

**Radzikowska Elżbieta<sup>1)</sup>, Langfort Renata<sup>3)</sup>, Gawryluk Dariusz<sup>1)</sup>,  
Niemirowska Hanna<sup>2)</sup>, Remiszewski Paweł<sup>1)</sup>, Zych Jacek<sup>1)</sup>, Bestry Iwona<sup>4)</sup>**

<sup>1)</sup> III Kliniki Gruźlicy i Chorób Płuc kierownik: Prof.dr hab.med.E. Rowińska- Zakrzewska

<sup>2)</sup> Przychodnia Przykliniczna, dr med. H.Nemirowska

<sup>3)</sup> Zakład Patomorfologii, Kierownik: dr med. R.Langfort

<sup>4)</sup> Zakład Radiologii, Kierownik: dr I.Bestry  
z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

## **POSTAĆ PŁUCNA HISTIOCYTOZY Z KOMÓREK LANGERHANSA – ANALIZA KLINICZNO-PATOLOGICZNA 7 PRZYPADKÓW**

**PULMONARY LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS  
– CLINICOPATHOLOGICAL ANALYSIS OF 7 CASES**

**Summary:** Langerhans cell histiocytosis with only pulmonary involvement is a rare, probably reactive, proliferating disease of young and smoking persons. During last 7 years 7 cases of Langerhans cell histiocytosis were diagnosed in our Department. There were 6 men and one woman. Mean age was about 32 years. All of them were smokers. Intensity and duration of smoking varied widely from 5 to 40 cigarettes /day and 5 to 30 years respectively. The most frequent symptoms were dry cough, dyspnea. Two patients had no complaints. Pneumothorax preceded diagnosis in 4 patients. Duration of symptoms varied from 3 months to 10 years – in a patient who was previously diagnosed as allergic alveolitis. All patients had typical radiological and HRCT appearance of disseminated nodular lesions with small cysts formation with sparing of costo-phrenic angles. Three of patients had very advanced disease with cystic lung destruction. Restriction was noticed in those three patients. Diminished values of compliance and difusing capacity for CO was observed in four patients. Bronchoscopy examination of bronchial tree revealed only slight inflammation in all patients. BAL was assessed for presence of CD1a cells in 6 cases, but in no one patient elevated number of those cells was noticed(2-4,5%). In all patients open lung biopsy was performed, and typical histologic appearance was observed. In six patients also CD1a positive cells were revealed in lung specimens.

**Key words:** Pulmonary Langerhans cell histiocytosis, clinicopathological aspects, prognosis

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2001, 69, 5-6, 273-284

**Wstęp** Histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH) jest rzadką chorobą o nieustalonej etiologii charakteryzującą się, najprawdopodobniej odczynowym rozplemem zmienionych fenotypowo komórek Langerhansa w obrębie kości, skóry, płuc, wątroby, śledziona, węzłów chłonnych czy grasicy (12,20). W izolowanej postaci płucnej (PLCH) występuje niezwykle rzadko i dotyczy najczęściej ludzi młodych (3,6,19). W patogenie PLCH prawdopodobnie rolę odgrywa nadwrażliwość na glikoproteinę tytoniową prowadząca do proliferacji komórek Langerhansa (LC- Langerhans cell) (23). Pobudzone i zmienione fenotypowo LC wytwarzają szereg czynników o działaniu mitogennym i chemotaktycznym, co powoduje uwalnianie wolnych rodników tlenowych i enzymów proteolitycznych uszkadzających otaczające tkanki. Obserwuje się zwiększenie odsetka płucnych komórek neuroendokrynych, wydzielających czynnik uwalniający gastrynę (GRP) – substancję o znacznym potencjale proliferacyjnym (2,14,18,22).

Częstość występowania wszystkich form LCH szacowana jest na około 4/100000, natomiast postać z zajęciem płuc jest dużo rzadziej obserwowana (10,12). Z tego względu przedstawiamy nie budzące wątpliwości przypadki PLCH obserwowane w III Klinice Gruźlicy i Chorób Płuc IGiCHP w okresie od 1993 do 2000, w tym sześć przypadków nowych i jeden wcześniej już publikowany (1)

### Opisy przypadków:

#### Przypadek 1

26 letni chory, mechanik samochodowy, palacz papierosów (od 12 r.ż. 20 p./d) przyjęty do Kliniki celem diagnostyki zmian rozsianych. Choroba rozpoczęła się na trzy miesiące przed hospitalizacją kaszlem z odkrztuszaniem śluzowo-ropnej płwociny. W okresie ostatnich 6 miesięcy występowały czterokrotnie infekcje dróg oddechowych, którym towarzyszyła gorączka oraz wystąpiła odma prawostronna.

W chwili przyjęcia stan ogólny chorego był dobry. Chory skarżył się na niewielkie upośledzenie tolerancji wysiłku oraz kaszel z odkrztuszaniem niewielkich ilości śluzowo-ropnej płwociny. Badaniem przedmiotowym stwierdzono zanik jądra lewego i zegarkowaty kształt paznokci. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej obserwowano obustronne drobnioplamiste zmiany w obu polach płucnych z przewagą na obwodzie części górnych i środkowych (ryc. 1). Badaniem tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (TKWR) potwierdzono obecność guzków i torbielek w górnych i środkowych polach płucnych.



Rycina 1. Zdjęcie RTG-klatki piersiowej: Liczne zmiany guzkowe w górnych i środkowych partiach obu płuc.

Fig.1  
Chest X-ray.  
Small nodular changes in upper and middle part of lung.

Wartości spirometryczne i gazometryczne były w granicach normy. Ponadto nie obserwowano odchyień od normy w zakresie sprężystości tkanki płucnej oraz wskaźnika transferu CO. Elektrokardiograficznie stwierdzono cechy zespołu WPW, a w badaniu ultrasonograficznym serca i narządów jamy brzusznej zmian nie stwierdzono. Bronchoskopowo drzewo oskrzelowe było o prawidłowym kształcie i przebiegu. W wielokrotnych badaniach płwociny i wydzieliny oskrzelowej nie wykryto komórek nowotworowych ani nie wyhodowano drobnoustrojów chorobotwórczych, w tym prątków kwasoopornych. W popłuczynach oskrzelowo- pęcherzykowych metodą immunofluorescencyjną nie wykryto LC. Celem diagnostyki wykonano biopsję otwartą płuca stwierdzając w obrębie mięszu płucnego słabo odgraniczone ziarniniaki zbudowane z komórek kwasochłonnych, otoczone polimorficznym naciekiem z eozynofili i komórek jednojądrowych oraz torbielki rozedmowe. Rozpoznano histiocytozę z komórek Langerhansa. Badania diagnostyczne uzupełniono scyntygrafią kośćca, w której nie wykryto zmian patologicznych. Chory zaprzestał palenia tytoniu. W trakcie obserwacji ustępowały uprzednio zgłaszane dolegliwości oraz następowała samoistna regresja zmian płucnych.

Aktualnie po 6 latach obserwowane są jedynie delikatne zmiany guzkowe zlokalizowane w obwodowych partiach, górnych i środkowych pól obu płuc.

## **Przypadek 2.**

23 letni chory z zawodu ratownik medyczny, palacz papierosów od pięciu lat (5 papierosów na dobę). Od trzech miesięcy skarżył się na stopniowo postępującą duszność wysiłkową, suchy kaszel i obniżenie masy ciała o około 10%. W chwili przyjęcia stan ogólny chorego był dobry. Stwierdzano obecność palców pałeczkowatych, osłabienie szmeru oddechowego pęcherzykowego, zaś u podstawy obu płuc słyszalne były delikatne trzeszczenia. Z odchyień od normy w badaniach podstawowych obserwowano jedynie przyspieszone OB do 40mm po godzinie. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej obserwowano drobnoplamiste zmiany rozsiane o najbardziej nasilone w górnych i środkowych polach płucnych (ryc.2) Badaniem TKWR potwierdzono obecność licznych torbiel i guzków, zlokalizowanych w górnych i środkowych polach płucnych bez zmian chorobowych w obrębie kątów przeponowo- żebrowych wolnych od procesu chorobowego (ryc. 3).Obniżenie pojemności życiowej i proporcjonalnie do niej obniżony wskaźnik pojemności wydechowej pierwszosekundowej wykryto w badaniu mechaniki oddychania. Ponadto obniżona była podatność płuc i wynosiła 1,49l/kPa – 57%n. zaś wskaźnik transferu dla tlenu węgla wynosił 9,4 mol/min/kPa – 80%n. Bronchoskopowo stwierdzono niewielki stan zapalny oraz delikatne inkrustacje antrakotyczne.

W BALF (bronchoalveolar lavage fluid) nie obserwowano zwiększonej liczby LC. Celem diagnostyki wykonano biopsję otwartą płuca. Stwierdzono liczne ziarniniaki z LC oraz liczne cienkościenne torbielki (ryc.4). Komórki Langerhansa wykazywały ekspresję antygenu CD1a (ryc.5).

Choremu zalecono zaprzestanie palenia. W okresie 4 letniej obserwacji zanotowano początkowo regresję zmian a następnie stabilizację stanu ogólnego i obrazu radiologicznego.



Rycina 2. Obraz TKWR płuc. Liczne zmiany guzkowe i cienkościenne torbiełki

Fig 2. HRCT scan. Multiple nodules and cystic changes in both lungs



Rycina 3. TKWR płuc chorego z PLCH z dominującym obrazem cienkościennych torbiełek i guzków śródmiąższowych.

Fig. 3. HRCT scan – cystic changes in both lungs

### Przypadek 3.

30 letnia kobieta, palaczka papierosów (do 30 sztuk na dobę od 17 r.ż.) przyjęta do Kliniki celem diagnostyki zmian rozsianych. Od 5 miesięcy skarżyła się na suchy kaszel, a przed dwoma miesiącami była leczona drenażem ssącym z powodu odmy opłucnowej prawostronnej. W chwili przyjęcia do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc stan ogólny chorej był dobry. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono zmiany guzkowe i torbiełki zlokalizowane w górnych i środkowych polach płucnych. W badaniu TKWR dodatkowo wykryto pogrubienie przegród międzyzrakikowych. W mechanice oddychania obserwowano niewielkie zaburzenia wentylacji o typie restrykcyjnym z upośledzeniem podatności i wskaźnika transferu dla tlenu węgla. Bronchoskopowo stwierdzono w drzewie oskrzelowym cechy stanu zapalnego II stopnia. W BALF odsetek komórek wykazujących obecność antygeny CD1a wynosił 2,5%, czyli zbyt mały aby rozpoznać histiocytozę. Celem diagnostyki wykonano więc biopsję otwartą płuca. W pobranych wycinkach stwierdzono obraz histologiczny odpowiadający histiocytozie z komórek Langerhansa. W badaniu scyntygraficznym kośćca i ultrasonograficznym jamy brzusznej zmian patologicznych nie wykryto.

Zalecono zaprzestanie palenia papierosów. W kolejnych badaniach kontrolnych w okresie 3 lat obserwacji zmiany radiologiczne ulegały stopniowej regresji. Pozostały niewielkie stabilne zmiany guzkowe w górnych i środkowych polach płucnych.

### Przypadek 4.

28-letni chory, ogrodnik, palacz tytoniu (od 5 lat 40 sztuk na dobę), był dotychczas zdrowy. Dolegliwości rozpoczęły się na dziewięć miesięcy przed przyjęciem do Kliniki suchym kaszlem, pogorszeniem samopoczucia i stanami podgorączkowymi. Po 2 miesiącach wystąpiła odma opłucnowa prawostronna leczona skutecznie drenażem. W tym czasie po raz pierwszy wykryto zmiany rozsiane w płucach. W celu diagnostyki tych zmian chorego skierowano do Kliniki Chirurgicznej 1GiCHP. Z odchyleń od normy stwierdzono zwiększoną aktywność ALAT -128j/l, oraz ASPAT -63j/l. W badaniach czynnościowych układu oddechowego wykazano zaburzenia oddychania o typie restrykcyjnym (VC=60%n.; TLC=63%n.) oraz upośledzoną podatność do 63%n. Wykonano biopsję otwartą płuca. W badaniu histologicznym pobranego materiału stwierdzono obecność torbiełek oraz niewielkiego stopnia polimorficzny naciek zapalny. Chorego wypisano bez ustalenia rozpoznania. W cztery miesiące później przyjęty ponownie do Kliniki z powodu pogorszenia stanu ogólnego, kaszlu z odkrztuszaniem białawej płwociny. W tym czasie w badaniu przedmiotowym stwierdzono objaw Raynaud'a. Odczyn opadania krwinek wynosił po godzinie 5mm. Nadal utrzymywało się niewielkie podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (nie wykryto przeciwciał anty HBS) i obserwowano niewielkie zwiększenie aktywności enzymu konwertującego angiotensynę do 65u/l. Badaniem TKWR wykazano obecność guzków oraz torbiełek zlokalizowanych w górnych i środkowych partiach obu płuc. Odczyny precypitacyjne z antygenami płuca farmera i hodowców ptaków oraz aspergilliną były ujemne. Badaniem radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono progresję zmian rozsianych. Bronchoskopowo drzewo oskrzelowe było prawidłowe, a w BALF wykryto 4%

komórek wykazujących obecność antygenu CD1a. Zweryfikowano ponownie wycinki z biopsji otwartej płuca wykrywając w nich włókniejący ziarniniak gwiazdkowaty, zbudowany z komórek histiocytarnych otoczony polimorficznym naciekiem zapalnym. Wokół występowały drobne torbiełki. Nie wykazano w obrębie ziarniniaka komórek wykazujących ekspresję antygenu CD1a. Biorąc jednak pod uwagę przebieg kliniczny, obraz radiologiczny i graniczną liczbę komórek Langerhansa w BAL rozpoznano histiocytozę z komórek Langerhansa..

Zalecono zaprzestanie palenia tytoniu. W ciągu czterech miesięcy stan chorego uległ znacznej poprawie, a w ciągu kolejnych trzech lat obserwowano również stopniową regresję zmian radiologicznych oraz poprawę wskaźników spirometrycznych.

#### **Przypadek 5.**

38 letni chory, mechanik samochodowy, palacz papierosów (15 sztuk/dobę od 15 r.ż) przyjęty do Kliniki celem diagnostyki zmian rozsianych na zdjęciach radiologicznym klatki piersiowej. Choroba rozpoczęła się 10 lat przed przyjęciem do Kliniki obniżeniem tolerancji wysiłku i suchym kaszlem. Badaniem radiologicznym klatki piersiowej wykryto zmiany rozsiane najbardziej nasilone w górnych i środkowych polach płucnych. Rozpoznawano wtedy alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. Z powodu pogorszenia stanu ogólnego i nasilenia się zmian radiologicznych dwukrotnie wdrażano krótkotrwałe leczenie enkortonem w niewielkich dawkach. Leczenie to powodowało poprawę stanu ogólnego oraz częściową regresję zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej. Chory w tym czasie nie zaprzestał palenia papierosów. Przed 6 laty wystąpiła odma opłucnowa leczona drenażem. W chwili przyjęcia do Kliniki stan ogólny chorego był dobry, skarżył się na duszność wysiłkową i męczący kaszel. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność palców pałeczkowatych, osłabienie szmeru pęcherzykowego nad obu polami płucnymi oraz delikatne trzeszczenia w okolicach międzyłopatkowych. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej wykryto drobnoguzkowe zmiany rozsiane z obecnością licznych torbiełek, najbardziej nasilone w górnych i środkowych polach płucnych. Zmiany te potwierdzono badaniem TKWR.

Bronchoskopowo drzewo oskrzelowe wykazywało cechy niewielkiego stopnia stanu zapalnego. W mechanice oddychania stwierdzono zaburzenia o typie restrykcyjnym z obniżeniem podatności oraz wskaźnika transferu dla tlenu węgla. W BALF wykryto 4,5% komórek wykazujących ekspresję antygenu CD1a. Celem diagnostyki wykonano biopsję otwartą płuca stwierdzając zmiany typowe dla histiocytozy, z obecnością licznych komórek wykazujących ekspresję antygenu CD1a. Ponadto w kościach czaszki wykryto drobny ubytek osteolityczny, którego obecności nie potwierdzono badaniem scyntygraficznym kośćca. Chory zaprzestał palenia tytoniu, niestety nie mamy jeszcze danych umożliwiających ocenę postępu choroby.

#### **Przypadek 6.**

49 letni chory, nauczyciel zawodu, palacz papierosów (30-40 papierosów/dobę od 30 lat), zgłosił się z powodu stwierdzonych przypadkowo w obrazie radiolo-

gicznym klatki piersiowej zmian rozsianych. W chwili przyjęcia do Kliniki nie zgłaszał dolegliwości. Podawał, że w przeszłości przebył chorobę wrzodową dwunastnicy. Badaniem przedmiotowym zmian nie wykryto. Odczyn tuberkulinowy wynosił 7 mm. Badaniem radiologicznym klatki piersiowej wykryto zmiany rozsiane o charakterze guzkowym, najbardziej nasilone w górnych i środkowych polach płucnych. W tym czasie badania spirometryczne i gazometryczne były w granicach normy. Bronchoskopowo drzewo oskrzelowe było o prawidłowym kształcie i przebiegu. Natomiast uzyskano dodatni wynik testu Gen Probe wydzieliny oskrzelowej w kierunku prątków kwasoopornych. Na tej podstawie wdrożono choremu leczenie przeciwprątkowe. Pomimo tego leczenia stan chorego pogarszał się, zaczęły narastać zaburzenia spirometryczne pod postacią obturacji oskrzeli. Badaniem TKWR klatki piersiowej wykryto w płatach górnych obu płuc i segmentach górnych płatów dolnych liczne guzki położone podopłucnowo, w okolicach szczelin międzypłatowych oraz pogrubienie przegród międzyzrakikowych. Ponadto obustronnie widoczne były zmiany torbielkowate. Celem diagnostyki wykonano biopsję otwartą płuca. Badaniem histologicznym stwierdzono liczne guzki w fazach proliferacyjnej i włóknienia, otoczone intensywnymi zmianami śródmiąższowymi zapalnymi, przyjmującymi postać podobną do zapalenia oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc. Ponadto w badaniu immunohistochemicznym stwierdzono obecność licznych komórek wykazujących ekspresję antygenu CD1a.

Pomimo znacznego ograniczenia liczby wypalanych papierosów stan chorego pogarszał się, nasilała się intensywność zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej oraz zwiększały się zaburzenia spirometryczne. Z tego powodu wdrożono choremu Enkorton w dawce 60 mg na dobę uzyskując poprawę stanu ogólnego, częściową regresję zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej oraz poprawę parametrów spirometrycznych.

## Wyniki

W okresie 8 lat w III Klinice Gruźlicy i Chorób Płuc rozpoznanie histiocytozy z komórek Langerhansa ustalono u 7 chorych. W grupie tej było 6 mężczyzn i jedna kobieta w wieku od 23 do 49 r.ż. Średnia wieku wynosiła 32 lat. Wszyscy chorzy byli palaczami tytoniu od wczesnej młodości. Sześcioro z nich rozpoczęło palenie papierosów przed 18 r. ż. Średnio intensywność palenia wynosiła 16 paczkolet. Tylko jeden chory palił mało papierosów (1,2 paczkolet). Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 1.

Najczęstszym powodem zgłoszenia się do lekarza obserwowanym we wszystkich przypadkach były kaszel i stopniowo narastająca duszność wysiłkowa. Odmy opłucnowe poprzedziły przyjęcie do szpitala 4 chorych.

W obrazie radiologicznym klatki piersiowej u wszystkich chorych stwierdzono zmiany guzkowe i torbielkowate, najbardziej nasilone w górnych i środkowych polach płucnych. Badaniem TKWR potwierdzono obecność guzków w okolicach drobnych oskrzeli oraz licznych torbielek o średnicy od 1 do 3 cm zlokalizowanych w górnych i środkowych polach płucnych. Proces chorobowy zaoszczędzał kąty przyponowo-żebrowe. U 3 chorych zmiany torbielkowate były bardzo liczne.

Tylko u 2 chorych nie stwierdzano zaburzeń spirometrycznych. U jednego chorego dominowało obniżenie FEV1 zaś u pozostałych 4 chorych obserwowano zaburzenia o typie restrykcyjnym (VC = 60-87 %n.) z obniżeniem podatności statycznej płuc (57-65%n) i obniżeniem wskaźnika dla tlenu węgla (60-80%n).

U żadnego z chorych nie stwierdzono w BALF podwyższonego odsetka komórek wykazujących ekspresję antygeny CD1a. U dwóch chorych odsetek tych komórek osiągnął progowe wartości i wynosił 4 i 4,5%.

We wszystkich przypadkach wykonano biopsję otwartą płuca. W pobranych wycinkach stwierdzono zmiany typowe dla histiocytozy z komórek Langerhansa. W 6 przypadkach w obrębie guzków wykazano obecność komórek wykazujących ekspresję antygeny CD1a.

Wszystkim chorym zalecono zaprzestanie palenia tytoniu. U 5 chorych obserwowanych przez okres 2 do 8 lat zanotowano samoistną częściową regresję zmian a następnie stabilizację procesu chorobowego. U chorego z ustalonym początkowo poza IG rozpoznaniem alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych w ciągu 10 lat doszło do znacznej progresji procesu. Jednakże chory ten w tym czasie palił papierosy. Z powodu postępu zmian chorobowych dwukrotnie zastosowano leczenie kortykosteroidami, które mimo, że krótkotrwałe i w niskich dawkach spowodowało pozytywny efekt. U innego chorego, który również nie zaprzestał palenia papierosów doszło do znacznego pogorszenia klinicznego, progresji zmian płucnych, co było powodem wdrożenia enkortonu. Po zastosowanym leczeniu, w ciągu 4 miesięcy obserwowano u niego stopniową poprawę kliniczną i częściową regresję zmian radiologicznych.

## **Omówienie**

Uprzednio prezentowane doniesienia wskazywały, że PLCH dotyczy głównie mężczyzn. Obecnie obserwowany jest wzrost zapadalności wśród kobiet. Zjawisko to, wiąże się z rozpowszechnieniem nałogu tytoniowego wśród kobiet (10,12,18,19,21). Jednakże w przedstawionym materiale stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1:6. Badania nasze potwierdzają związek pomiędzy paleniem tytoniu a zachorowaniem na PLCH, wszyscy bowiem chorzy byli palaczami tytoniu. Ponadto u chorych palących papierosy obserwowano postęp choroby. Zgodnie też z danymi z piśmiennictwa, w naszej grupie byli tylko ludzie młodzi, średnia wieku wynosiła około 30 lat (6,13,15,19)

Objawy kliniczne PLCH takie jak duszność, kaszel, ubytek masy ciała wyprzedzają średnio na około 6 miesięcy ustalenie rozpoznania (17,18). W naszym materiale czas ten był podobny, poza chorym, który miał wstępnie ustalone błędnie rozpoznanie. Wielokrotnie u chorych na PLCH dochodzi do powstania odmy opłucnowej, często nawrotowej (4,6,8). Czterech spośród siedmiu chorych miało przed przyjęciem do Kliniki epizod odmy opłucnowej wymagający drenażu ssącego. Palce pałeczkowate nie są częstym zjawiskiem obserwowanym u chorych na PLCH (8,10,19). Jednakże w naszym materiale 3 z 5 chorych miało tego typu zmiany.

Typowe dla PLCH zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej lokalizują się w górnych i środkowych polach płucnych z zaoszczędzeniem kątów przeponowo-żebrowych. Występują one początkowo pod postacią zmian



Postać płucna histiocytozy Langerhansa

Tabela 1. Charakterystyka chorych na PLCH.  
Table 1. Characteristics of patients with PLCH

Lp. No.	Płeć / Wiek	Sex / Age in years	Palenie p.d. - lata	Patienle p.d. - lata	Czas trwania objawów	Duration of symptoms	Kaszel / odkształcenie	Duszność	Dyspnoe	Odmy	Pneumothorax	RTG kl. piersi	VC%n	FEV1%-n	FEV1%/VC-%n	TLC%n	TGV%n	Cst-%n	DlCO-%n	BAL-%CD1a	Przebieg
1	M/31	20/d-19			3 mies.		+ / +	+		1		guzki, torbielki zmiany o nie- wielkim nasileniu nodules cysts not prominent	90	94	95	85	80	100	105	2,5	samoistna poprawa spontaneous remission
2	M/23	5p/d-5			3 mies.		+ / -	+		-		guzki, liczne torbielki prominent nodules and cysts	64	56	89	80	80	57	80	2,5	samoistna poprawa spontaneous remission
3	K/30	20 p/d-12			5 mies.		+ / -	+		1		guzki, torbielki zmiany o mniej- szym nasileniu nodules, cyst. not prominent	87	87	100	66	68	65	68	1,5	samoistna poprawa spontaneous remission
4	M/28	40p/d-5			9 mies.		+ / +	+		1		guzki, torbielki zmiany małe nodules cysts not prominent	60	52	88	64	92	64	70	4	samoistna poprawa spontaneous remission
5	M/38	15p/d-23			10 lat		+ / +	+		1		zmiany o typie siateczki reticular pattern	71	57	81	93	125	72	nie wyko- nano not done	4,5	stabilizacja stabilisation
6	M/49	30-40p/d/30	bez objawowo				- / -	-		0		liczne guzki many nodules	93	68	74	90	106	82	65	nie wy- konano not done	częściowa regresja po enkortonie partial response after therapy
7 (1)	M/24	20p/d-7	bez objawowo				- / -	-		0		zmiany smugowate nodules and linear	100	89	86	98	102	100	89	1,0	samoistna poprawa spontaneous remission

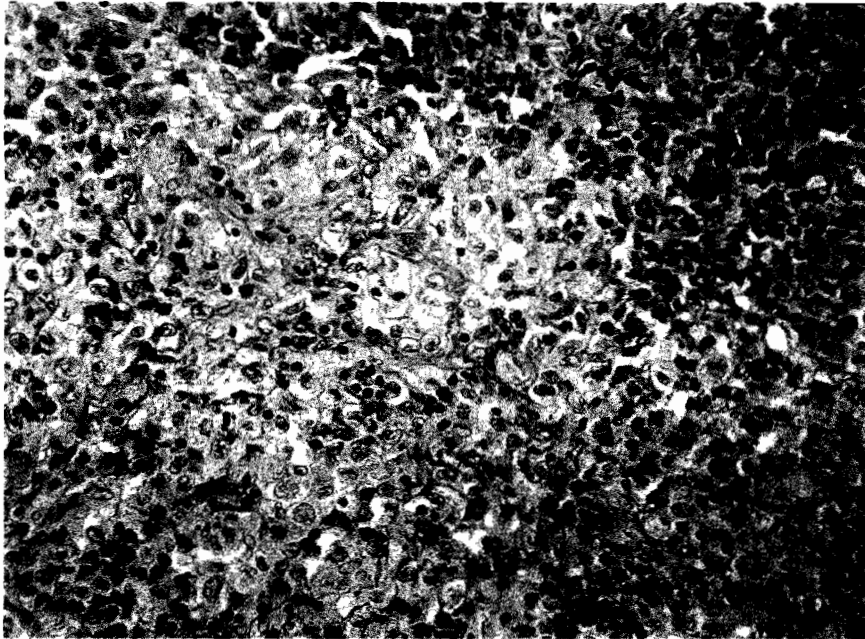
guzkowych oraz torbielkowatych. Badanie HRCT potwierdza charakter zmian płucnych. Torbieleki obserwowane są w 80% przypadków zaś guzki w 60-80%. Mogą występować ponadto przestrzenie powietrzne wewnątrz guzków, obszary mlecznej szyby oraz zmiany siateczkowate. W około 10-20% przypadków PLCH mogą być zajęte procesem chorobowym kąty przeponowo-żebrowe. Guzki lokalizują się najczęściej wewnątrzplacikowo w obszarze wokółoskrzelikowym, a ich brzegi są nieregularne i zatarte. W zależności od stadium choroby torbieleki są różnej wielkości i przybierają kształt od okrągłego lub owalnego do wielokształtnego. Często mięsz płucny pomiędzy torbielkami wydaje się być niezmienny. Zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej z obecnością torbielek są charakterystyczne dla PLCH. Trudności w interpretacji zmian powstają we wczesnych fazach choroby, kiedy występują jedynie zmiany guzkowe lub w późnych zmianach z dominującym obrazem włóknienia pod postacią plastra miodu. Objętość płuc pozostaje najczęściej niezmienną lub jest zwiększona. W rzadkich przypadkach dochodzi do zmniejszenia objętości płuc. U dorosłych sporadycznie widywane jest powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia lub płuń w opłucnej (3,4,6,8,15,17). We wszystkich prezentowanych przypadkach stwierdzono typowe zmiany guzkowe i torbielkowate o równie typowej lokalizacji.

Restrykcja jest najczęściej wykrywanym zaburzeniem spirometrycznym. Jednakże u części chorych ze względu na bronchocentryczną lokalizację guzków obserwowane są cechy obturacji, czy rozdęcia mięszu płucnego. U dwojga z przedstawianych chorych wykryto obniżenie całkowitej objętości płuc do około 65% normy, u kolejnych 2 osób do 80% normy. W pozostałych przypadkach nie obserwowano zmian w objętości płuc. Tylko u jednego chorego stwierdzono cechy nieznacznego rozdęcia pod postacią zwiększenia się TGV do 125% normy. Ponadto u chorych na PLCH obserwowane jest upośledzenie podatności płuc oraz obniżenie wskaźnika transferu dla tlenu węgla (18,20). Dwaj chorzy nie wykazywali zaburzeń spirometrycznych. Pozostali chorzy mieli upośledzoną wentylację typu restrykcyjnego z obniżeniem podatności i wskaźnika transferu dla tlenu węgla, zaś u jednego obserwowano zaburzenia typu obturacyjnego. Badania te wskazywały na istotne uszkodzenie czynności płuc.

W piśmiennictwie podkreślane jest diagnostyczne znaczenie obecności w BALF podwyższonego odsetka komórek wykazujących ekspresję antygeny CD1a. Jednakże zwiększony odsetek tych komórek można zaobserwować szczególnie we wczesnych, aktywnych fazach choroby (8,16,20). Tylko u dwóch chorych stwierdziliśmy 4 i 4,5% komórek CD1a w BALF. Wartość diagnostyczna tego znaleziska wydaje się być jednak wątpliwa, zwłaszcza, że ostatnio badania wskazują, że znaczącym dla rozpoznania jest odsetek większy od 5 lub nawet 8% (17).

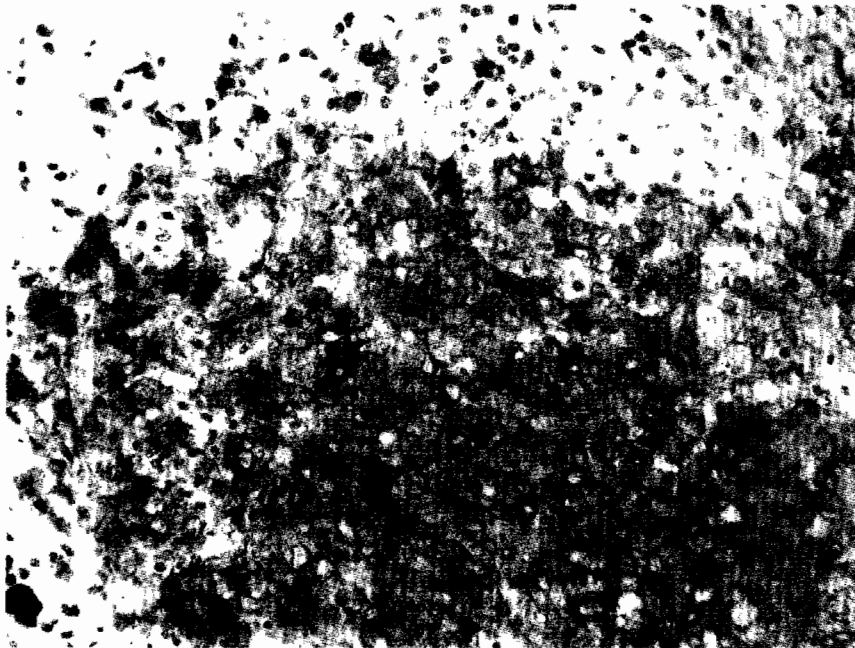
Rozstrzygającym badaniem jest biopsja otwarta płuca i badanie histologiczne wycinków.

Obraz histologiczny zmian zależy od czasu ich powstania. We wczesnych zmianach obserwuje się tworzenie bronchocentrycznych guzków zlokalizowanych w śródmięszu płuca, zbudowanych z komórek histiocytarnych, monocytów, makrofagów, eozynofili otoczonych limfocytami. Ponadto powstają zmiany o typie złuszczonego zapalenia pęcherzyków płucnych. Czasem widywane



Rycina 4. Obraz hist-pat płuc. Widoczne skupienie dużych jasnych histiocytyów o słabo zaznaczonych granicach komórkowych z jądrami o pomarszczonych i wgłobionych brzegach (diagnostyczne komórki Langerhansa). Wśród nacieku komórkowego liczne granulocyty kwasochłonne. (barwienie H+E, duże powiększenie)

Fig. 4. Microscopic picture of lung. Numerous large histiocytes with abundant, pale cytoplasm and folded or indented nuclei, poorly defined cytoplasmic borders (diagnostic Langerhans's cells). A lot of eosynophils are admixed with Langerhans cells. (H+E staining, high magnification).



Rycina 5. Obraz mikroskopowy płuc. Widoczne liczne, diagnostyczne komórki Langerhansa, zabarwione na kolor brązowy, w barwieniu immunohistochemicznym na obecność komórek Langerhansa.

Fig. 5. Microscopic picture of lung. Positive immunohistochemical staining for antigen CD1a positive cells.

są obszary organizującego się zapalenia płuc, ziarniniakowatego zapalenia naczyń z wytwarzaniem grudek chłonnych, z centralnymi jamkami. Ziarniniaki goją się poprzez włóknienie powodując obliterację oskrzeli i wytwarzanie torbielek. Ponadto tworzą charakterystyczne blizenki o gwiazdkowatym kształcie. Martwica w obrębie nacieków jest niezwykle rzadko obserwowana. W zaawansowanych postaciach choroby dominuje włóknienie z obecnością torbielek, pojedynczych LC oraz eozynofili. Istotne dla rozpoznania jest stwierdzenie komórek Langerhansa. Mają one powiększone, pęcherzykowe jądro z niewielką ilością jasnej, kwasochłonnej cytoplazmy czasem ulegającej wakuolizacji. Widywana jest różnego stopnia atypia komórkowa, niekiedy znacznie nasilona. LC w przeciwieństwie do makrofagów identyfikowane są swoiście przeciwciałami przeciwko antygenowi CD1a oraz mniej swoiście przeciwko białku S-100 (2,3,7,18,20). W wszystkich przypadkach obraz histopatologiczny przy użyciu barwienia hematoksyliną i eozyną jednoznacznie wskazywał na obecność histiocytozy z komórek Langerhansa, w sześciu zaś przypadkach dodatkowo stwierdzono obecność komórek wykazujących ekspresję antygeny CD1a. U jednego chorego nie udało się wykazać obecności tych komórek, ponieważ obserwowane zmiany były w okresie cofania się i cechowały się głównie włóknieniem guzków i torbielkowatą przebudową mięszu.

U 25% chorych na PLCH dochodzi do samoistnych remisji choroby, natomiast u ponad 50% chorych po okresie wstępnego uszkodzenia płuc choroba ulega samoistnej stabilizacji. W pozostałych przypadkach PLCH ma charakter postępujący, doprowadzając do znacznego uszkodzenia płuc lub ulega uogólnieniu. Ze względu na samoistne regresje bądź stabilizacje choroby przyjmuje się pozycję wyczekującą. W związku z rolą palenia tytoniu w indukowaniu zespołu histiocytów zalecane jest zaprzestanie palenia. Jeśli stan chorego poprawia się a zmiany ulegają regresji bądź stabilizacji leczenie nie jest wdrażane. W przypadku ciężkiego stanu chorego, postępujących zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej i pogłębiających się zaburzeń spirometrycznych proponowane jest początkowo leczenie prednizonem w dawce 1mg/kg masy ciała. Jeśli tego typu leczenie jest nieskuteczne lub choroba jest w formie wielosystemowej podawane jest skojarzone leczenie cytostaticzne etopozydem, winkrystyną, cyklofosfamidem, doxorubicyną i prednizonem. Ustalono, że chorzy dobrze rokujący, czyli powyżej 2 r.ż., bez zajęcia układu hemopoetycznego, wątroby, śledziony, płuc nie wymagają polichemioterapii. Aktualnie prowadzona jest ocena nowych schematów leczenia : prednizonu z winblastyną i / lub bez etopozydu podawanych przez 6 tygodni z następowym podtrzymującym codziennym leczeniem merkaptopuryną oraz podawanymi co 3 tygodnie prednizonem przez 5 dni i winblastyną (9,12,19).

Rokowanie w przebiegu PLCH jest względnie dobre. W 1/4 przypadków choroba pozostaje bezobjawowa, u około 1/2 chorych dochodzi do samoistnych remisji choroby a w 1/6 przypadków obserwuje się stabilizację choroby z obecnością jej objawów klinicznych. Tylko u pojedynczych chorych dochodzi do progresji choroby prowadzącej do zgonu. Rokowanie jest gorsze u osób dorosłych z cechami uogólnienia procesu chorobowego, z włóknieniem płuc przejawiającym się znacznym obniżeniem wartości spirometrycznych lub obecnością obturacji oraz z nawracającymi odmami opłucnowymi. Szczególnie złym

rokowaniem obarczeni są mężczyźni z agresywnym klinicznie przebiegiem choroby z zajęciem wielu narządów (4,6,7,8,9,10,15,17,19). LCH jest chorobą predysponującą do zachorowania na raka płuca oraz nowotwory układu limfatycznego i hemopoetycznego(5). Wiele z tych zmian poprzedza lub występuje równocześnie z ujawnieniem się symptomów LCH(8)

### Piśmiennictwo

1. Araszkiwicz T., Słodkowska J., Bestry I. i wsp.: Przypadek ziarniniaka kwasochłonnego płuc (histiocytozy X) bez objawów klinicznych. *Pneumonol. Alerg. Pol.* 1995;63:657-62
2. Brabencova E., Tazi A., Lorenzato M. i wsp.: Langerhans cells in Langerhans cell granulomatosis are not actively proliferating cells. *Am.J.Pathol.* 1998;152:1143-9
3. Colby T.V., Lombard C.: Histiocytosis X in the lung. *Hum. Pathol.* 1983;14:847-56
4. Delobbe A., Durieu J., Duhamel A., Wallaert B.: Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur. Respir. J.* 1996;9:2002-6
5. Egeler R.M., Negilia J.P., Puccetti D.M., Brennan C.A., Nesbit M.E.: Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 1993;71:865-73
6. Friedman P.J., Liebow A.A., Sokoloff J.: Eosinophilic granuloma of the lung: clinical aspects of primary histiocytosis in the adult. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:385-96
7. Habib S.B., Congleton J., Carr D. i wsp.: Recurrence of recipient Langerhans' cell histiocytosis following bilateral lung transplantation. *Thorax* 1998;53:323-5
8. Howarth D.M., Gilchrist G.S., Mullan B. Pi i wsp.: Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history management and outcome. *Cancer* 1999;85:2278-90
9. Kilpatrick S.E., Wenger D.E., Gilchrist G.S. i wsp.: Langerhans' cell histiocytosis (Histiocytosis X) of bone: A clinicopathological analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995;76:2471-84
10. Lieberman P.H., Jones C.R., Steinman R.M. i wsp.: Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathological study encompassing 50 years. *Am.J.Surg.Pathol.* 1996;20:519-52
11. Misery L., Rougier N., Crestani B. i wsp.: Presence of circulating abnormal CD34+ progenitors in adult Langerhans cell histiocytosis. *Clin. Exp.Immunol* 199;117:177-82
12. Nezelef C., Basset F. Langerhans cell histiocytosis research: past, present and future. *Hematol. Oncol.Clin.North Am.* 1998;12:385-406
13. Novice F.M., Collison D.W., Kleinsmith D.M. i wsp.: Letterer-Siwe disease in adults. *Cancer* 1989;63:166-74
14. Schultz C., Klouche M., Friderichsdorf S. i wsp.: Langerhans cell histiocytosis in children: does soluble interleukin -2 receptor correlate with both disease extent and activity? *Med. Pediatr.Oncol.* 1998;31:61-5
15. Soler P., Bergeron A., Kambouchner M. i wsp.: Is high resolution computed tomography a tool to predict the histopathological activity of pulmonary Langerhans cell histiocytosis? *Am.J.Respir.Crit.Care.Med.* 2000;162:264-270
16. Śledziwska J., Rogińska E., Obłąkowski P. i wsp.: Wykorzystanie oznaczania ekspresji CD1a na powierzchni komórek z popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych do rozpoznawania histiocytozy X. Własne doświadczenia *Pneumonol. Alerg. Pol.* 1999;76:311-17
17. Tazi A., Montelety L., Bergeron A. i wsp.: Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am.J.Respir. Crit.Care.Med.* 1998;157:2007-10
18. Tazi A., Soler P., Hance A.J.: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Monography* 2000; 181-92
19. Travis W.D., Borok Z., Roum J.H. i wsp.: Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 1993;17:971-986
20. Vassallo R., Ryu J.H., Colby T.V. i wsp.: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *N.Eng.J.Med.* 2000, 342:1969-78
21. Wawrzyńska L., Meleniewska-Maciszewska A., Burakowski J.: Nawracające zakażenia w drogach oddechowych oraz gronkowcowe zapalenie płuc ze wstrząsem septycznym i całkowitą niewydolnością oddychania u chorej z histiocytozą X. *Pneumonol.Alerg.Pol.* 1994;62:194-8
22. Weinteraub M., Bhatia K.G., Chandra R.S. i wsp.: p53 expression in Langerhans cell histiocytosis. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 1998;20:12-7
23. Zeid N.A., Muller H.K.: Tobacco smoke induced pulmonary granulomas and tumors: association with pulmonary Langerhans' cells. *Pathology* 1995;27:247-54