

**Elżbieta Radzikowska**

III Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

## Płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa u dorosłych

Praca nie była finansowana

**Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną:** Radzikowska E. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *Adv Respir Med.* 2017; 85: 277–289. doi: 10.5603/ARM.2017.0046

### Streszczenie

Płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa (PLCH) jest rzadką chorobą o nieustalonej etiologii, wynikającą z proliferacji mielopochodnych komórek dendrytycznych — komórek Langerhansa obarczonych mutacją genu *BRAF* i/lub genów *NRAS*, *KRAS* i *MAP1K1*, powodujących naciekanie i niszczenie płuc i/lub innych narządów. Chorują najczęściej młode, palące osoby, niezależnie od płci. Charakteryzuje się powstawaniem ziarniaków utworzonych z komórek Langerhansa, niszczących strukturę dystalnych dróg oddechowych. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielności odgrywa znaczącą rolę w diagnostyce PLCH. Typowy obraz radiologiczny PLCH obejmuje obecność guzków wewnątrzrazikowych, układających się w obraz „pączkującego drzewa”, guzki z obecnością jamek, cienko i grubościennie, często zlewające się ze sobą torbielki. Pewne rozpoznanie wymaga stwierdzenia w badaniu histologicznym charakterystycznych zmian i obecności komórek wykazujących ekspresję antygenów CD1a lub CD207.

Zasadniczym zaleceniem dla chorych na PLCH jest zaprzestanie palenia tytoniu.

Nie ma wiarygodnych danych dotyczących leczenia steroidami. Terapia postępujących postaci PLCH i/lub bez zajęcia innych narządów opiera się na kładrybinie, a w terapii ratunkowej stosowana jest cytarabina.

Choroba cechuje się stosunkowo dobrym rokowaniem, a przeżycia 10-letnie obserwowane są u ponad 85% chorych.

**Słowa kluczowe:** płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa, odma oplucnowa, kładrybina, *BRAF*

### Wstęp

Płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa (PLCH, *pulmonary Langerhans' cell histiocytosis*) należy do grupy rzadkich torbielowatych chorób płuc, w której znajdują się takie choroby, jak: limfangioleiomiomatoza, choroba Birt-Hogg-Dubé, choroba lekkich łańcuchów czy limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP, *lymphocytic interstitial pneumonia*) (tab. 1). Płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa ma głównie charakter proliferacyjny, ale w jej patogenezie bardzo istotny jest element odczynowy, zapalny [1–3].

### Definicja

Histocytoma z komórek Langerhansa (LCH, *Langerhans cell histiocytosis*) jest rzadką chorobą o nieznannej etiologii, wywołaną klonalną proliferacją zmienionych geno- i fenotypowo, komórek Langerhansa (LC, *Langerhans cell*). Komórki LC pochodzą ze szpiku kostnego i ponad połowa z nich wykazuje ekspresję onkogenu *BRAF* V600E, a w 25% przypadków obserwowane są mutacje w obrębie genów *NRAS*, *KRAS*, kinazy *MAP2K1*. W przypadku izolowanego zajęcia płuc u osób dorosłych dochodzi do poliklonalnej proliferacji LC z obecnością znacznego komponentu zapalnego [1–7].

**Adres do korespondencji:** Elżbieta Radzikowska, III Klinika Chorób Płuc IGIChP, Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: e.radzikowska@wp.pl

Wpłynęło do Redakcji: 12.07.2017 r.

Copyright © 2017 PTChP

ISSN 2451–4934

**Tabela 1. Proponowana nowa klasyfikacja histiocytozy (grupa L)**

- Histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH)
  - LCH SS
  - LCH Lung+
  - LCH MS-RO+
  - LCH MS-RO
  - związana z innymi chorobami mielo/limfoproliferacyjnymi
- Histiocytoza z komórek pośrednich (ICH)
- Choroba Erdheima-Chester (ECD)
  - ECD typ klasyczny
  - ECD bez zajęcia kości
  - związana z innymi chorobami mielo/limfoproliferacyjnymi
- Pozaskórne i rozlane młodzieńcze xantogranulomatozy (JXG) z aktywującą mutacją MAP kinazy lub translokacją ALK
- Mieszana postać ECD i LCH

SS — pojedynczy narząd; MS — wiele narządów; RO — narząd krytyczny

Histiocytoza z komórek Langerhansa może dotyczyć każdego organu lub narządu. Przyjmuje postać zmian guzkowych i guzowatych o różnej wielkości, naciekających i niszczących strukturę otaczających tkanek. Najczęściej zajmuje kości, płuca, skórę i przysadkę mózgową. Zajęcie narządów limfopocytocycznych (węzłów chłonnych, wątroby, śledziony, szpiku), układu pokarmowego, centralnego układu nerwowego obserwowane jest częściej u dzieci. Zmiany płucne w przebiegu LCH mogą występować jako: izolowane, wyprzedzające nawet na wiele lat pojawienie się zmian ogólnoustrojowych lub od początku płuca mogą być jednym z wielu zajętych narządów. Izolowaną postać płucną LCH obserwuje się u około 50% chorych na PLCH [3, 7–12].

Ze względu na zajęcie narządowe LCH dzieli się na:

- **jednosystemową** (SS-LCH, *single system LCH*) z zajęciem jedno- lub wielogniskowym jednego organu lub systemu:
  - **kości** (jedna kość; jedno lub wiele ognisk oraz wiele ognisk w wielu kościach),
  - **skóra**,
  - **węzeł chłonny** (wyłączając węzeł drenujący obszar nacieku histiocytarnego) lub wiele węzłów (więcej niż jedna grupa węzłowa),
  - **podwzgórze–przysadka/centralny układ nerwowy**,
  - **izolowane zajęcie płuc**,
  - **inne** (np. tarczyca, grasica, jelita);
- **wielosystemową** (MS-LCH, *multi system-LCH*), zajęte chorobą są dwa lub więcej organy lub systemy:

- **z zajęciem organów krytycznych** (układ hemopoetyczny, śledziona, wątroba i ośrodkowy układ nerwowy),
- **bez zajęcia organów krytycznych**.

Ponadto, z punktu widzenia decyzji terapeutycznych istotne jest zajęcie tak zwanych miejsc specjalnych i kości stanowiących ryzyko zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Tego typu kośćmi są: kręgi (możliwe kompresyjne złamanie kręgosłupa i uszkodzenia rdzenia kręgowego), kości oczodołu, wyrostka sutkowego, klinowe, skroniowe z przechodzeniem na tkanki miękkie (możliwe uszkodzenie nerwów twarzoczaszki oraz przysadki) [3].

W tabeli 1 przedstawiono nową propozycję klasyfikacji histiocytozy, uwzględniającą fakt nakładania się choroby na rozrosty mielo/limfoproliferacyjne oraz chorobę Erdheima-Chester. Wspólnym mianownikiem dla tych rozrostów jest fakt obecności mutacji w obrębie szlaków MAP kinazy (ryc. 1) [1, 2, 4–6].

## Epidemiologia

Częstość LCH jest oceniana na 0,5–0,9/100 000 dzieci poniżej 15. roku życia, natomiast u osób powyżej 15. roku życia na 0,1/100 000. Ocenia się, że chorzy na PLCH stanowią około 5% wszystkich poddawanych otwartej biopsji płuca. Dane z Japonii wskazują występowanie PLCH u kobiet na 0,07/100 000 i mężczyzn 0,27/100 000. Z uwagi na charakter choroby, istnieje prawdopodobieństwo znacznego niedoszacowania liczby zachorowań [3, 7–13].

Płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa dotyczy osób młodych, w 3.–4. dekadzie życia, zarówno mężczyzn, jak i kobiet.

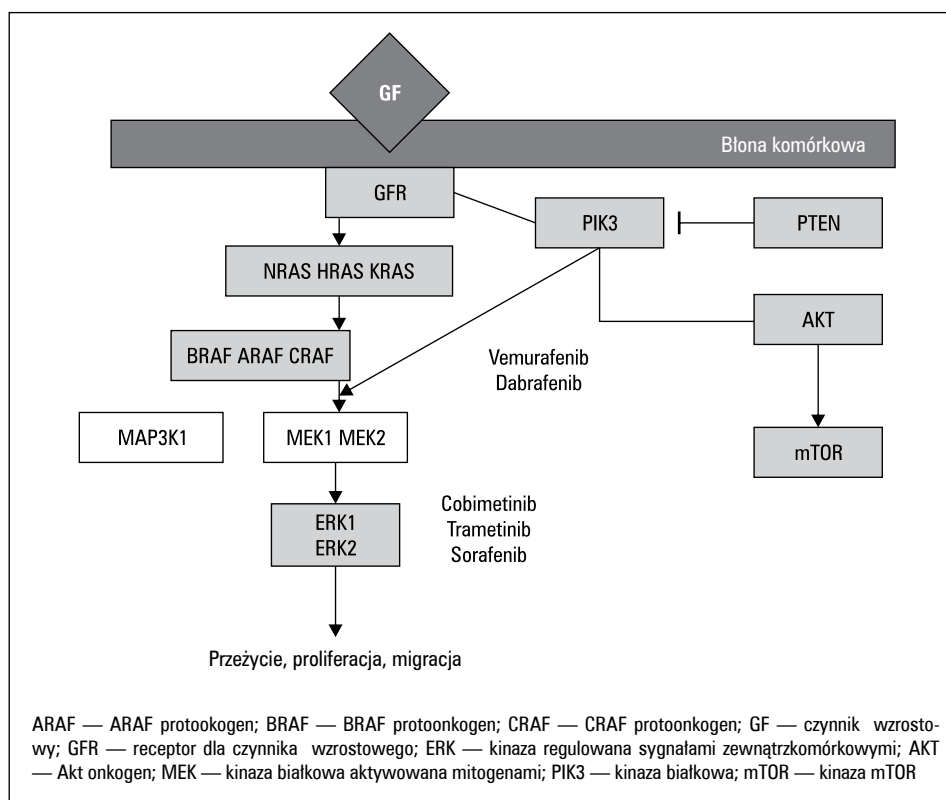
Ponad 95% chorych na PLCH jest palaczami tytoniu. Nie obserwuje się związku pomiędzy intensywnością i/lub czasem palenia a zachorowaniem na PLCH [3, 7–14].

Notowano sporadyczne zachorowania na izolowaną postać płucną LCH u dzieci, a u większości z nich wiązano zachorowanie z bierną ekspozycją na dym tytoniowy.

Nie wykryto genetycznej predyspozycji do zachorowania na LCH, a rodzinne zachorowania na PLCH są niezwykle rzadkie [3, 7, 9].

## Patogeneza

Histiocyty należą do heterogennej grupy komórek dendrytycznych, których funkcja polega na przetworzeniu i prezentacji antygenów. Komórki Langerhansa stanowią specyficzną podklasę komórek dendrytycznych. Obecne są w skórze, pod



**Rycina 1.** Schemat ilustrujący szlaki sygnałowe zaangażowane w kontrolowanie proliferacji komórek histiocytarnych. Kaskada sygnałowa MEK-ERK, szlak MAPK oraz PI3K-AKT. Aktywacja białek RAS

nabłonkiem drzewa oskrzelowego oraz innych śluzówek, stanowiąc pierwszą linię reakcji na egzogenne antygeny [3, 7]. Komórki te są pobudzane przez receptory podobne do Toll zlokalizowane na komórkach bakteryjnych, lub czynniki uwalniane z uszkodzonych i obumierających komórek. Aktywowane LC prezentują antygeny i migrują do okolicznych węzłów chłonnych indukując kaskadę odpowiedzi immunologicznej. Komórki Langerhansa odgrywają także rolę w powstawaniu tolerancji na nieszkodliwe inhaledne antygeny, zabezpieczając przed nadmierną odpowiedzią zapalną [7].

Dym tytoniowy jest uznawany za zasadniczy czynnik indukujący powstawanie płucnej postaci LCH, ale mechanizmy tego procesu nie są w pełni poznane. Palenie tytoniu powoduje gromadzenie się LC w płucach, a zjawisko to obserwowano u chorych na PLCH, ale również zdrowych palaczy tytoniu, chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), złuszczające zapalenie pęcherzyków płucnych (DIP, *desquamative interstitial pneumonia*) czy chorobę śródmiąższową z zapaleniem oskrzelików (RB-ILD, *respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease*). Dym tytoniowy zawiera wiele składników indukujących produkcję cytokin niezbędnych do

rekrutacji i aktywacji LC. Wśród owych cytokin główne znaczenie odgrywają: czynnik martwicy nowotworów (*TNF- $\alpha$* , *tumor necrosis factor alfa*), czynnik wzrostowy dla kolonii granulocytarno-makrofagalnych (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), wzrostowy czynnik transformujący beta (*TGF- $\beta$* , *transforming growth factor beta*) i chemokina komórek dendrytycznych (CCL20) [3, 5].

*TNF- $\alpha$*  jest produkowany przez makrofagi i komórki nabłonka oskrzelowego. Pełni kluczową rolę w aktywacji i różnicowaniu LC. Komórki nabłonka oskrzelowego i fibroblasty pod wpływem dymu tytoniowego uwalniają GM-CSF, który jest silnym czynnikiem mitogennym dla LC. Wykazano nadmierną ekspresję tego czynnika w obrębie nacieków histiocytarnych. Natomiast *TGF- $\beta$*  poza silnym działaniem proliferacyjnym w stosunku do LC jest dodatkowo zaangażowany w przebudowę mięszu płuc oraz włóknienie. Potencjalizujące znaczenie w ekspansji LC odgrywają monocyty, których rekrutacja również wiąże się z ekspozycją na dym tytoniowy [5, 7].

Wyniki badań związku palenia tytoniu z PLCH wykazały obecność nadmiernej ekspresji osteopontyny w histiocytarnych zmianach płucnych. Osteopontyna jest glikoproteiną

o własnościach chemokiny indukującej aktywność chemotaktyczną makrofagów, monocytów, komórek dendrytycznych, w tym LC. Ponadto, dym tytoniowy promuje zwiększoną ekspresję anti-apoptotycznej proteiny Bcl-xL w obrębie ziarniniaków histiocytarnych.

Aktywowane, patologiczne komórki LC mają silne własności limfostymulujące i charakteryzują się zwiększoną ekspresją antygenów CD40, CD80 i CD86. Reasumując, dym tytoniowy indukuje proces zapalny w obrębie drobnych dróg oddechowych, uwalnianie wielu cytokin prozapalnych oraz rekrutację makrofagów, komórek dendrytycznych, monocytów, eozynofili i limfocytów, które formują histiocytarne ziarniniaki zapalne. Proces remodelingu tkankowego, prowadzący do destrukcji torbielowatej płuc, zachodzi najprawdopodobniej w wyniku aktywacji metaloproteinaz 2 i 9 produkowanych przez komórki dendrytyczne, LC i monocyty [5, 7, 15].

Znaczenie IL-17 w patogenezie zmian histiocytarnych nie jest w pełni ustalone. Interleukina-17 to cytokina produkowana przez limfocyty T, biorącą zasadniczy udział w odpowiedzi immunologicznej na infekcje, szczepionki, a także odgrywającą rolę w chorobach autoimmunologicznych. Wykazano, że komórki dendrytyczne produkują IL-17, co sprzyja powstawaniu komórek olbrzymich. Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące pomiarów stężenia tej interleukiny u chorych na PLCH [3, 7].

Patogeneza LCH nie jest w pełni ustalona, a proliferacyjny czy reaktywny — wynikający z nadmiernej akumulacji i zaburzeń apoptozy, charakter choroby stanowi nadal przedmiot dyskusji. Nie wykazano zróżnicowania ekspresji genów regulujących proliferację w komórkach LC pochodzących ze zmian patologicznych w stosunku do prawidłowych komórek LC pochodzących ze skóry. Sugeruje to, że jednym z mechanizmów choroby jest akumulacja LC i ich wydłużone przeżycie, a nie proliferacja. W zmianach patologicznych pochodzących od dzieci i od osób dorosłych chorych na MS-LCH stwierdzono jednak cechy klonalnej proliferacji, co przemawiałoby za nowotworowym charakterem zmian. Klonalność notowana jest w 50% zmian płucnych, co wskazywałoby na nieco inną patogenezę zmian płucnych u dorosłych w stosunku do zmian obserwowanych u dzieci [3, 5].

Wykrycie roli mutacji *BRAF* w rozwoju LCH doprowadziło jednak do pewnej istotnej zmiany koncepcji choroby [18]. Uważa się, że jej istotą są somatyczne, heterogenne mutacje w obrębie szlaku MAP kinazy (*mitogen activated protein*

*kinase*) dotyczące mieloidalnych komórek progenitorowych. MAP kinaza pełni funkcje regulujące aktywność wielu białek, enzymów i czynników transkrypcyjnych i ma bardzo szerokie spektrum działania. Może wpływać na indukowanie procesów zapalnych poprzez rekrutację makrofagów/monocytów, różnicowanie limfocytów T, proliferację mięśni gładkich i aktywację komórek śródbłonna. Mutacje w obrębie szlaku MAP kinazy dotyczą prekursorów dla makrofagów o odmiennym pochodzeniu (szpik lub woreczek żółtkowy), co skutkuje występowaniem zespołu nakładania się LCH na chorobę Erdheima-Chesterera czy przewlekłą białaczkę szpikową [1–2, 4, 5, 16]. U chorych na LCH wykryto aktywujące mutacje genów *BRAF*, *ARAF*, *MAP2K1*, *N/K/HRAS* i *PIK3CA* [4–6, 16–18]. Schemat ilustrujący szlaki sygnałowe zaangażowane w kontrolowanie proliferacji komórek histiocytarnych przedstawiono na rycinie 1.

Ponad to u chorych na MS-LCH wykazano, że do mutacji genu *BRAFV* 600E dochodzi w komórkach pochodzenia szpikowego, natomiast u chorych na SS-LCH mutacje są wykrywane jedynie w komórkach pochodzących z nacieków [19].

## Obraz kliniczny

Objawy choroby są związane z lokalizacją narządową zmian.

### Objawy ze strony układu oddechowego

Chorzy na PLCH najczęściej zgłaszają: nieproduktywny kaszel, obniżenie tolerancji wysiłku, duszność wysiłkową, zmęczenie, ubytek masy ciała i poty. Rzadko, bo jedynie u około 6% chorych notowane jest krwioplucie. Około 20% chorych nie zgłasza żadnych objawów, a u 10–30% z nich pierwszym objawem PLCH jest odma opłucnowa. W przebiegu choroby u 30–45% chorych występują odmy opłucnowe. Symptomy choroby wyprzedzają na około 6–12 miesięcy ustalenie rozpoznania, ale bywają chorzy, u których diagnoza jest stawiana po wielu latach obserwacji. Duszność spoczynkowa i cechy prawokomorowej niewydolności krążenia pojawiają się w późnych stadiach choroby [3, 7–12].

Ponad 10% chorych na PLCH rozwija nadciśnienie płucne. Bywa, że nie jest ono skorelowane z nasileniem zmian w płucach i wynika z zajęcia naczyń płucnych obserwowanego w przebiegu choroby [3, 7–12, 20–21].

W badaniu przedmiotowym często nie wykrywa się istotnych patologicznych objawów. Najczęściej słyszalne jest osłabienie szmeru pęche-

**Tabela 2. Badania niezbędne do ustalenia rozległości i aktywności LCH**

1. Morfologia krwi z rozmazem
2. CPR, OB
3. Transaminazy, bilirubina, GGTP, LDH, CK, fibrynogen
4. Elektrolity, stężenie wapnia, fosforu, kreatynina, mocznik, kwas moczowy w surowicy
5. Proteinogram
6. Mocz — badanie ogólne, osmolarności oraz dobowy bilans płynów
7. TSH, LH, FSH, prolaktyna, estrogeny u kobiet, testosteron u mężczyzn
8. Czas krwawienia i krzepnięcia, D-dimer
9. RTG i HRCT klatki piersiowej, CT twarzoczaszki z objęciem kości żuchwy
10. MRI mózgu i przysadki
11. USG jamy brzusznej, tarczycy ewentualnie węzłów chłonnych
12. ECHO serca, EKG
13. PET/CT lub niskodawkowe CT całego ciała
14. Spirometria z próbą rozkurczową, mechanika oddychania z oceną wskaźnika transferu dla CO<sub>2</sub>, 6-minutowy test chodu z oceną saturacji w trakcie wysiłku

Objaśnienia skrótów w tekście

rykowego, słyszalne bywają świsty i furczenia, zaś w przypadku odmy dodatkowo jej symptomy.

W przebiegu LCH obserwuje się rozległe spektrum zmian narządowych, dlatego istnieje potrzeba licznych badań [3]. W tabeli 2 przedstawiono zakres badań niezbędnych do wyjściowej oceny chorych na LCH.

### Zmiany skórne

Najczęściej występują w postaci czerwono-brunatnych twardych guzków, ulegających wielokrotnie samoistnej regresji z pozostawieniem centralnego zagłębienia. Na owłosionej skórze głowy, tułowiu oraz okolicach zgięciowych mogą występować zmiany rumieniowo-krostkowe, przypominające rogowacenie przymieszkowe czy zmiany trądzikowe. Obserwowane bywa też zajęcie paznokci i wałów okołopaznokciowych [3, 22] (ryc. 2).

### Zmiany kostne

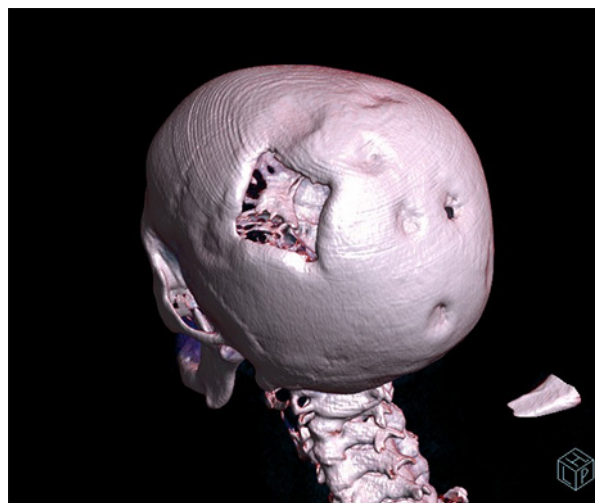
Ponad 50% przypadków izolowanych zmian kostnych dotyczy dzieci poniżej 5. roku życia. Zmiany pod postacią bolesnych ubytków osteolitycznych i mas guzowatych ekspandujących do tkanek miękkich najczęściej wykrywa się w sklepieniu czaszki, twarzoczaszce, w tym szczególnie żuchwie, kościach oczodołu, wyrost-



**Rycina 2.** Zmiany histiocytarne na skórze głowy, paznokciach i wałach okołopaznokciowych

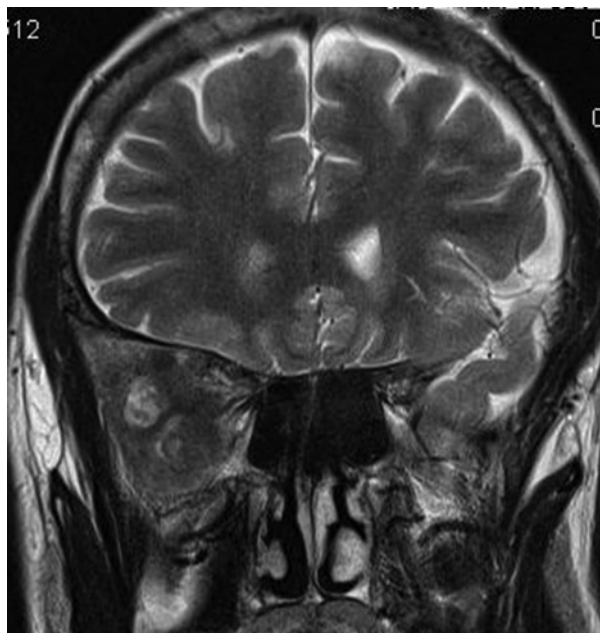


**Rycina 3.** Ubytki osteolityczne w kości żuchwy formujące obraz płytujących zębów



**Rycina 4.** Ubytki osteolityczne w kościach czaszki. Stan po resekcji zmiany w obrębie kości ciemieniowej (dzięki uprzejmości dr I. Bestry)

ku sutkowym, żebrach, łopatce oraz miednicy. Szczególnie niebezpieczne jest zajęcie kości kręgosłupa, podstawy czaszki i oczodołu, dające objawy z ucisku i uszkodzenia otaczających struktur (ryc. 3–5) [3, 23].



**Rycina 5.** Rezonans magnetyczny. Naciek histiocytarny w okolicy oczodołu prawego (dzięki uprzejmości dr K. Błasińskiej-Przerwy)



**Rycina 6.** RTG klatki piersiowej. Obustronnie drobne przestrzenie powietrzne odpowiadające torbielkom oraz liczne zlewające się guzki. Zmiany przeważają w górnych i środkowych polach płucnych. Zacieśniony kąt przeponowo-żebrowy po stronie prawej po przebytej odmie oplucnowej (dzięki uprzejmości dr I. Bustry)

## Przysadka

U około 10–20% dorosłych chorych na różnym etapie choroby obserwuje się objawy uszkodzenia tylnego płata przysadki pod postacią moczówki prostej. Często zajęcie przysadki manifestuje się jedynie objawami klinicznymi i zaburzeniami endokrynologicznymi, nie przekładając na zmiany w badaniach obrazowych, w tym również dynamicznym badaniu rezonansem magnetycznym. Rzadko obserwowane są objawy panhypopituitarizmu, ale u części chorych notuje się zaburzenia hormonalne [3, 7–11].

Histiocytoza z komórek Langerhansa może dotyczyć każdego narządu: tarczycy, grasicy, węzłów chłonnych, jelit, narządów rodnych. Szczególną postacią jest zajęcie wątroby w formie stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [3].

## Badanie radiologiczne

W tabeli 1 przedstawiono niezbędne badania radiologiczne oceniające poszczególne układy mogące być potencjalnie zajęte chorobą.

Ze względu na najczęstsze lokalizacje zmian szczególną rolę odgrywa ocena układu kostnego, płuc oraz przysadki. Obecnie w celu oceny rozległości i aktywności choroby proponowane jest, o ile to możliwe, wykonanie badania PET/CT (*positron emission tomography/computed tomography*). W pozostałych przypadkach zaleca się niskodawkowe badanie komputerowe całego kośćca [3, 7–13, 24, 25].

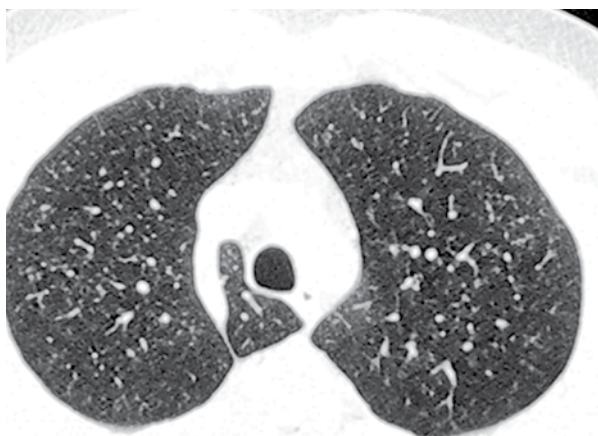
## RTG klatki piersiowej

Wartość rutynowego badania radiologicznego klatki piersiowej jest ograniczona, wielokrotne zmiany są bowiem niewielkie i niemożliwe do uwidocznienia. U chorych z bardziej zaawansowaną chorobą widać zmiany guzkowe, guzkowo-siateczkowate oraz torbielkowe zajmujące górne i środkowe pola płucne (ryc. 6). Objętość płuc jest najczęściej w normie lub bywa zwiększona. Często obserwowane są zmiany opłucnowe, wynikające z przebytych odm opłucnowych. Ponadto może dochodzi do powiększenia węzłów chłonnych wnek czy śródpiersia [3, 7–12, 24–26].

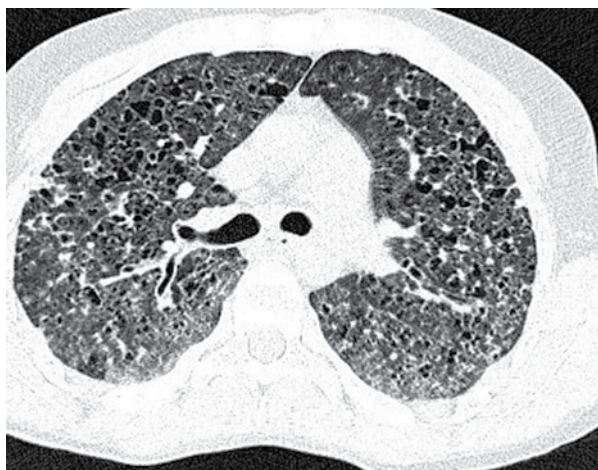
## Tomografia komputerowa

Tomografia ma szczególne znaczenie w obrazowaniu zmian histiocytarnych, a w przypadku płuc, szczególnie ta wykonana techniką o wysokiej rozdzielczości [26]. Typowo notowanymi zmianami są: guzki środkowozrazikowe, często tworzące obraz „pączkującego drzewa” guzki z lub bez jamki centralnej, początkowo grubościennie, różnokształtne torbielki mogące łączyć się ze sobą w obraz tak zwanych liści koniczyny. W późniejszych stadiach choroby torbielki stają się większe i cienkościennie. U większości dorosłych chorych (> 90%), kąty przeponowo-żebrowe nie są zajęte procesem chorobowym (ryc. 7–9A, B). Natomiast u dzieci z reguły zmiany do-





**Rycina 7.** Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości — drobne guzki wewnątrzrazikowe widoczne w obu polach płucnych (dzięki uprzejmości dr I. Bestry)

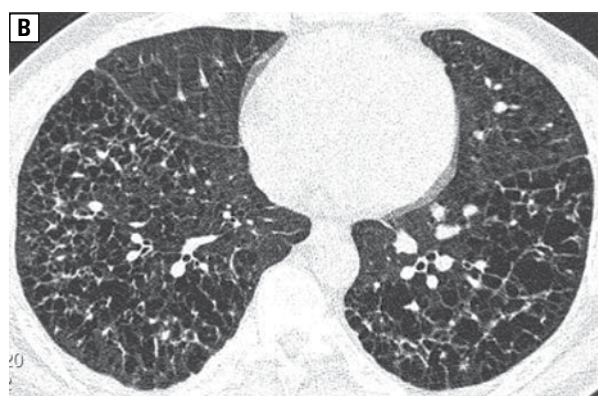
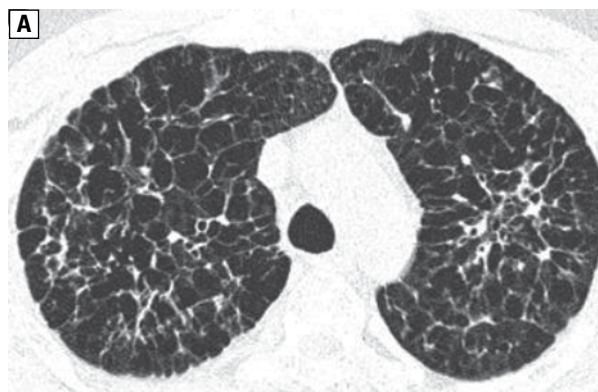


**Rycina 8.** Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości — liczne guzki i torbiele o dobrze zaznaczonych ścianach, łączące się w lakunarne przestrzenie powietrzne (dzięki uprzejmości dr I. Bestry)

tyczą równomiernie obu płuc, nawet stosunkowo często w płatach dolnych. Ponadto, wielokrotnie uwidaczniana bywa odma opłucnowa [24, 25]. U osób starszych, wieloletnich palaczy tytoniu poza zmianami związanymi z PLCH mogą być widoczne cechy POChP, w tym wielokrotnie torbiele rozedmowe. Ponadto mogą być widocznie powiększone węzły chłonne. W przypadku dołączających się cech nadciśnienia płucnego ujawnia się powiększona sylwetka serca i poszerzeniu ulega tętnica płucna [3, 27].

### Pozytronowa tomografia emisyjna

Pozytronowa tomografia emisyjna z zastosowaniem fluorodezoksyglukozy (FDG) z większą czułością aniżeli CT pozwala zidentyfikować zmiany kostne, szczególnie te nieme klinicz-



**Rycina 9A, B.** Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości — liczne różnokształtne torbiele najbardziej nasilone w górnych i środkowych polach płucnych, proces chorobowy zaoszczędza kąty przeporno-zębowe (Dzięki uprzejmości dr I. Bestry)

nie, w płucach, węzłach chłonnych, wątrobie śledzionie czy tarczycy. Prawdopodobieństwo uwidocznienia zmian badaniem PET jest większe we wczesnych guzkowych postaciach choroby, w przypadku obecności grubościennych jamek oraz u chorych na MS LCH [3]. Phillips i wsp. [28] wykazali, że PET jest bardziej czułym badaniem obrazowym oceniającym wczesną odpowiedź na zastosowane leczenie oraz wczesne nawroty w grupie 44 chorych (41 dzieci, 3 osoby dorosłe). Jednakże PET ma swoje ograniczenia i nie różnicuje zmian zapalnych i nowotworowych w płucach od nacieków histiocytarnych.

### Badania laboratoryjne

U chorych na LCH wykrywane jest podwyższenie stężenia markerów zapalnych w surowicy. W przypadku chorych na moczówkę prostą notuje się hiperosmolarność surowicy z obniżeniem ciężaru właściwego moczu i jego hiposmolarnością. Zmiany w wątrobie manifestują się podwyższeniem stężenia enzymów wątrobowych, w tym szczególnie zastoję wewnątrzwątrobowego, oraz bilirubiny [3].

## Badania czynnościowe płuc

U chorych na PLCH obserwuje się szerokie spektrum zaburzeń wentylacyjnych. Około 1/5 chorych wstępnie nie wykazuje zaburzeń czynnościowych. W pozostałych przypadkach dominują zmiany o typie obturacyjnym z cechami rozdęcia płuc, stosunkowo często o charakterze częściowo odwracalnym. Rzadko notowane jest obniżenie pojemności życiowej płuc i całkowitej objętości płuc i dotyczą najczęściej chorych, którzy przeszli wielokrotne odmy i pleurodezy. Najczęściej obserwowane zaburzenie to obniżenie wskaźnika transferu dla tlenu węgla — u około 70–90% chorych.

Pomocnym badaniem jest sześciominutowy test chodu (6MWT, *six-minute walk test*), w którym stwierdzana jest głównie desaturacja w trakcie wysiłku, a w zaawansowanych stadiach choroby również zmniejszenie dystansu [3, 7–12, 24, 25].

## Bronchoskopia i płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe

W badaniu bronchoskopowym nie ma zmian charakterystycznych dla PLCH. Przeprowadza się je w celu wykluczenia innych chorób, w tym głównie infekcyjnych. Wartość biopsji transbronchialnej jest ograniczona i szacowana na 10–50%, co wynika z nierównomiernej dystrybucji zmian [29]. Największą wartość wykazuje w przypadku chorych ze zmianami guzkowymi w obrazie radiologicznym klatki piersiowej. Ponadto prawdopodobieństwo powikłania zabiegu odma opłucnową jest wysokie, szczególnie u chorych z obecnością torbielek. Obecność zwiększonej liczby komórek CD1a w BAL (*bronchoalveolar lavage*) w kontekście charakterystycznego obrazu radiologicznego w badaniu HRCT (*high-resolution CT*) klatki piersiowej przemawia za rozpoznaniem PLCH. Tylko u 10–20% chorych wykrywana jest jednak podwyższona do ponad 5% liczba komórek wykazujących ekspresję tego antygeny. Zwiększony odsetek komórek CD1a w BAL nie jest w pełni patognomoniczny dla PLCH i obserwowany bywa u zdrowych palaczy tytoniu, chorych na POChP oraz w przebiegu gruźlicy czy kryptokokozji [3].

## Biopsja otwarta płuca

Biopsja otwarta płuca jest często niezbędnym badaniem diagnostycznym do ustalenia definitywnego rozpoznania PLCH. Miejsce pobrania wycinków powinno być uzależnione od lokalizacji najbardziej reprezentatywnych zmian w badaniu HRCT. W przypadku potwierdzenia histologicznego LCH z innych ognisk (skóra, kości) chorobowych charakterystyczne i odpowiadające

chorobie zmiany płucne nie wymagają dodatkowej weryfikacji biopsyjnej [3].

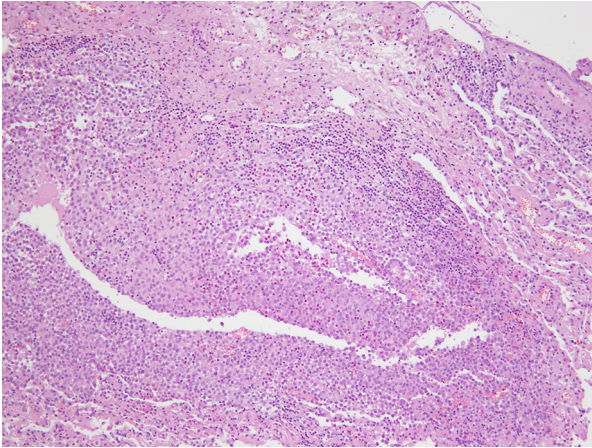
## Badanie histologiczne

Płuca chorych na PLCH charakteryzują się obecnością zmian torbielowatych oraz guzkowych o średnicy od kilku do 15 mm. W zaawansowanych postaciach choroby guzki ulegają inwolucji, a formują się zmiany torbielowate i narasta rozdęcie płuc. Największe nasilenie zmian obserwuje się w górnych i środkowych polach płucnych, a kąty przeponowo-żebrowe pozostają w około 90% niezajęte procesem chorobowym [3, 16].

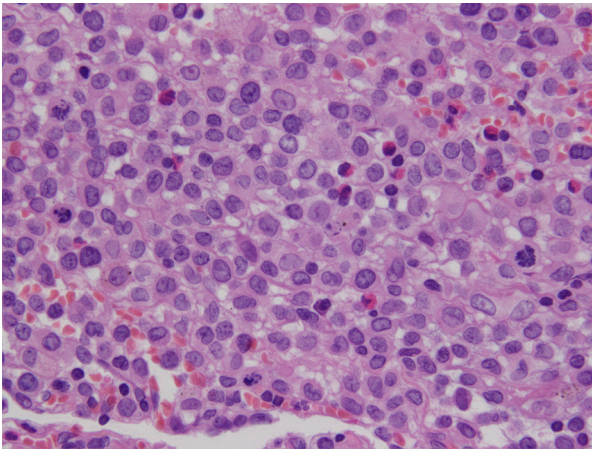
Początkowo zapalenie z tworzeniem ziarniaków toczy się w pobliżu drobnych oskrzeli i oskrzelików, w różnym stopniu przechodząc na otaczający mięsz płuca. Często stwierdzana jest obecność makrofagów obładowanych złoгами barwnika. W niektórych przypadkach poza zmianami wokół drobnych oskrzelików obserwuje się różny stopień zmian naczyniowych, zarówno w części tętniczej, jak i żylnego łożyska naczyniowego. Charakterystyczne dla choroby cysty tworzą się w przestrzeni okołoskrzelikowej, gdzie dodatkowo poza obszarem rozpadających się ziarniaków dochodzi do destrukcji ściany oskrzeli z tworzeniem się ich dylatacji. W konsekwencji powstają wielokształtne twory torbielowate, którym dodatkowo mogą towarzyszyć zmiany rozedmowe oraz rozstrzenie z pociągania. Ponadto w fazie włóknienia tworzą się gwiazdkowate blizny i pierścienie włókniste wokół oskrzelików [7, 12, 29, 30].

W badaniu mikroskopowym w początkowych stadiach choroby dominują słabo uformowane guzki zapalne zlokalizowane w przestrzeniach wokółoskrzelikowych. Następnie nacieki zapalne rozszerza się do przestrzeni międzypęcherzykowych i zaciera architektonikę płuca. Guzki są zbudowane z mieszanej populacji komórek zapalnych: limfocytów T, makrofagów, monocytów oraz komórek LC. Komórki Langerhansa są stosunkowo duże, mają jasną cytoplazmę i pofałdowane jądro, podłużnie bruzdowane, przypominające swym kształtem ziarno kawy. W badaniu ultrastrukturalnym w cytoplazmie stwierdza się tak zwane ziarnistości Birbecka, które są patognomoniczne dla LC. Ziarnistości Birbecka to struktury petalamelarne związane z błoną komórkową, w skład których wchodzi lektyna. Można je także identyfikować badaniem immunohistochemicznym przy użyciu przeciwciał skierowanych przeciwko langerynie, czyli antygenowi CD207. Komórki LC wykazują ekspresję antygeny S-100 oraz CD1a, których wy-

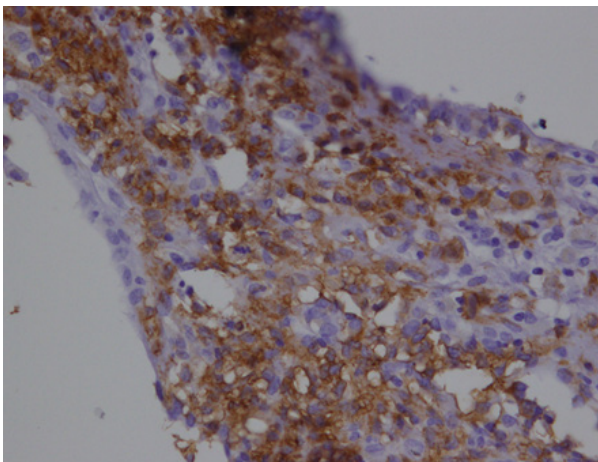




**Rycina 10.** Słabo uformowany ziarniniak histiocytarny z obecnością centralnej jamki (H+E × 200) (dzięki uprzejmości prof. R. Langfort)



**Rycina 11.** Nacieki z komórek Langerhansa. Widoczne komórki z jasną cytoplazmą i pofalowanymi jądrami, z nielicznymi figurami podziału (H+E, × 400)



**Rycina 12.** Barwienie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał CD1a. Silne wybarwienie na złocisto-brązowy kolor komórek Langerhansa (× 200) (dzięki uprzejmości prof. R. Langfort)

**Tabela 3. Choroby, w przebiegu których obserwuje się obraz zmian torbielowatych w płucach**

- Limfangioleiomiomatoza (LAM)
  - sporadyczna (sLAM)
  - w przebiegu stwardnienia guzowatego (TSC/LAM)
- Histiocytoza z komórek Langerhansa
- Zespół Erdheima-Chestera
- Choroby z defektem genu follikuliny
  - choroba Birt-Hogg-Dube
  - rodzinne spontaniczne odmy opłucnowe
- Choroby związane z zaburzeniami układu limfatycznego
  - choroba lekkich łańcuchów
  - limfocytowe zapalenie płuc
  - amyloidoza
  - chłoniak
  - zespół hiper IgE
- Wrodzone torbielowate malformacje płucne
- Choroby genetyczne
  - zespół Ehlers-Danlosa
  - neurofibromatoza
  - zespół Marfana
  - zespół Proteusa
- Brodawczakowatość tchawicy i oskrzeli
- Zakażenie *Pneumocystis jiroveci*

krycie jest podstawą rozpoznania (ryc. 10–12). Obserwuje się duże zróżnicowanie budowy ziarniniaków zapalnych, nawet w obrębie jednego specimenu. W późniejszym stadium choroby w centralnej części guzka tworzy się jamka będąca prawdopodobnie częścią pozostałego światła oskrzelika lub powstająca w wyniku destrukcji, mediowanej przez cytokiny i metaloproteinazy. Zmiany okołoskrzelikowe ewoluują, tworząc symetryczne, gwiazdkowate blizny. Ziarniniakom histiocytarnym mogą towarzyszyć zmiany płucne o typie organizującego się zapalenia oraz związane z ekspozycją na dym tytoniowy o typie złuszczonego się zapalenia pęcherzyków płucnych, zapalenie oskrzelików z towarzyszącą chorobą śródmiąższową, czy rozedma.

W późnych stadiach choroby zmniejszeniu ulega element komórkowy, a nasila torbielowato-włóknista destrukcja płuc.

Ponadto, u chorych na PLCH dochodzi do pogrubienia ściany wewnętrznej naczyń zarówno po stronie tętniczej, jak i żylniej, co w konsekwencji prowadzi do nadciśnienia płucnego.

W przypadku chorych kwalifikowanych do leczenia celowanego niezbędne są badania

mutacji w obrębie genów *BRAF*, *ARAS*, *NRAS*, *KRAS* i *MAP2K* [16–19]. Ponadto, nową metodą diagnostyczną, wykorzystywaną również w monitorowaniu leczenia inhibitorami *BRAF* jest analiza mutacji genu *BRAF* V600E w krążącym surowiczym DNA [17].

### Rozpoznanie

Rozpoznanie LCH powinno być oparte na badaniach: klinicznych, radiologicznych, ale zasadniczą rolę odgrywa weryfikacja histologiczna uzupełniona badaniami immunohistochemicznymi.

**Pewne rozpoznanie LCH** opiera się na adekwatnym obrazie klinicznym i stwierdzeniu w badanym materiale komórek Langerhansa wykazujących obecność jednego z antygenów: CD207 (langeryna), CD1a, lub ziarnistości Birbecka w badaniu z użyciem mikroskopu elektronowego.

**Prawdopodobne rozpoznanie PLCH** opiera się na adekwatnym obrazie klinicznym i radiologicznym (w CT klatki piersiowej uwidocznione są zmiany torbielkowe i guzkowe zajmujące głównie górne i środkowe pola płucne).

Zalecane jest jednak maksymalne dążenie do potwierdzenia rozpoznania badaniem histologicznym z materiału uzyskanego z każdej podejrzanej zmiany.

W przypadku chorych mających wskazania do leczenia systemowego niezbędne jest potwierdzenie rozpoznania badaniem histologicznym [3, 31].

### Diagnostyka różnicowa

W tabeli 2 przedstawiono listę chorób, które należy uwzględnić, diagnozując pacjentów z obrazem zmian torbielowatych w płucach. Dodatkowo należy zwrócić szczególną uwagę na chorych, u których obserwowane są jedynie zmiany guzkowe. W tych przypadkach znacznemu poszerzeniu ulega bowiem spektrum możliwych przyczyn stwierdzanych zmian o sarkoidozę, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych czy zakażenia.

### Leczenie

Leczenie LCH zależy od rozległości choroby, zajęcia narządowego, w tym zmian w narządach krytycznych oraz stopnia ich uszkodzenia.

### Zaprzestanie palenia tytoniu

W przypadku chorych na PLCH po pierwsze zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu i szczegółowa ocena dynamiki choroby. U około 50% chorych na PLCH tego typu postępowanie prowa-

dzi do częściowej regresji choroby z następową stabilizacją [3, 7–13, 20, 31–33]. Jak dotychczas nie wskazano markerów biologicznych identyfikujących chorych, u których zaprzestanie palenia będzie wystarczające do uzyskania regresji choroby [13].

### Chemioterapia systemowa

W przypadku MS-LCH z zajęciem lub bez zajęcia narządów krytycznych, SS-LCH ze zmianami wieloogniskowym i SS-LCH ze zmianami o szczególnej lokalizacji proponowana jest chemioterapia systemowa.

Jak dotychczas nie ma ustalonego standardu chemioterapii. W przeciwieństwie do dzieci, u których sprawdziła się chemioterapia oparta na winblastynie i prednizonie, u osób dorosłych leczenie to okazało się mniej efektywne [3, 7–13, 31–39]. Wykazano znacznie wyższą skuteczność leczenia cytarabiną lub kładrybiną w stosunku do winblastyny z prednizonem u chorych wieoogniskowymi zmianami kostnymi i zajęciem płuc [36–46].

### Glikokortykosteroidy

Niektórzy autorzy zalecają wdrożenie steroidoterapii systemowej w przypadku nasilonych objawów ze strony układu oddechowego, szczególnie u chorych ze zmianami guzkowymi w płucach. Proponowane jest podawanie 1 mg/kg prednizonu przez miesiąc ze stopniową redukcją dawki, tak aby leczenie nie trwało dłużej niż 6 miesięcy. Leczenie to nie jest poparte badaniami klinicznymi, a w ostatnim okresie pojawia coraz więcej doniesień o jego niekorzystnym efekcie, co potwierdzają obserwacje własne [3].

### Chemioterapia

U dorosłych chorych na LCH stosowano różne typy leczenia cytoredukującego (metotreksat, winblastyna, 6 merkaptopuryna, etopozyd) na podstawie obserwacji ekstrapolowanych z badań randomizowanych u dzieci [3, 40–47]. Choroba u dorosłych ma jednak nieco inny przebieg kliniczny i tolerancja wielu leków jest odmienna. Tazi i wsp. [48] ocenili retrospektywnie leczenie winblastyną ze steroidami u 35 dorosłych chorych na LCH w tym 17 osób z zajęciem płuc. Na leczenie odpowiedziało 70% chorych, ale u ponad 40% chorych doszło do reaktywacji choroby w ciągu 5 lat obserwacji. W żadnym przypadku nie zanotowano poprawy parametrów wentylacyjnych po zastosowanym leczeniu. Cantu i wsp. [36] w grupie 58 dorosłych chorych na histiocytozę

z wieloogniskowym zajęciem kości, w tym u 28% chorych z zajęciem płuc, wykazali wyższą skuteczność leczenia kladrybiną i cytarabiną w stosunku do winblastyny. W przypadku agresywnego przebiegu PLCH zalecane jest podanie 6 kursów kladrybiny, we wlewie dożylnym, w dawce 6 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni co 4 tygodnie. Skuteczność tego leczenia jest oceniana na powyżej 75%.

Leczeniem ratunkowym w przypadku progresji po kladrybinie jest cytarabina podawana w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> przez 5 kolejnych dni co 4 tygodnie. O ile leczenie skutkuje, podaje się 6 cykli. Ponadto, lekiem, który sprawdził się w leczeniu ratunkowym u dzieci chorych na LCH jest klofarabina [3].

### **Vemurafenib i inne inhibitory BRAF**

Leki te stanowią nowe możliwości celowanej terapii LCH w przypadkach chorych, u których są wykrywane odpowiednie mutacje. Nieustająco zwiększa się liczba doniesień dotycząca tych terapii. Leczenie wydaje się skuteczne, ale nie doprowadza do pełnej eliminacji komórek LC i zaprzestanie go prowadzi do progresji choroby [5, 18].

Wyniki badań w populacji francuskich dzieci chorych na LCH wykazały, że wykrycie mutacji BRAF wiązało się z gorszą odpowiedzią nie tylko na leczenie pierwszej linii (winblasytyną ze steroidami), ale również gorszą odpowiedzią na drugą linię leczenia oraz większym odsetkiem reaktywacji [16, 19, 47].

### **Inhibitory MAP kinazy**

U chorych na agresywną postać histiocytozy wykazano skuteczność sorafenibu, trametinibu i kobimetinibu. Ponadto należy pamiętać, że prezentowane mutacje w komórkach Langerhansa nie są wykluczające, dlatego w szczególnych przypadkach istnieją wskazania do zastosowania podwójnie celowanego leczenia [10, 16].

Opisano pojedyncze przypadki regresji choroby po zastosowaniu imatinibu (leku blokującego kinazę tyrozynową) [5].

### **Odma opłucnowa**

Odma opłucnowa jest u około 10–30% chorych pierwszym objawem choroby. Wykazano, że chorzy ci mają znacznie większe prawdopodobieństwo kolejnego nawrotu. Ponadto są to częściej młodzi mężczyźni palący stosunkowo mniej papierosów i mający większe funkcjonalne uszkodzenie płuc. W kontekście tych danych oraz ocenianej efektywności klinicznej i finansowej HRCT w wykrywaniu chorych na PLCH wydaje

się celem zalecanie tego badania w przypadku każdego chorego ze spontaniczną odumą opłucnową [24–26].

Pleurodeza jest proponowana w przypadku nawrotu odmy opłucnowej i dotyczy około 50% chorych, u których wystąpiła. Nie stanowi to przeciwwskazania do ewentualnego przeszczepienia płuc [3].

### **Leczenie nadciśnienia płucnego**

Nadciśnienie płucne w przebiegu PLCH może być konsekwencją postępującej destrukcji miąższu płuc, ale również w niewielkim odsetku przypadków rozwija się ono u chorych przy stabilnych parametrach wentylacyjnych. Stąd zalecane jest ECHO serca pod kątem oceny ciśnienia w tętnicy płucnej. Obserwowano korzystny efekt leków obniżających ciśnienie w tętnicy płucnej, w tym leków blokujących fosfodiesterazę oraz receptor dla endoteliny u chorych na PLCH rozwijających nadciśnienie płucne. Leczenie chorych prostacykliną powinno być stosowane z rozwagą i głównie u tych z cechami zmian po stronie żyłnej (VOD, *veno-occlusive disease*). Obserwowano bowiem epizody ciężkiego obrzęku płuc u chorych otrzymujących ten lek. Zasadniczym postępowaniem są jednak tlenoterapia i ewentualne, choć ostrożne, leczenie antykoagulacyjne [3, 21].

### **Przeszczepienie płuc**

U chorych ze znacznym uszkodzeniem funkcji wentylacyjnej płuc, z cechami niewydolności oddechowej oraz rozwijających nadciśnienie płucne przeszczepienie płuc stanowi ostateczną opcję terapeutyczną. Nadciśnienie płucne jest notowane u 80–90% chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia i stanowi istotny czynnik ryzyka zabiegu. Rokowanie chorych poddanych przeszczepieniu nie różni się znacząco od chorych poddawanych tej procedurze z powodu limfangioleiomiomatozy czy rozedmy. Około 75% chorych przeżywa jeden rok, a ponad 50% chorych 5 lat. Gorszym rokowaniem po przeszczepieniu są obarczeni chorzy na MS LCH. W około 1/5 przypadków obserwowano nawroty LCH w przeszczepionym narządzie [3, 5].

### **Leczenie zmian kostnych**

W szczególnych przypadkach z izolowanym zajęciem kości proponowane jest chirurgiczne usunięcie ogniska lub podawanie do zmian iniekcji ze steroidami. W przypadku chorych z wieloogniskowymi zmianami kostnymi proponuje się leczenie systemowe, chirurgiczne i /lub bifosfonianami [3, 36, 38].

## Substytucja hormonalna

Ponadto u chorych z dysfunkcjami endokrynologicznymi stosuje się zalecane leczenie substytucyjne, pod kontrolą odpowiednich parametrów klinicznych, biochemicznych, enzymatycznych i hormonalnych [3].

## Badania kontrolne

Badania kontrolne początkowo należy przeprowadzić po 3 miesiącach. Kolejne należy uzależnić do aktywności choroby i jej zaawansowania, jednak nie rzadziej niż co 3–12 miesięcy. Wykazano, że chorzy z izolowaną postacią płucną histiocytozy w trakcie wizyt kontrolnych nie wymagają oceny wielonarządowej, a badanie powtarzane w HRCT posiadają ograniczoną wartość. Zasadnicze znaczenie ma ocena czynnościowa układu oddechowego. Z uwagi na silne uzależnienie chorych od tytoniu zalecany jest ich udział w programach odzwyczajania od nałogu [3, 21, 29]. Tazi i wsp. [48] wykazali, że u chorych na PLCH nie ma konieczności wykonywania standardowo co roku badań radiologicznych płuc czy kości, a jedynie w przypadku pojawienia się nowych objawów. Zalecają oni natomiast stałe monitorowanie badań czynnościowych układu oddechowego.

## Rokowanie

Naturalny przebieg PLCH jest nieprzewidywalny. W przypadku około połowy chorych obserwowane są samoistne regresje choroby z poprawą lub stabilizacją parametrów wentylacyjnych jedynie po zaprzestaniu palenia tytoniu [3, 29, 30, 32]. W pozostałych przypadkach choroba ulega stopniowej progresji w obrębie płuc, pojawiają się też inne zmiany narządowe. Izolowane obniżenie DLCO (*carbon monoxide diffusion capacity*) przy utrzymywaniu się stabilnych parametrów wentylacyjnych sugeruje narastanie nadciśnienia płucnego i stanowi wskazanie do cewnikowania serca. Fakt obecności nadciśnienia płucnego pogarsza rokowanie.

Tazi i wsp. [20] wykazali, że czynnikami pogarszającymi rokowanie u chorych na PLCH są wiek, nasilenie obturacji, obniżone PaO<sub>2</sub> i wyższa punktacja w Kwestionariuszu Szpitala Świętego Jerzego (SGRQ, *St. George's Respiratory Questionnaire*) oraz dalsze palenie tytoniu (HR-3,28). Niekorzystnie wpływa na rokowanie fakt zajęcia innych narządów [20].

Istotnie na przebieg choroby wpływają towarzyszące zakażenia, które mogą być przyczyną zgonu.

Histiocytoza z komórek Langerhansa jest chorobą sprzyjającą rozwojowi innych nowotworów

wywodzonych się z układu limfatycznego i hemopoetycznego, w tym szczególnie obserwowany jest zespół nakładania LCH na przewlekłą białaczkę szpikową. Choroba predysponuje również do zachorowania na raka płuca [1, 3, 5].

## Ciąża i poród

Płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa dotyczy głównie młodych osób, dlatego ciąża i poród stanowią ważne aspekty postępowania. Generalnie nie obserwowano, aby ciąża pogarszała przebieg PLCH czy moczwówki prostej. Niewątpliwie należy zwrócić szczególną uwagę na okres okołoporodowy, a z powodu większego prawdopodobieństwa odmy, ciążę należy rozwiązać cięciem cesarskim [3, 49].

## Podsumowanie

Histiocytoza z komórek Langerhansa jest rzadką chorobą o nieznanym etiologii, wywołaną klonalną proliferacją zmienionych genotypowo komórek Langerhansa.

Choroba może dotyczyć każdego organu lub narządu. Najczęściej zajmuje kości, płuca, skórę i przysadkę mózgową, narządy hemo-limfopoetyczne (węzły chłonne, wątroba, śledziona szpik), układ pokarmowy, tarczycę i ośrodkowy układ nerwowy.

Zmiany płucne w przebiegu LCH mogą występować jako: izolowane, wyprzedzające nawet na wiele lat pojawienie się zmian ogólnoustrojowych lub od początku płuca mogą być jednym z wielu zajętych narządów.

Dym tytoniowy jest uznawany za zasadniczy czynnik indukujący PLCH, a zaprzestanie palenia tytoniu jest najbardziej istotnym zaleceniem.

Tomografia komputerowa klatki piersiowej o wysokiej rozdzielczości ma szczególne znaczenie w obrazowaniu zmian histiocytarnych, a typowo notowanymi zmianami płucnymi są: guzki środkowozrazikowe, guzki z lub bez jamki centralnej, początkowo grubościennie, różnokształtne torbiełki mogące łączyć się ze sobą, tworząc obraz tak zwanych liści koniczyny. W późniejszych stadiach choroby torbiełki stają się większe i cienkościennie. U większości dorosłych chorych (> 90%) kąty przeponowo-żebrowe nie są zajęte procesem chorobowym.

Pewne rozpoznanie PLCH opiera się na adekwatnym obrazie klinicznym i stwierdzeniu w badanym materiale komórek Langerhansa wykazujących obecność jednego z antygenów: CD207 (langeryna), CD1a lub ziarnistości Birbecka w badaniu z użyciem mikroskopu elektronowego.



Obecność podwyższonej do ponad 5% liczby komórek CD1a w BAL w kontekście charakterystycznego obrazu radiologicznego w badaniu HRCT klatki piersiowej przemawia za rozpoznaniem PLCH.

Leczenie LCH zależy od rozległości choroby, zajęcia narządowego, w tym zmian w narządach krytycznych oraz stopnia ich uszkodzenia. Obecnie preferowanym leczeniem cytostatycznym są kładrybina lub cytarabina.

### Konflikt interesów

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo:

- Emile JF, Abia O, Fraitag S, et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016; 127(22): 2672–2681, doi: [10.1182/blood-2016-01-690636](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690636), indexed in Pubmed: [26966089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966089/).
- Vaiselbuh SR, Bryceson YT, Allen CE, et al. Updates on histiocytic disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(7): 1329–1335, doi: [10.1002/pbc.25017](https://doi.org/10.1002/pbc.25017), indexed in Pubmed: [24610771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610771/).
- Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 72, doi: [10.1186/1750-1172-8-72](https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-72), indexed in Pubmed: [23672541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23672541/).
- Roden AC, Hu X, Kip S, et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(4): 548–551, doi: [10.1097/PAS.000000000000129](https://doi.org/10.1097/PAS.000000000000129), indexed in Pubmed: [24625419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24625419/).
- Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, et al. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol*. 2017; 18(2): e113–e125, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30031-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30031-1), indexed in Pubmed: [28214412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214412/).
- Mourah S, How-Kit A, Meignin V, et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2016; 47(6): 1785–1796, doi: [10.1183/13993003.01677-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01677-2015), indexed in Pubmed: [27076591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27076591/).
- Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006; 27(6): 1272–1285, doi: [10.1183/09031936.06.00024004](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00024004), indexed in Pubmed: [16772390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16772390/).
- Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002; 346(7): 484–490, doi: [10.1056/NEJMoa012087](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012087), indexed in Pubmed: [11844849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844849/).
- Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003; 39(16): 2341–2348, indexed in Pubmed: [14556926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14556926/).
- Elia D, Torre O, Cassandro R, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Intern Med*. 2015; 26(5): 351–356, doi: [10.1016/j.ejim.2015.04.001](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.04.001), indexed in Pubmed: [25899682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899682/).
- Stockschlaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol*. 2006; 76(5): 363–368, doi: [10.1111/j.1600-0609.2006.00648.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2006.00648.x), indexed in Pubmed: [16548916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16548916/).
- Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 16, doi: [10.1186/1750-1172-7-16](https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-16), indexed in Pubmed: [22429393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429393/).
- Schönfeld N, Dirks K, Costabel U, et al. A prospective clinical multicentre study on adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012; 29(2): 132–138, indexed in Pubmed: [23461076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461076/).
- Bernstrand C, Cederlund K, Henter JI, et al. Pulmonary abnormalities at long-term follow-up of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 36(4): 459–468, doi: [10.1002/mpo.1110](https://doi.org/10.1002/mpo.1110), indexed in Pubmed: [11260569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11260569/).
- Murakami I, Matsushita M, Iwasaki T, et al. Interleukin-1 loop model for pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Cell Commun Signal*. 2015; 13: 13, doi: [10.1186/s12964-015-0092-z](https://doi.org/10.1186/s12964-015-0092-z), indexed in Pubmed: [25889448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25889448/).
- Kolenová A, Schwentner R, Jug G, et al. Targeted inhibition of the MAPK pathway: emerging salvage option for progressive life-threatening multisystem LCH. *Blood Advances*. 2017; 1(6): 352–356, doi: [10.1182/bloodadvances.2016003533](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016003533).
- Thierry AR, Moulriere F, El Messaoudi S, et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nat Med*. 2014; 20(4): 430–435, doi: [10.1038/nm.3511](https://doi.org/10.1038/nm.3511), indexed in Pubmed: [24658074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658074/).
- Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010; 116(11): 1919–1923, doi: [10.1182/blood-2010-04-279083](https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-279083), indexed in Pubmed: [20519626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20519626/).
- Berres ML, Lim KP, Peters T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014; 211(4): 669–683, doi: [10.1084/jem.20130977](https://doi.org/10.1084/jem.20130977), indexed in Pubmed: [24638167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24638167/).
- 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, doi: [10.1186/s13023-015-0249-2](https://doi.org/10.1186/s13023-015-0249-2), indexed in Pubmed: [25887097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25887097/).
- 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(5): 1150–1157, doi: [10.1378/chest.11-2490](https://doi.org/10.1378/chest.11-2490), indexed in Pubmed: [22459770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459770/).
- von Stebut E, Schadmand-Fischer S, Bräuninger W, et al. Successful treatment of adult multisystemic Langerhans cell histiocytosis with psoralen-UV-A, prednisolone, mercaptopurine, and vinblastine. *Arch Dermatol*. 2008; 144(5): 649–653, doi: [10.1001/archderm.144.5.649](https://doi.org/10.1001/archderm.144.5.649), indexed in Pubmed: [18490592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490592/).
- Gulam I, Pegan B, Stancić V, et al. Langerhans' cell granulomatosis in an adult: a 22-year follow up. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001; 258(4): 203–207, indexed in Pubmed: [11407454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11407454/).
- Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest*. 2004; 125(3): 1028–1032, indexed in Pubmed: [15006964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15006964/).
- Radzikowska E, Wiatr E, Błasinska-Przerwa K, et al. Pneumothorax in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62: s136.
- Gupta N, Langenderfer D, McCormack FX, et al. Chest Computed Tomographic Image Screening for Cystic Lung Diseases in Patients with Spontaneous Pneumothorax Is Cost Effective. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(1): 17–25, doi: [10.1513/AnnalsATS.201606-459OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201606-459OC), indexed in Pubmed: [27737563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27737563/).
- Christe A, Charimo-Torrente J, Roychoudhury K, et al. Accuracy of low-dose computed tomography (CT) for detecting and characterizing the most common CT-patterns of pulmonary disease. *Eur J Radiol*. 2013; 82(3): e142–e150, doi: [10.1016/j.ejrad.2012.09.025](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.09.025), indexed in Pubmed: [23122673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122673/).
- Phillips M, Allen C, Gerson P, et al. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(1): 97–101, doi: [10.1002/pbc.21782](https://doi.org/10.1002/pbc.21782), indexed in Pubmed: [18951435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951435/).
- Harari S, Torre O, Cassandro R, et al. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioliomyomatosis. *Respir Med*. 2012; 106(9): 1286–1292, doi: [10.1016/j.rmed.2012.06.012](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.06.012), indexed in Pubmed: [22770823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22770823/).
- Sledziewska J, Rogińska E, Obłakowski P, et al. [Usefulness of CD1 expression on surfaces of cells in bronchoalveolar fluid for diagnosis of histiocytosis X-our experience]. *Pneumonol Alergol Pol*. 1999; 67(7-8): 311–317, indexed in Pubmed: [10647282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647282/).



31. 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(6): 305–309, indexed in Pubmed: [1758200](#).
32. Picarsic J, Jaffe R. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015; 29: 799–823.
33. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Euro Histio Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(2): 175–184, doi: [10.1002/pbc.24367](#), indexed in Pubmed: [23109216](#).
34. Negrin-Dastis S, Butenda D, Dorzee J, et al. Complete disappearance of lung abnormalities on high-resolution computed tomography: a case of histiocytosis X. *Can Respir J*. 2007; 14(4): 235–237, indexed in Pubmed: [17551600](#).
35. Tazi A, Montcelly L, Bergeron A, et al. Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(6 Pt 1): 2007–2010, doi: [10.1164/ajrccm.157.6.9709026](#), indexed in Pubmed: [9620939](#).
36. Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Histiocyte Society. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013; 121(25): 5006–5014, doi: [10.1182/blood-2012-09-455774](#), indexed in Pubmed: [23589673](#).
37. Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C, et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br J Haematol*. 2016; 174(6): 887–898, doi: [10.1111/bjh.14140](#), indexed in Pubmed: [27273725](#).
38. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, et al. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One*. 2012; 7(8): e43257, doi: [10.1371/journal.pone.0043257](#), indexed in Pubmed: [22916233](#).
39. Derenzini E, Fina MP, Stefoni V, et al. MACOP-B regimen in the treatment of adult Langerhans cell histiocytosis: experience on seven patients. *Ann Oncol*. 2010; 21(6): 1173–1178, doi: [10.1093/annonc/mdp455](#), indexed in Pubmed: [19861578](#).
40. Morimoto A, Shimazaki C, Takahashi S, et al. Japan LCH Study Group. Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen formulated by the Japan LCH Study Group. *Int J Hematol*. 2013; 97(1): 103–108, doi: [10.1007/s12185-012-1245-0](#), indexed in Pubmed: [23243004](#).
41. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 1999; 93(12): 4125–4130, indexed in Pubmed: [10361109](#).
42. Giona F, Caruso R, Testi AM, et al. Langerhans' cell histiocytosis in adults: a clinical and therapeutic analysis of 11 patients from a single institution. *Cancer*. 1997; 80(9): 1786–1791, indexed in Pubmed: [9351548](#).
43. Matsuki E, Tsukada Y, Nakaya A, et al. Successful treatment of adult onset Langerhans cell histiocytosis with multi-drug combination therapy. *Intern Med*. 2011; 50(8): 909–914, indexed in Pubmed: [21498941](#).
44. Epaud R, Ducou Le Pointe H, Fasola S, et al. Cladribine improves lung cysts and pulmonary function in a child with histiocytosis. *Eur Respir J*. 2015; 45(3): 831–833, doi: [10.1183/09031936.00146114](#), indexed in Pubmed: [25395031](#).
45. Grobost V, Khouatra C, Lazor R, et al. Effectiveness of cladribine therapy in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 191, doi: [10.1186/s13023-014-0191-8](#), indexed in Pubmed: [25433492](#).
46. Lorillon G, Bergeron A, Detournignies L, et al. Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(9): 930–932, doi: [10.1164/ajrccm.186.9.930](#), indexed in Pubmed: [23118088](#).
47. Ng Wing Tin S, Martin-Duverneuil N, Idhah A, et al. French LCH study group. Efficacy of vinblastine in central nervous system Langerhans cell histiocytosis: a nationwide retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 83, doi: [10.1186/1750-1172-6-83](#), indexed in Pubmed: [22151964](#).
48. Tazi A, Lorillon G, Haroche J, et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1): 95, doi: [10.1186/s13023-017-0651-z](#), indexed in Pubmed: [28532436](#).
49. Héritier S, Emile JF, Barkaoui MA, et al. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2016; 34(25): 3023–3030, doi: [10.1200/JCO.2015.65.9508](#), indexed in Pubmed: [27382093](#).
50. Tazi A, Marc K, Dominique S, et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2012; 40(4): 905–912, doi: [10.1183/09031936.00210711](#), indexed in Pubmed: [22441752](#).
51. Radzikowska E, Wiatr E, Franczuk M, et al. Lung function in pregnancy in Langerhans cell histiocytosis patients. *Adv Exp Med Biol*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/5584\\_2017\\_72](#), indexed in Pubmed: [28744781](#).