cases nodules and cysts in the same distribution. The definitive diagnosis of PLCH generally requires surgical lung biopsy. In many cases a presumptive diagnosis can often be made on the basis of a characteristic clinical presentation and radiological findings. The course of the disease is often difficult to predict, and may range from spontaneous remission to progressive respiratory failure, cor pulmonale and death. Presently, smoking cessation, supportive therapy and, in advanced cases, lung transplantation, are the only therapies, that can be offered to patients with PLCH.

Key words: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, smoking-related interstitial lung diseases, Langerhans' cell, lung transplantation

Histiocytozy z komórek Langerhansa obejmują grupę bardzo heterogennych klinicznie schorzeń o nieznanym pochodzeniu, które charakteryzują się naciekaniami zajętych narządów przez komórki Langerhansa (KL), tworzące często razem z innymi komórkami zapalnymi ziarniniaki (1, 2). **Zaproponowana przez Histiocyte Society w 1997 r. klasyfikacja histiocytoz wyodrębnia wśród tych schorzeń trzy grupy:** grupę I,

tj. histiocytozy z komórek Langerhansa, grupę II, do której należą histiocytozy jednojądrzastych fagocytów innych niż komórki Langerhansa, jak choroby Erdheim-Chester i Rosai-Dorfmana oraz grupę III, składającą się ze złośliwych histiocytoz (3).

Grupa I schorzeń, tj. histiocytozy z komórek Langerhansa została następnie podzielona w zależności od liczby zajętych narządów w chwili rozpoznania choro-

by (tab. 1) (4). Choroba, w której dochodzi do zajęcia jednego narządu zazwyczaj występuje u młodych dorosłych osób i zajmuje najczęściej kości, mózg lub płuca. W przeszłości tę postać histiocytozy określano terminem ziarniniaka kwasochłonnego lub histiocytozy X. W przeciwieństwie do tej postaci, rozsiana histiocytoza z komórek Langerhansa o ostrym początku, zajmująca liczne narządy (wcześniej znana jako choroba Letterer-Siwe) rozwija się głównie u małych dzieci i ma stosunkowo złe rokowanie. Między tymi dwiema skrajnymi postaciami znajduje się **wielonarządowa histiocytoza z komórek Langerhansa** (dawniej zespół Hand-Schüller-Christian), cechująca się triadą objawów, tj. wytrzeszczem gałek ocznych, zmianami w kościach czaszki i moczówką prostą. Ta ostatnia postać spotykana jest u starszych dzieci i nastolatków, i charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem i korzystniejszym rokowaniem niż postać rozsiana (1, 2).

Izolowana płucna histiocytoza z komórek Langerhansa (ang. *pulmonary Langerhans' cell histiocytosis* – PLCH), występująca u dorosłych palaczy papierosów, dodatkowo została wyodrębniona jako odmiana histiocytozy, różniąca się od ciężkiego i śmiertelnego zajęcia płuc w przebiegu wielonarządowych postaci tej choroby. Ta postać histiocytozy, zaliczana do śródmiąższowych chorób płuc związanych z paleniem tytoniu, została uznana za osobną jednostkę chorobową ze względu na pewne odmienne cechy epidemiologiczne, patogenetyczne i kliniczne, i zostanie szerzej omówiona w tym artykule.

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja histiocytozy z komórek Langerhansa u dorosłych (4).

Choroba z zajęciem jednego narządu	Choroba wieloukładowa
Płuca (izolowana postać > 85% przypadków zajęcia płuc)	Choroba wielonarządowa z zajęciem płuc (5-15% przypadków zajęcia płuc)
Kości	Choroba wielonarządowa bez zajęcia płuc
Skóra	Wielonarządowe nacieki histiocytarne
Przysadka mózgowa	
Węzły chłonne	
Inne narządy: tarczyca, wątroba, śledziona, mózg	

EPIDEMIOLOGIA

Płucna histiocytoza z komórek Langerhansa jest rzadką chorobą, występującą prawie wyłącznie u palaczy papierosów. Dokładne dane epidemiologiczne, dotyczące zapadalności i częstości występowania nie są znane wobec często bezobjawowego przebiegu schorzenia czy jego samoistnej remisji. We wcześniejszych grupach, obejmujących > 500 chorych na rozsiane śródmiąższowe choroby płuc, u których wy-

konano diagnostyczną biopsję otwartą płuc, rozpoznanie PLCH postawiono u mniej niż 5% pacjentów (4, 5). Na podstawie prospektywnego badania, które swoim zasięgiem objęło 20 ośrodków pulmonologicznych w Belgii, wśród 360 chorych na śródmiąższowe choroby płuc histiocytozę z komórek Langerhansa stwierdzono u 3% z nich (5). Natomiast w badaniu opierającym się na analizie rozpoznań, z jakimi wypisywano pacjentów z ponad 200-lóżkowych szpitali w Japonii wykryto 160 przypadków PLCH w ciągu 1 roku, co pozwoliło na oszacowanie chorobowości na poziomie 0,27/100 000 wśród mężczyzn oraz 0,07/100 000 wśród kobiet (6).

Nie są znane żadne genetyczne czynniki predysponujące do rozwoju PLCH i jak dotychczas nie opisano rodzinnego występowania choroby u dorosłych. Chociaż PLCH rzadko występuje wśród osób rasy czarnej, nie istnieją dokładne dane epidemiologiczne odnośnie różnic w częstości występowania schorzenia w zależności od rasy (2, 5).

PLCH najczęściej rozwija się u młodych dorosłych osób, ze szczytem zachorowań między 20.-40. rokiem życia, ale może wystąpić w każdym wieku (7, 8). Początkowo opisywano zdecydowaną przewagę mężczyzn wśród chorych na PLCH, jednak późniejsze doniesienia wskazywały na porównywalną częstość występowania choroby u oby płci, a nawet niewielką przewagę kobiet. Takie rozbieżności najprawdopodobniej odzwierciedlają zmieniające się w czasie nawyki odnośnie palenia papierosów. Uderzającą obserwacją epidemiologiczną bowiem jest fakt, że 90-100% chorych na PLCH dorosłych to palacze papierosów, często palący > 20 papierosów dziennie (5, 7, 8).

PATOGENEZA

Pomimo silnego związku PLCH z paleniem papierosów, etiologia tej choroby nadal pozostaje nieznana. Postęp w badaniach nad komórkami Langerhansa (KL) i innymi komórkami dendrytycznymi poszerzył naszą wiedzę na temat tej zagadkowej choroby. Sugeruje się obecnie, że PLCH jest wynikiem niekontrolowanej odpowiedzi immunologicznej na nieznany zewnątrzpochodny antygen, w której komórki Langerhansa mogą służyć jako komórki pomocnicze, aktywujące limfocyty T (2). Istnieje wiele hipotez, próbujących wyjaśnić związek między paleniem papierosów i PLCH. Składniki dymu tytoniowego działają jak obcy antygen w obwodowych drogach oddechowych, indukując wzrost liczby komórek Langerhansa zarówno w nabłonku dróg oddechowych, jak i pęcherzyków płucnych zdrowych palaczy papierosów. Komórki Langerhansa są zróżnicowanymi komórkami linii monocytowo-makrofagowej, których głównym zadaniem jest prezentacja antygenów i inicjowanie odpowiedzi immunologicznej. Powstają w szpiku, skąd migrują do skóry, nabłonków przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz dróg rodnych. Komórkami pierwotnymi są dla nich krwiotwórcze komórki macierzyste (CD34), które są

również prekursorami makrofagów (1, 2). Makrofagi pęcherzykowe u palaczy papierosów mogą być aktywowane przez składniki dymu tytoniowego, prowadząc do uwalniania czynników chemotaktycznych i w konsekwencji wzrostu monocytów krwi obwodowej w płucach.

Lokalnie wytwarzane cytokiny, jak czynnik martwicy guza α (TNF- α) i czynnik stymulujący kolonie granulocytów/makrofagów (GM-CSF) mają prawdopodobnie kluczową rolę w rekrutacji komórek Langerhansa do płuc oraz wykazują zdolność pobudzenia proliferacji ich prekursorów (1).

Dym tytoniowy pobudza komórki neuroendokrynne płuc do uwalniania peptydów bombezynopodobnych, które z kolei pobudzają makrofagi pęcherzyków płucnych do uwalniania licznych cytokin, głównie TNF- α i TGF- β , prowadząc do uszkodzenia płuc i stymulacji wzrostu płucnych fibroblastów, a następnie włóknienia płuc (4). W patogenezie PLCH bierze udział także składnik dymu nikotynowego, tzw. glikoproteina nikotynowa, która ma działanie immunostymulujące i indukuje różnicowanie limfocytów i produkcję limfokina. Limfocyty pochodzące od chorych na PLCH nieprawidłowo reagują w odpowiedzi na glikoproteinę nikotynową, bowiem zmniejszona jest ich proliferacja, jak również uwalnianie niektórych cytokin, zwłaszcza interleukiny 2. Natomiast względny brak interleukiny 2 mógłby prowadzić do miejscowej proliferacji komórek Langerhansa w płucach, jako że hamuje ona proliferację histiocytów (2). Inna koncepcja tłumacząca patogenezę PLCH podnosi znaczenie krążących kompleksów immunologicznych utworzonych z przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom zawartym w tytoniu. W jednym z badań stwierdzono podwyższone stężenie krążących kompleksów immunologicznych u większości chorych na PLCH. Zmienione komórki nabłonka oddechowego mogłyby być celem odpowiedzi immunologicznej zainicjowanej przez komórki Langerhansa (2). Ta hipoteza mogłaby wytłumaczyć okołoskrzelikowe rozmieszczenie zmian w PLCH, jej występowanie u chorych poddawanych ekspozycji na dym tytoniowy (znana przyczyna hiperplazji okołoskrzelikowej), jak również występowanie choroby u osób niepalących, u których mogłoby dojść do zaburzeń okołoskrzelikowych w wyniku ekspozycji na inne substancje. Jednak w patogenezie PLCH muszą uczestniczyć także inne czynniki, genetyczne i/lub środowiskowe, jako że choroba występuje bardzo rzadko i rozwija się u niewielkiego odsetka osób palących (5).

Pomimo podobieństwa w badaniu histologicznym zmian występujących w postaciach rozsianych i ograniczonych do jednego narządu, nadal nie jest jasne, czy za ich powstanie odpowiadają podobne mechanizmy. Kluczowym pytaniem pozostaje, czy histiocytoza z komórek Langerhansa jest wynikiem procesu nowotworowego czy reaktywnego w odpowiedzi na jeszcze niezidentyfikowany bodziec. Choć stwierdzono monoklonalne pochodzenie

komórek Langerhansa w zmianach chorobowych od chorych z różnym obrazem klinicznym choroby, to jednak inne badania wskazują na poliklonalną proliferację tych komórek w płucach u chorych na PLCH (9). Przeciwno koncepcji złośliwej, nowotworowej proliferacji komórek Langerhansa u chorych na PLCH przemawiają m.in. spontaniczna regresja zmian u części chorych, izolowane zajęcie płuc w większości przypadków, okołoskrzelikowa dystrybucja zmian guzkowych, nieobecność komórek Langerhansa w zmianach w późnych stadiach choroby, niezwykle rzadko spotykana atypia komórkowa i niski wskaźnik replikacji komórek Langerhansa w ziarniniakach (2). Ograniczona do płuc postać choroby wydaje się być zatem pierwotnie reaktywnym procesem z niezłośliwą poliklonalną proliferacją komórek Langerhansa w odpowiedzi na jeden lub kilka nieznanych czynników.

OBRAZ KLINICZNY

PLCH może rozpocząć się w różny sposób. Pomimo występowania zmian rozsianych w płucach, objawy ze strony układu oddechowego mogą być nikłe lub w ogóle nie występować, a chorzy często początkowo wiążą je z nałogiem palenia. Odstęp czasu między wystąpieniem pierwszych objawów choroby a ustaleniem rozpoznania jest bardzo różny, ale średnio wynosi około 6 miesięcy (5). W około 25% przypadków choroba wykrywana jest przypadkowo w oparciu o rutynowo wykonany radiogram klatki piersiowej, a chorzy nie mają żadnych objawów. U blisko dwóch trzecich pacjentów choroba rozpoczyna się objawami ze strony układu oddechowego, najczęściej suchym, męczącym kaszlem i rzadziej dusznością wysiłkową, które mogą współwystępować z objawami ogólnoustrojowymi (osłabieniem, gorączką, potami nocnymi, utratą masy ciała). Wystąpienie samoistnej odmy opłucnej jako pierwszej manifestacji choroby doprowadza do ustalenia rozpoznania w około 10-20% przypadków (2, 5). Do innych znacznie radszych objawów występujących przed rozpoznaniem PLCH należą dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, związane ze zmianami w żebrach oraz świsły.

PLCH dorosłych jest zazwyczaj chorobą zajmującą pojedynczy narząd i w przeważającej większości przypadków nie występują zmiany sugerujące zajęcie innego układu. Natomiast w przypadku dodatkowej pozapłucnej lokalizacji najczęściej występują zmiany w kościach (< 20% chorych), przysadce mózgowej, objawiające się wielomoczem i nadmiernym pragnieniem (ok. 5% chorych) oraz na skórze (5).

Badanie fizykalne u chorych na PLCH, u których nie doszło do wystąpienia odmy samoistnej, zajęcia żeber czy skóry jest prawidłowe. Palce pałeczkowate występują rzadko, podczas gdy cechy nadciśnienia płucnego i serca płucnego odzwierciedlają zaawansowaną chorobę (1).

Zaawansowana PLCH wiąże się z obecnością nadciśnienia płucnego, które często jest cięższe, niż to obserwowane u chorych na porównywalne pod wzglę-

dem zaawansowania rozsiane choroby płuc. Wydaje się, że za to zjawisko może być odpowiedzialne bezpośrednio zajęcie płucnych tętniczek i żyłek przez proces chorobowy (10).

OBRAZ RADIOLOGICZNY

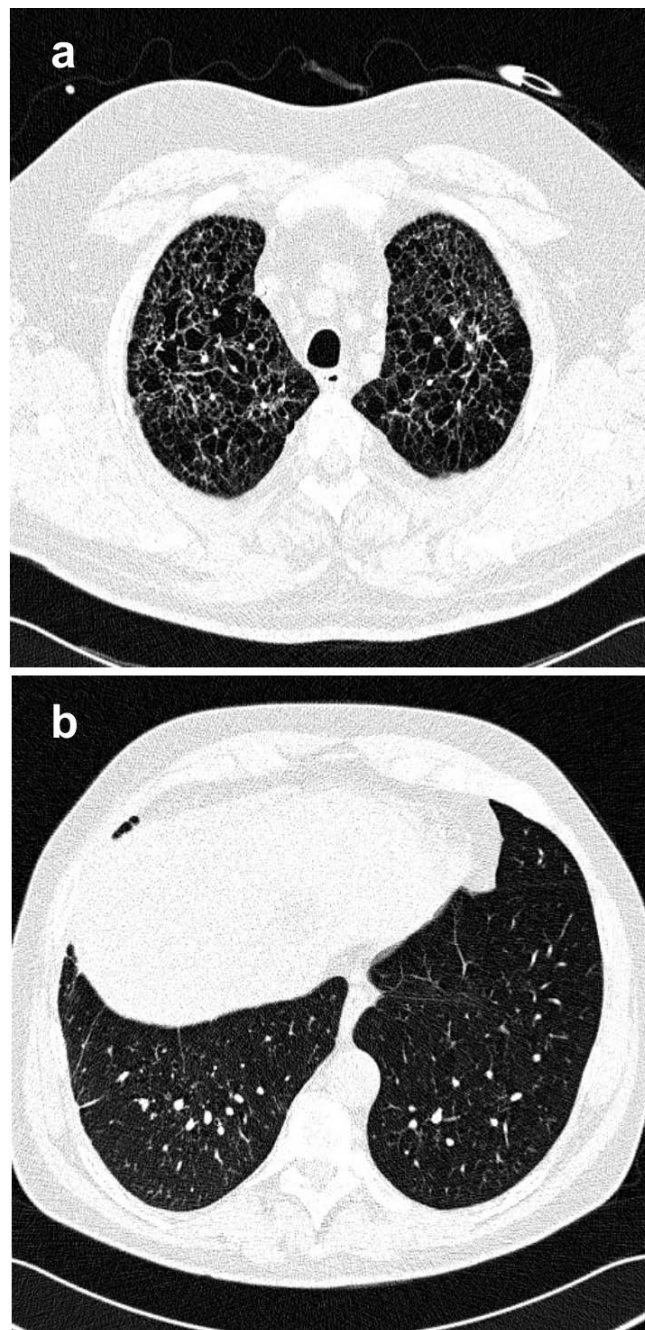
Klasyczny radiogram klatki piersiowej jest na ogół nieprawidłowy u chorych na PLCH. Najczęściej opisywanymi zmianami we wczesnej fazie PLCH są obustronne, symetryczne zmiany rozsiane o charakterze drobnych guzków i siateczki, zlokalizowane głównie w polach górnych i środkowych płuc (ryc. 1). Często obserwuje się zaoszczędzenie kątów przeponowo-żebrowych, co uważa się za korzystny czynnik rokowniczy (1, 4, 5). W późniejszych stadiach choroby zmiany drobnoguzkowe stają się mniej liczne, natomiast dominować zaczynają zmiany torbielowate. W przeciwieństwie do większości chorób śródmiąższowych płuc, objętość płuc u chorych na PLCH oceniana w badaniu radiologicznym klatki piersiowej pozostaje w normie lub może być zwiększona (5). W badaniu radiologicznym klatki piersiowej może także być widoczna odma opłucnowa lub zmiany w żebrach. W nielicznych przypadkach radiogram klatki piersiowej jest prawidłowy (< 10% chorych w pierwszych doniesieniach) (5).

Badanie komputerowe płuc techniką wysokiej rozdzielczości (TKWR) ma bardzo duże znaczenie w diagnostyce PLCH i powinno zostać wykonane u każdego pacjenta, u którego ta cho-

roba jest podejrzewana. Badanie TKWR jest badaniem czulszym niż konwencjonalne radiogramy klatki piersiowej w wykrywaniu zmian torbielowatych i drobnoguzkowych, a zwłaszcza guzków z tworzeniem się jamy (ryc. 2 a, b). Jednoczesowa obecność drobnych słabo odgraniczonych guzków i cienkościennych torbielek, zlokalizowanych głównie w płatach górnych i środkowych, na ogół przemawia za rozpoznaniem PLCH, ponieważ takie zestawienie zmian na ogół nie jest spotykane w innych jednostkach chorobowych (2, 4). W miarę postępu choroby dominującymi zmianami w obrazie TKWR stają się różnej wielkości torbiel-



Ryc. 1. Radiogram klatki piersiowej kobiety chorej na płucną histiocytozę z komórek Langerhansa. Widoczne obustronne zmiany rozsiane pod postacią drobnych pasemkowatych zacienień z przejaśnieniami, głównie w polach środkowych i górnych.



Ryc. 2 a. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, w której uwidoczniono w obu płucach różnokształtne przestrzenie powietrzne, zlewające się ze sobą, najliczniejsze w górnych i środkowych partiach płuc. b. Zwraca uwagę na zaoszczędzenie dolnych partii płuc.

ki, na ogół o średnicy poniżej 1 cm, pojedyncze lub zlewające się, czasami przypominające rozedmę śród-zrazikową (5). Wieloletnie badania, w których wykonywano kilkakrotnie badanie TKWR u jednego pacjenta, wykazały, że zmiany radiologiczne obserwowane w PLCH mają swoją określoną sekwencję w czasie – od guzków poprzez guzki z tworzeniem się jamy, grubościennych torbielek, aż do cienkościennych torbielek. Na podstawie wieloletnich obserwacji wiadomo także, że zmiany drobnoguzkowe i guzki z jamą mogą ustąpić, natomiast grubo- i cienkościennych torbielki na ogół pozostają i mogą z czasem się powiększać (2, 5).

Innymi, rzadziej obserwowanymi zmianami w badaniu TKWR u chorych na PLCH są obszary matowej szyby czy liniowe zagęszczenia, jak również bulle rozedmowe, rozwijające się jako wynik narażenia na dym tytoniowy (5). Ponadto badanie TKWR pozwala na uwidocznienie zmian śródmiąższowych u chorych, u których klasyczny radiogram był oceniony jako prawidłowy, jak również pozwala na wybór miejsca do biopsji płuc, gdy konieczne jest histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania (2).

BADANIA CZYNNOŚCIOWE UKŁADU ODDECHOWEGO

Wyniki badań czynnościowych układu oddechowego w PLCH są bardzo różne, bowiem zależą zarówno od dominującego rodzaju zaburzeń anatomicznych, długości trwania choroby, jak też od dodatkowych powikłań (np. wystąpienia odmy opłucnowej) i w mniejszości przypadków bywają prawidłowe (ok. 10% chorych) (5). Najczęściej obserwowanym zaburzeniem jest upośledzenie zdolności dyfuzji dla tlenu węgla (*diffusing lung capacity for carbon monoxide* – DLCO), które obserwuje się u ok. 60-90% chorych na PLCH (2). Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto przypuszczenie, że częstość występowania zaburzeń DLCO u chorych na PLCH może wynikać z zajęcia przez proces zapalny naczyń płucnych ze zniszczeniem włókniczek płucnych (11). U większości pacjentów występują zaburzenia wentylacji o charakterze obturacji. Do innych typowych dla PLCH zaburzeń w badaniach czynnościowych układu oddechowego należy kombinacja niskiej pojemności życiowej (*vital capacity* – VC), łagodnego zwiększenia całkowitej pojemności życiowej (*total lung capacity* – TLC) i wzrost objętości zalegającej (*residual volume* – RV) (5).

Badanie gazometryczne w spoczynku jest prawidłowe przez długi czas, natomiast można wówczas obserwować zwiększony gradient pęcherzykowo-włókniczkowy i hipoksemię w czasie wysiłku fizycznego.

Wykazano, że rozległość zaburzeń obserwowanych w badaniu TKWR dobrze koreluje z zaburzeniami DLCO (12).

ROZPOZNIANIE

Podjęcie PLCH powinno zostać wysunięte u każdego dorosłego pacjenta palącego papierosy, u którego w badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono obecność zmian rozsianych o dominu-

jącej lokalizacji w polach górnych i środkowych płuc, zwłaszcza gdy tym zmianom towarzyszą niewielkie objawy ze strony układu oddechowego i występuje upośledzenie DLCO. Pozapłucna lokalizacja choroby (skóra, kości, przysadka), nawracające odmy opłucnowe czy charakterystyczny obraz w badaniu TKWR płuc (jednoczesowa obecność guzków i torbielek) czynią rozpoznanie bardzo prawdopodobnym (2). Obraz drzewa oskrzelowego w badaniu bronchofiberoskopowym u chorych na PLCH jest na ogół prawidłowy lub mogą być obecne niespecyficzne zmiany zapalne, występujące u palaczy papierosów.

Biopsja błony śluzowej oskrzeli nie jest pomocna w ustaleniu rozpoznania. W płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (*bronchoalveolar lavage fluid* – BALF) stwierdza się na ogół zwiększoną liczbę komórek (często powyżej 1×10^6 komórek/ml), spowodowaną wzrostem liczby makrofagów, podobnie jak u zdrowych palących osób. Nieliczni niepalący pacjenci z PLCH mają na ogół prawidłową liczbę i odsetek makrofagów w BALF. Zazwyczaj stwierdza się także wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych powyżej poziomu spotykanego u palaczy papierosów, jednak nie jest to objaw charakterystyczny dla PLCH (5).

Badanie płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego może być pomocne w ustaleniu rozpoznania PLCH poprzez identyfikację komórek Langerhansa w mikroskopie elektronowym bądź za pomocą przeciwciał monoklonalnych przeciwko ich antygenowi powierzchniowemu CD1a, jednak tylko u nielicznych pacjentów. Zwiększony odsetek komórek Langerhansa w BALF jest także stwierdzany u zdrowych palących osób (do 3% KL) oraz w innych chorobach śródmiąższowych płuc, zwłaszcza samoistnym włóknieniu płuc (do 4% KL). Rozpoznanie PLCH staje się bardzo prawdopodobne, gdy odsetek komórek Langerhansa przekroczy 5% (badanie o dużej swoistości, ale małej czułości < 25%) (2, 4, 5, 13).

W niektórych przypadkach można potwierdzić rozpoznanie PLCH w biopsjach uzyskanych w wyniku przezoskrzelowej biopsji płuc, jednak odsetek rozpoznań uzyskanych tą metodą jest stosunkowo niski i wynosi od 10 do 40%, co spowodowane jest ogniskowym rozmieszczeniem zmian chorobowych w płucach. Ponadto u chorych na PLCH z obecnością zmian torbielowatych istnieje większe niż u innych chorych na choroby śródmiąższowe płuc ryzyko jatrogennej odmy opłucnowej (2, 7).

Ustalenie pewnego histopatologicznego rozpoznania PLCH wymaga na ogół wykonania chirurgicznej biopsji płuca, która pozwala na pobranie stosunkowo dużych fragmentów tkanki płucnej z kilku miejsc. Badanie TKWR, jak wspomniano wcześniej, ma duże znaczenie przy wyborze właściwego miejsca do biopsji płuc (1, 7).

W wielu przypadkach prawdopodobne rozpoznanie PLCH może zostać ustalone bez potwierdzenia histopatologicznego, a decyzja o biopsji płuc może być rozważona indywidualnie w odniesieniu do konkretnego pacjenta. Biopsję płuc na ogół wykonuje się u chorych z odłą opłucnową, wymagającą chirurgicznej interwencji, u kobiet z rozsianymi torbielowatymi zmianami (w celu wykluczenia limfangioleiomiomatozy), u objawowych pacjentów z dominującymi zmianami o charakterze guzków, którzy prawdopodobnie będą wymagali leczenia kortykosteroidami oraz u pacjentów z nietypowym obrazem choroby (4, 5). Przeciwnie otwarta biopsja płuca zazwyczaj nie jest konieczna u chorych, u których w badaniu TKWR stwierdza się zmiany guzkowe, guzki z jamą w sąsiedztwie grubo- i cienkościennych torbielek, zwłaszcza, gdy nie mają one żadnych dolegliwości i będą obserwowani bez leczenia. Podobnie otwarta biopsja płuc nie jest wskazana w przypadkach z zaawansowanymi, rozległymi zmianami torbielowatymi lub o charakterze uszkodzenia i przebudowy miąższu płucnego ze względu na duże ryzyko zabiegu (2).

Obraz histopatologiczny

Rozpoznanie PLCH w badaniu histopatologicznym opiera się na stwierdzeniu obecności ziarniniaków zawierających komórki Langerhansa, zlokalizowanych w ścianie dystalnych oskrzelików. Oprócz komórek Langerhansa w tworzeniu ziarniniaków biorą udział inne komórki zapalne, jak limfocyty, granulocyty kwasochłonne, makrofagi, fibroblasty (2, 5).

W mikroskopie świetlnym komórki Langerhansa charakteryzują się bladą, słabo wysycaną, kwasochłonną cytoplazmą i nieregularnym, pofałdowanym jądrem komórkowym. Identyfikacja tych komórek powinna być potwierdzona w oparciu o barwienie immunocytochemiczne z monoklonalnym przeciwciałem anti-CD1a, skierowanym przeciwko specyficznemu dla komórek Langerhansa markerowi powierzchniowemu lub na podstawie obecności tzw. ziarnistości Birbecka, widocznych w mikroskopie elektronowym jako wydłużone, niekiedy z pęcherzykowatym zgrubieniem na jednym z końców tworów wewnątrzkomórkowych, przypominających kształtem raketę tenisową (2). Zastosowanie przeciwciał przeciwko langerynie, przezłonowej glikoproteinie powierzchni komórek, która odgrywa kluczową rolę w tworzeniu ziarnistości Birbecka może zastąpić identyfikację komórek Langerhansa w mikroskopie elektronowym (2).

W badaniu histopatologicznym zmiany w PLCH o charakterze słabo odgraniczonych ziarniniaków, złożonych z komórek Langerhansa i innych komórek zapalnych, zlokalizowane są głównie wokół oskrzelików końcowych bądź oddechowych. Mają nieregularne granice i są rozproszone w całym płucach wśród prawidłowego miąższu płuc. W sąsiadujących z ziarniniakami pęcherzykach płucnych często dochodzi do nagromadzenia makrofagów pęcherzykowych, co może mylnie sugerować rozpoznanie złuszczonego śród-

miąższowego zapalenia płuc. W początkowej fazie choroby ziarniniaki złożone są z dużej liczby komórek Langerhansa i limfocytów, jak również granulocytów kwasochłonnych, granulocytów obojętnochłonnych, fibroblastów i wielojądrowych komórek olbrzymich. W miarę progresji choroby zmiany stają się większe, natomiast zmniejsza się ilość komórek Langerhansa, które zastępowane są przez inne komórki, zwłaszcza granulocyty kwasochłonne i makrofagi. W kolejnym etapie dochodzi do włóknienia ziarniniaków i tworzenia się zmian torbielowatych, w których nie stwierdza się już obecności komórek Langerhansa (1, 2, 4).

PRZEBIEG I ROKOWANIE

Przebieg PLCH jest bardzo zmienny i na ogół trudny do przewidzenia u danego pacjenta. W badaniu kohortowym 102 chorych na potwierdzoną badaniem histopatologicznym PLCH mediana przeżycia wyniosła 12,5 roku od rozpoznania, co stanowiło istotnie gorszy wynik od przewidywanego przeżycia w populacji ogólnej (7). W około 50% przypadków obserwuje się korzystny przebieg kliniczny z częściową lub całkowitą regresją zmian w badaniu radiologicznym, samoistnie lub w czasie leczenia glikokortykosteroidami (5). Natomiast w przybliżeniu 10 do 20% chorych ma niekorzystny, szybko postępujący przebieg choroby z nawracającymi odmami opłucnowymi i postępującą niewydolnością oddechową, prowadzącą do rozwoju serca płucnego. Z kolei u 30-40% pacjentów występują stałe dolegliwości o zmiennym nasileniu, a w badaniach radiologicznych obserwowana jest konwersja zmian guzkowych w grubo- i kolejno cienkościennych torbielki, które pozostają stabilne w czasie (5).

Za niekorzystne rokowniczo uważane są następujące czynniki: początek choroby w bardzo młodym lub podeszłym wieku, utrzymywanie się objawów ogólnoustrojowych, nawracające odmy opłucnowe, współistnienie zmian poza płucami (z wyjątkiem kości), rozległe zmiany torbielowate w TKWR, duże zaburzenia w badaniach czynnościowych układu oddechowego (zwłaszcza niska FEV₁ i wskaźnik FEV₁/FVC) oraz ciężkie nadciśnienie płucne (1, 2). Wśród chorych na PLCH opisywano także zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, m.in. chłoniaki i raka płuca (4).

Na podstawie dostępnych danych uważa się, że ciąży nie wpływa niekorzystnie na przebieg PLCH u większości chorych. W przypadku zmian pozapłucnych opisywano w czasie ciąży zaostrzenie moczołki prostej, związanej z histiocytozą z komórek Langerhansa (5).

LECZENIE

Ocena skuteczności leczenia stosowanego w PLCH jest trudna z powodu rzadkiego występowania tego schorzenia, częstego występowania samoistnych remisji lub wieloletniego stabilnego przebiegu choroby bez leczenia (5). Dotychczas nie przeprowadzono żadnego randomizowanego badania dotyczącego lecze-

nia PLCH u dorosłych. Dane dotyczące skuteczności stosowanego leczenia pochodzą z badań obserwacyjnych, opisów przypadków i opinii ekspertów.

Zaprzestanie palenia papierosów

PLCH zaliczana jest do chorób śródmiąższowych związanych z paleniem papierosów, jako że z danych epidemiologicznych wynika, że ponad 90% chorych stanowią palacze papierosów, a ponadto liczne hipotezy dotyczące patogenezы choroby uwzględniają wpływ dymu nikotynowego na jej rozwój. Istnieją pojedyncze doniesienia sugerujące, że samo zaprzestanie palenia papierosów może doprowadzić do znaczącej poprawy lub ustąpienia zmian (14). Z drugiej strony jednak także opisywano progresję lub nawrót choroby pomimo porzucenia tego nałogu przez pacjentów (1). Z uwagi na możliwość korzystnego wpływu na przebieg PLCH, oprócz szeroko pojętych zdrowotnych korzyści zalecanie zaprzestania palenia papierosów stanowi zatem pierwszą najważniejszą interwencję medyczną w tym schorzeniu.

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane w leczeniu chorych na PLCH, pomimo braku danych opartych na dowodach na temat ich skuteczności. W badaniu oceniającym efekty leczenia kortykosteroidami u 42 chorych na PLCH potwierdzoną badaniem histopatologicznym wykazano, że u większości leczonych pacjentów stwierdzono poprawę lub stabilizację w oparciu o ocenę kliniczną i radiologiczną, chociaż nie wykazano korzystnego wpływu leczenia na badania czynnościowe układu oddechowego (15). W innych doniesieniach z kolei sugerowano większe prawdopodobieństwo pogorszenia niż poprawy wśród chorych na PLCH leczonych kortykosteroidami (1).

W opinii ekspertów zajmujących się chorymi na PLCH leczenie glikokortykosteroidami powinno być zarezerwowane dla chorych, u których obecne są objawy, a w badaniu TKWR dominują zmiany o charakterze guzków. Zazwyczaj stosowanym lekiem jest pred-

nizon w dawce początkowej 0,5 do 1 mg/kg m.c./dobę stopniowo zmniejszanej w ciągu 12 miesięcy (4, 5).

Leki cytotoksyczne

Większość danych dotyczących stosowania leków cytotoksycznych, wskazujących na poprawę lub remisję choroby pochodzi z badań na dzieciach z postacią wielonarządową histiocytozy z komórek Langerhansa. Istnieją jedynie pojedyncze doniesienia (opisy pojedynczych lub kilku przypadków) sugerujące korzystny wpływ leczenia cytostatykami wielonarządowej histiocytozy z komórek Langerhansa z zajęciem płuc u dorosłych. Najczęściej stosowanymi lekami są winblastyna, cyklofosfamid, metotreksat, cladribina i etopozyd (1, 2).

Pleurodeza i przeszczepienie płuc

Odma opłucnowa może być pierwszym objawem choroby u około 20% chorych na PLCH. Wobec częstych nawrotów odmy po tej samej stronie w przypadku leczenia drenażem opłucnej zaleca się na ogół wykonanie pleurodezy. Podobnie jak w przypadku chorych na LAM, wykonanie pleurodezy nie dyskwalifikuje chorych z przeszczepienia płuc (1).

W przypadku zaawansowanej choroby, kiedy dochodzi do rozwoju niewydolności oddechowej, jedyną możliwością leczenia pozostaje transplantacja płuc. Często rozwój ciężkiego nadciśnienia płucnego u chorych na PLCH jest wskazaniem do transplantacji wobec znacznie zwiększonego ryzyka zgonu. Wykonywane są zarówno przeszczepienia pojedynczego płuca, jak i obu płuc, a odległe wyniki są zbliżone do tych uzyskiwanych u chorych na inne śródmiąższowe choroby płuc. Na podstawie badania ankietowego stwierdzono, że odsetek pięcioletnich przeżyć po przeszczepieniu płuc u chorych na PLCH wynosi 57,2%, a dziesięcioletnich – 53,7%. W około 20% możliwy jest nawrót choroby w przeszczepionym płucu, zwłaszcza u chorych ze zmianami pozapłucnymi, jednak nie miało to wpływu na przeżycie (16).

PIŚMIENNICTWO

- Jouvet SC, Hwang D, Downey GP: Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can Respir J* 2010; 17 (3): e55-e62.
- Harari S, Caminati A: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 155-175.
- Favara BE, Feller AC, Pauli M et al.: Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. *Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.
- Vassallo R, Ryu JH, Colby TV et al.: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969-78.
- Tazi A: Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272-85.
- Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S et al.: Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001; 40: 998-1003.
- Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR et al.: Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484-90.
- Sobiecka M, Wesołowski S, Kuś J: Własne doświadczenia w rozpoznawaniu i leczeniu płucnej postaci ziarniniakowatości komórek Langerhansa. *Pol Merkur Lek* 2001; 10: 416-20.
- Yousem SA, Colby TV, Chen Y-Y et al.: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (5): 630-636.
- Chaowalit N, Pellikka A, Decker PA et al.: Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (10): 1269-75.
- Crausman RS, Jennings CA, Tudor RM et al.: Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426-435.

12. Moore AD, Godwin JD, Muller NL et al.: Pulmonary histiocytosis X: comparison of radiographic and CT findings. *Radiology* 1989; 172: 249-254.
13. Takizawa Y, Taniuchi N, Ghazizadeh M et al.: Bronchoalveolar lavage fluid analysis provides diagnostic information on pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *J Nippon Med Sch* 2009; 76: 84-92.
14. Von Essen S, West W, Sitorius M, Renard SI: Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. *Chest* 1990; 98: 765-767.
15. Schönfeld N, Frank W, Wenig S et al.: Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993; 60: 38-44.
16. Dauriat G, Mal H, Thabut G et al.: Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006; 81: 746-750.

otrzymano/received: 17.02.2011

zaakceptowano/accepted: 16.03.2011

Adres/address:

*Małgorzata Sobiecka

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa

tel.: (22) 431-21-47, fax: (22) 431-24-43

e-mail: m.sobiecka@igichp.edu.pl