

**PLUĆNA HISTIOCITOZA LANGERHANSOVIH STANICA
– PRIKAZ BOLESNIKA**

PULMONARY LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS – CASE REPORT

IVAN ALERIĆ, MIROSLAV KRPAN, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ,
ZAGORKA BORAS, IVICA MAŽURANIĆ*

Deskriptori: Histiocitoza Langerhansovih stanica – dijagnostika, patologija, liječenje; Pluća – radiografija, patologija; Rebra – patologija

Sažetak. U ovom radu prikazuje se slučaj plućne histiocitoze Langerhansovih stanica u 29-godišnjeg muškarca koji se prezentirao bolima u prsištu kao posljedicom osteolize rebara. Učinjena je dijagnostička obrada koja je obuhvatila laboratorijsku i radiografsku analizu, funkcionalnu obradu pluća, endoskopiju bronhalnog stabla, citološku i patohistološku analizu. Nakon postavljene dijagnoze, započeto je liječenje kortikosteroidom uz dugotrajno praćenje. U radu je prikazan i kratak sustavni pregled plućne histiocitoze Langerhansovih stanica.

Descriptors: Histiocytosis, Langerhans-cell – diagnosis, pathology, therapy; Lung – radiography, pathology; Ribs – pathology

Summary. Authors report a case of a 29-year old patient with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis who presented with chest pain as a consequence of rib osteolytic process. We carried out a diagnostic work-up which included laboratory and radiographic analysis, lung function tests, bronchoscopy, cytologic and pathologic analysis. After reaching the diagnosis, corticosteroid therapy was introduced with long-term follow-up. In this report, we included a brief review of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis.

Liječ Vjesn 2009;131:199–202

Histiocitoza Langerhansovih stanica skup je kliničkih entiteta sa zajedničkom patohistološkom slikom temeljenom na infiltraciji tkiva monoklonski umnoženim histiocitima koji formiraju granulome. Paralelno se godinama u literaturi pronosi i naziv eozinofilnoga granuloma jer se u navedenoj, tipičnoj histološkoj slici, osim histiocita i limfocita, nalazi i mnoštvo polimorfonuklearnih leukocita unutar čega se ističu eozinofilni leukociti, ali oni ne dominiraju pa navedeni naziv nije posve opravdan. Početkom pedesetih godina dvadesetog stoljeća Lichtenstein je prvi uveo termin histiocitoza X kako bi opisao ovu grupu poremećaja.¹ Postupno se uvidjelo da su takvi histiociti vrlo slični aktiviranim Langerhansovim stanicama (u daljnjem tekstu: LS) koje uobičajeno nalazimo u koži i epitelnim strukturama, a spadaju u dendritičke stanice s prvenstvenom ulogom prezentiranja antigena u uobičajenim imunskim mehanizmima. Ovi poremećaji imaju neke odlike zloćudnog procesa kao što je monoklonalnost stanica te agresivna infiltracija tkiva s mogućom disfunkcijom organa, ali i odlike dobroćudnosti kao što su povremena spontana remisija, ekskluzivno bronhocentrični raspored granulomatoznih lezija, izostanak LS u kasnijim stadijima bolesti te nepostojanje atipije LS. Klinički spektar ovih poremećaja vrlo je širok počevši od akutne i progresivne diseminirane forme koja se najčešće javlja u najranijoj dječjoj dobi (1–3 godine života), a nešto rjeđe i u starijih osoba te se prezentira disfunkcijom kože, kostiju, koštane srži, pluća, jetre, slezene, limfnih čvorova i hipofize (tzv. Letterer-Siweov oblik bolesti) preko multifokalne bolesti s oštećenjem različitih organskih sustava i postupnim, obično povoljnim kliničkim tijekom (tzv. Hand-Schueller-Christianov oblik bolesti) do lokalizirane forme sa zahvaćanjem solitarnog organskog sustava koji pretežno pogađa mladu, odraslu populaciju i ima povoljan klinički tijek. Au-

tori prikazuju slučaj lokalizirane plućne histiocitoze Langerhansovih stanica (u daljnjem tekstu: PHLS).

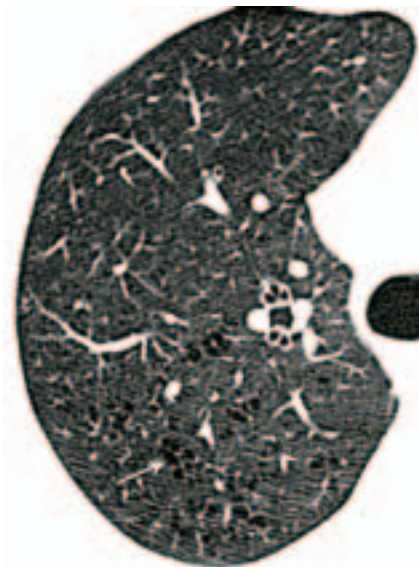
Prikaz bolesnika

29-godišnji bolesnik primljen je u Kliniku zbog boli u srednjoj i stražnjoj aksilarnoj liniji lijevog prsnog koša. Boli su počele nekoliko mjeseci prije prijma te su se postupno pojačavale, posebice prilikom pokreta – poglavito rotaciji prsnog koša. Prilikom prijma, bolesnik negira druge tegobe kao što su kašalj, zaduha, hemoptize ili gubitak na tjelesnoj težini. Uobičajene su funkcije bolesnika uredne, a od navika navodi pušenje cigareta unatrag 8 godina uz potrošnju oko jedne kutije cigareta na dan. Alkohol ne konzumira. Radi posao dimnjačara. Pri fizikalnom pregledu izdvaja se bolnost na palpaciju lijevoga prsnog koša. Svi rutinski laboratorijski nalazi krvi su uredni. Na konvencionalnom teleradiogramu srca i pluća nađe se osteoliza stražnje i srednje trećine šestog rebra lijevo, ali bez patoloških promjena unutar plućnog parenhima. Kako bi se procijenila rasprostranjenost koštanih promjena, učinjena je i scintigrafija skeleta s Tc⁹⁹ kojom se našlo patološko nakupljanje radiofarmaka u sedmome desnom rebro te duž šestog, sedmog i devetoga lijevog rebra, bez promjena u ostalom skeletu. Na kompjutoriziranoj tomografiji prsišta visoke rezolucije (u daljnjem tekstu: HRCT, od engl. high resolution computerized tomo-

* **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«** (dr. sc. Ivan Alerić, dr. med.; Miroslav Krpan, dr. med.; dr. sc. Zagorka Boras, dr. med.; doc. dr. sc. Ivica Mažuranić, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju KBC-a u Zagrebu**, (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Alerić, Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Jordanovac 104, 10000 Zagreb

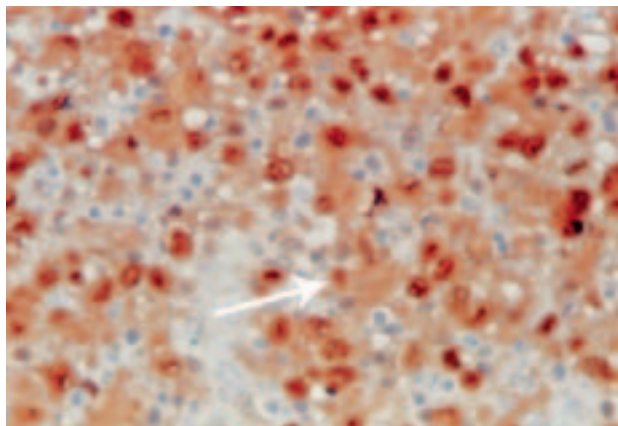
Primljeno 25. veljače 2008., prihvaćeno 3. lipnja 2009.



Slika 1. Plućna histiocitoza Langerhansovih stanica. Kompjutorizirana tomografija prsišta visoke rezolucije (hemitoraks) pokazuje multiple cistične promjene plućnog parenhima s dobro definiranom tankom stijenkom od kojih neke konfluiraju (puna strelica). Vide se i nodularne promjene plućnog parenhima (prazna strelica).

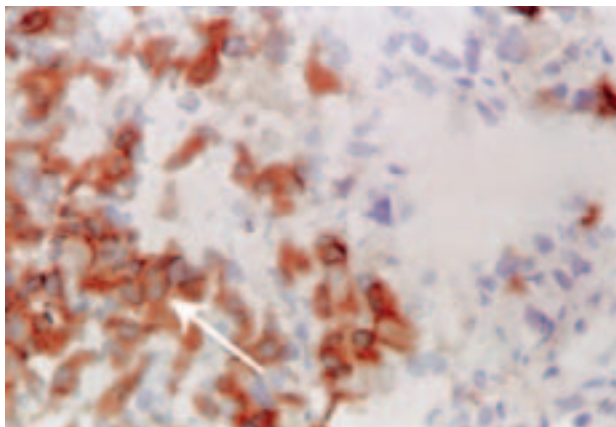
Figure 1. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. High-resolution computerized tomography of the chest (hemithorax) showing multiple cystic spaces with thin well-defined walls, some of them confluent (full arrow). Nodular changes of the pulmonary parenchyma are clearly visible (empty arrow).

graphy) sa slojevima kolimacije od 2 mm uočila se diskretna prožetost plućnog parenhima obostranim centrilobularno smještenim nodularnim promjenama te cističnim formacijama s tanjom i debljom stijenkom šupljina (slika 1). Navedene promjene su pretežno bile smještene u gornjim i srednjim dijelovima pluća. U sklopu rutinske obrade učinjena je i funkcionalna obrada pluća [forsirani vitalni kapacitet (FVC – od engl. forced vital capacity), forsirani izdahnuti volumen u prvoj sekundi (FEV1 – od engl. forced expiratory volume in first second), omjer FEV1/FVC, difuzijski kapacitet za ugljični monoksid (DLCO – od engl. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)] koja je bila u granicama referentnih vrijednosti. Kod bolesnika je učinjena i



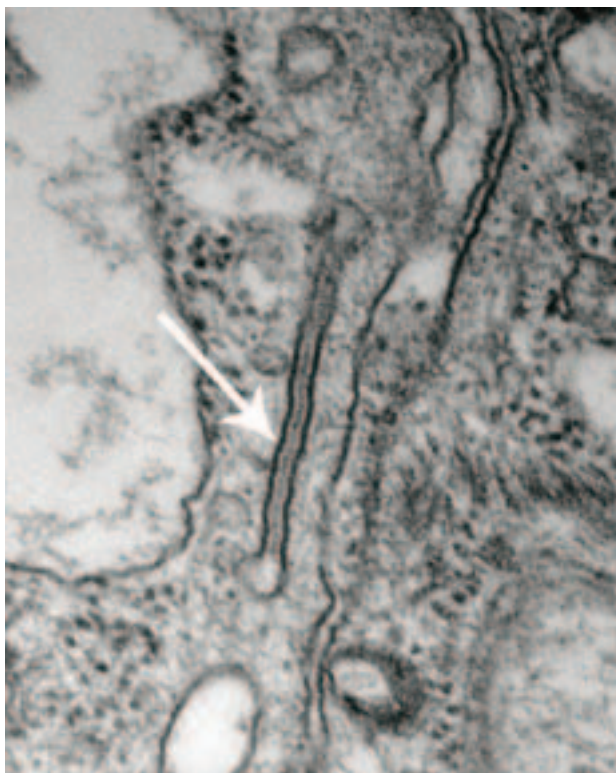
Slika 2. Imunohistokemijsko bojenje tkiva s anti CD1a: Langerhansove stanice pokazuju izraziti pozitivitet (strelica), povećanje 400x.

Figure 2. Immunohistochemical staining with anti CD1a: Langerhans' cells show positive staining (arrow), magnification 400x.



Slika 3. Imunohistokemijsko bojenje tkiva na S100: Langerhansove stanice pokazuju pozitivno bojenje (strelica), povećanje 300x.

Figure 3. Immunohistochemical staining on S100: positive staining reveals Langerhans' cells (arrow), magnification 300x.



Slika 4. Elektronska mikroskopija biopsijskog uzorka, u citoplazmi dendritičkih stanica vide se brojna Birbeckova tjelešca (strelica) (promjer 34 nm).

Figure 4. Electron microscopy of the Langerhans' cell showing intracytoplasmic organelles – Birbeck granules (arrow) (diameter 34 nm).

fiberbronhoskopija čiji je endoskopski nalaz bio uredan. U istom aktu učinjena je i transbronhalna biopsija pluća te bronhoalveolarna lavaža. Patohistološka obrada transbronhalnog biopata pokazala je normalno tkivo plućnog parenhima, a u jednom se preparatu našlo fibrina i upalnih stanica, ali bez jasnoga dijagnostičkog značenja, dok se iz bronhoalveolarnog lavata citološki izoliralo dosta multinuklearnih pigmentofaga, nešto malih limfocita, stanica bronhalnog epitela i eritrocita. Imunocitokemijska obrada bronhoalveolarnog lavata na prisutnost CD1a-antigena pokazala

je 3% pozitivnih stanica. Potom se učinila kirurška resekcija šestoga lijevog rebra s tumorski infiltriranom okolinom te klinasta biopsija lijevoga donjeg plućnog reznja. Patohistološka obrada preparata bojenjem hemalaun-eozinom te imunohistokemijska obrada (na anti CD1a i anti S100 – slika 2. i 3) pokazala je obilnu infiltraciju rebra, poprečno-prugaste muskulature i pluća histiocitima tipa LS. Preparati su pregledani i elektronskim mikroskopom kojim su videne velike nakupine krupnih stanica sa svijetlim, indentiranim jezgrama te obilnom citoplazmom u kojoj su nađena brojna Birbeckova tjelešca (slika 4). Između ovih stanica bilo je i dosta segmentiranih leukocita, osobito eozinofila. Nakon postavljanja dijagnoze, bolesniku je savjetovan prestanak pušenja i promjena radnog mjesta te je započeta terapija kortikosteroidom (prednizon u dozi 1 mg/kg) uz simptomatsku terapiju. Tijekom redovitog praćenja unatrag sedam godina, bolesnik se cijelo vrijeme subjektivno dobro osjećao i klinički je bio stabilno, međutim, samoinicijativno je prestao uzimati terapiju. Na zadnjoj ambulantnoj kontroli radiografski je status bio stacionaran, dok je, s druge strane, funkcionalni status pluća pokazivao diskretno pogoršanje, ponajprije s blagim smanjenjem DLCO koji sada iznosi 64%.

Rasprava i zaključak

PHLS je rijetka bolest. Nema jasnih epidemioloških podataka o incidenciji, ali u velikoj seriji bolesnika kod kojih je bila učinjena otvorena biopsija pluća zbog intersticijske bolesti pluća nepoznate etiologije, registrirano je oko 3,5% histiocitoza Langerhansovih stanica.² Od PHLS-a uglavnom obolijevaju mlađi, odrasli ljudi s najvećom učestalošću između dvadesete i četrdesete godine života. Između 90 i 100% oboljelih od PHLS-a su pušači, što je važna epidemiološka činjenica koja potencijalno može imati etiopatogenetsko, ali i terapijsko odnosno prognostičko značenje. Nije jasan patogenetski mehanizam bolesti, ali se smatra da je bolest posljedica nekontrolirane aktivacije imunogenog odgovora na nepoznati antigen. Ulogu aktivacije i podupiranja imunogenog odgovora imaju LS koje su potentne stanice koje prezentiraju antigen s ulogom prezentacije različitih antigena T-limfocitima. LS nastaju iz dendritičkih stanica te se mogu identificirati ekspresijom CD1a-antigena na površini stanice, prisutnošću Birbeckovih tjelešca u citoplazmi, dokazom prisutnosti langerina i proteina S-100 u stanici. U normalnim uvjetima LS se nalaze u epitelu bronha i bronhiola, a kako se granulomatozna upala u PHLS-u odigrava u neposrednoj blizini distalnih bronhiola, smatra se da se razlog za aktivaciju procesa nalazi u tom mikrookolišu. Ipak, vrlo malen broj pušača obolijeva od ove bolesti pa su i drugi etiopatogenetski čimbenici očito prisutni i potrebni za razvoj bolesti. Moguće je da glavni čimbenik za nastanak bolesti predstavlja nekontrolirana aktivacija LS i otpornost na programiranu smrt stanice što dovodi do konstantne aktivacije i podupiranja T-limfocita odnosno imunogenog odgovora.³ S obzirom na visoku prevalenciju pušača među bolesnicima s PHLS-om, pretpostavlja se da se navedeni antigen koji bi pokrenuo imunogeni odgovor nalazi u duhanskom dimu, ali to ne objašnjava bolest u nepušača odnosno u bolesnika koji imaju sustavnu bolest. S druge strane, moguće je da imunogeni odgovor potiče hiperplazija samog respiratornog epitela te njegova posljedična destrukcija što se često može vidjeti u pušača. Karakteristična histološka slika u PHLS sastoji se od destruirajućih granuloma s histiocitima u središtu lezije te infiltratom limfocita i segmentiranih leukocita koji se prostiru prema periferiji lezije. Granulomi su fokalno ras-

poređeni oko terminalnih bronhiola čije stijenke destruiraju, a okružuje ih normalno plućno tkivo. Upala ima svoju dinamiku s postupnom regresijom početne obilne prisutnosti LS koje zamjenjuju fibrozne promjene te nakupljanje pigmentofaga i makrofaga. Proces ožiljavanja ima centripetalni smjer i tipično poprima zvjezdasti izgled, ponekad uz perzistirajuću upalu između tračaka fibroze što može podsjećati na pčelinje saće. Klinička prezentacija PHLS-a varira od posve asimptomatske do izraženih tegoba koje se ponajprije manifestiraju perzistentnim suhim kašljem, dispnejom i intolerancijom napora; moguće su i boli u prsima koje mogu biti posljedica osteolitičkih promjena na kostima, ali i spontanih pneumotoraksa kao posljedice rupture subpleuralnih cističnih promjena, rjeđe su moguće i ekstrapulmonalne manifestacije, najčešće osteolize kostiju koje su prisutne u 10–20% bolesnika. Oko 20% bolesnika nema nikakvih tegoba. Klinički je pregled najčešće nezamjetan, osim kod pneumotoraksa koji nalazimo u 15% bolesnika te kod osteolize rebra, dok laboratorijske pretrage krvi uobičajeno ne pokazuju odstupanja od referentnih vrijednosti – ponekad je sedimentacija eritrocita ubrzana ili se pojavi leukocitoza. Od velike je važnosti radiološka dijagnostika koja, uz patohistološku obradu, predstavlja temelj dijagnoze. Konvencionalna radiografija prsnog koša pokazuje retikularne odnosno retikulonodularne promjene plućnog parenhima. Rjeđe su vidljive cistične promjene karakteristične za uznapredovalu bolest. Temelj radiološke dijagnostike danas predstavlja HRCT koji može uočiti fine promjene plućnog parenhima pa se tako u početnoj bolesti vide manje nodularne promjene smještene centrilobularno i peribronhiolarno od kojih neke mogu biti kavitirane. Kako patološki proces napreduje, pojavljuju se tipične cistične formacije promjera do 10 mm. Takve su ciste najčešće dobro ograničene formiranom tanjom ili debljom stijenkom, a ponekad i konfluiraju pa mogu imati bizarni oblik. Navedene radiografske karakteristike tipično zahvaćaju gornje i srednje dijelove pluća, dok su kostodijafragmalni kutovi pošteđeni. Istodobna prisutnost nodularnih promjena, kavitacija i cističnih formacija jest visoko sugestivna za PHLS. Analize radiografskih zapisa u većim serijama bolesnika pokazale su da ove tipične morfološke promjene imaju svoju dinamiku u odnosu na trajanje bolesti pa su najranije lezije nodularne koje kasnije kavitiraju, zatim nastaju cistične formacije debele stijenke te na kraju ciste s tankim stijenjkama koje konfluiraju.⁴ Dijagnoza se postavlja kombinacijom radioloških karakteristika s patohistološkom obradom za koju je u velikom broju slučajeva potrebna otvorena biopsija pluća. Ova se metoda u PHLS-u smatra »zlatnim standardom« jer transbronhalna biopsija pluća ima malu dijagnostičku osjetljivost. U procesu postavljanja dijagnoze potrebno je u histološkom ili citološkom uzorku imunocito/histokemijskim metodama dokazati prisutnost najmanje 5% stanica s CD1a-antigenom na površini stanice. Navedeni antigen posjeduju LS, ali te stanice nalazimo u manjoj mjeri i kod zdravih pušača ili drugih bolesti plućnog intersticija tako da se ovim relativno visokim postotkom dobiva na specifičnosti testa, iako samo oko 25% bolesnika s PHLS-om zadovoljava ovaj kriterij, što test čini slabo osjetljivim. S druge strane, u obradi se može rabiti intracelularni protein S-100 kojemu nedostaje specifičnosti jer ga nalazimo i u neuroendokrinim stanicama te ponekad u makrofagima.⁵ Zadnjih godina rabi se langerin – protein koji pokazuje najvišu specifičnost za LS.⁶ Na kraju, za postavljanje dijagnoze potrebno je elektronskim mikroskopom prikazati obilnu prisutnost Birbeckovih tjelešca u citoplazmi LS. Inače, Birbeckova tjelešca su pri-

sučna i u uobičajenim LS, ali u znatno manjem broju. Plućna funkcija u PHLS-u ne mora biti poremećena sve do završnog stadija bolesti, pa tako 10% – 15% bolesnika prilikom postavljanja dijagnoze ima uredne plućne funkcije. Najčešći je poremećaj DLCO koji nalazimo u 70–90% bolesnika. Moguć je opstruktivni, restriktivni ili mješoviti tip poremećaja respiracije i nema patognomoničnog poremećaja. Često je vitalni kapacitet reduciran, dok je rezidualni volumen normalan ili povećan. Prognoza PHLS-a nije jednoznačna. Naime, u 25% slučajeva dolazi do spontane i kompletne remisije bolesti, dok se u 50% slučajeva vidi stabilna, dugotrajna, višegodišnja bolest. U 25% slučajeva, pak, bolest ima progresivan, relativno brz tijek koji završava terminalnom respiratornom insuficijencijom i smrću. U maloj prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 45 bolesnika medijan preživljenja je iznosio 13 godina.⁷ Prisutnost izrazite zaduhe i intolerancije napora koja znatno nadmašuje poremećaj plućnih funkcija upućuje na plućnu hipertenziju koja prati uznapredovali PHLS. Promjene na krvnim žilama događaju se na mjestima odvojenim od plućnih nodula i upalnih fokusa te sadržavaju intimalnu fibrozu, hipertrofiju medije i obliteraciju lumena krvnih žila.⁸ Bolesnike s PHLS-om potrebno je pratiti u dužem razdoblju s osvrtnom na kliničko stanje, plućne funkcije i radiografski status. Kao prognostički čimbenici koji upućuju na lošiju prognozu izdvojeni su viša životna dob prilikom postavljanja dijagnoze, promjene plućne funkcije i difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid, rekurentni pneumotoraks te respiratorna insuficijencija. Liječenje PHLS-a vrlo je ograničeno. Ponekad se bolest zaustavi prestankom pušenja koji valja uvijek preporučiti. Od ostalih terapijskih mjera dosad je pokušano liječenje kortikosteroidima, kemoterapijom, kombinacijom kortikosteroida i kemoterapije, metotreksatom, ciklofosamidom, transplantacijom alogene koštane srži, ali bez jasne učinkovitosti. Nema velikih prospektivnih, randomiziranih istraživanja koja bi potvrdila učinkovitost bilo koje terapije. S obzirom na to da se PHLS ne smatra zloćudnom bolešću *in sensu stricto*, teško je opravdati terapijski pristup kemoterapijom ili transplantacijom koštane srži kao prvom linijom liječenja, uzvši u obzir morbiditet i mortalitet koji prati ove terapijske modalitete. Standardna preporuka za liječenje ovisi o težini kliničke slike. Ako bolesnik nema većih tegoba, valja zauzeti ekspektativan stav kako bi se procijenio tijek i moguća prognoza bolesti, a ako je bolest progresivna ili prilikom prezentacije bolesnika postoje rizični čimbenici za njezino buduće napredovanje i mogući loš ishod (ekstenzivan radiološki nalaz, oštećenje plućne funkcije, naglašeni simptomi), savjetuje se pokušati liječenje kortikosteroidima – prednizon 0,5–1,0 mg/kg uz titiranje doze tijekom 6–12 mjeseci. U jednoj seriji bolesnika kor-

tikosteroidi su postigli pozitivan odgovor u smislu regresije radiografskog nalaza i poboljšanja općeg stanja bolesnika, ali nije došlo do značajne promjene plućne funkcije.⁹ Čini se da bi liječenje kortikosteroidima moglo biti povoljno u simptomatskih bolesnika s naglašenim nodularnim promjenama plućnog parenhima odnosno u početnom stadiju bolesti kako bi se suzbila granulomatozna upala. Koštane se promjene liječe iradijacijskom terapijom ako su tegobe izrazite odnosno tumorska masa velika te lokalnom primjenom kortikosteroida. Nakon transplantacije pluća u bolesnika s PHLS-om u značajnog broja bolesnika dolazi do povrata bolesti.¹⁰ U novije vrijeme pokušano je i liječenje talidomidom koji se pokazao uspješnim u nekoliko sporadičnih slučajeva te je potrebno provođenje prospektivnih istraživanja. Zaključno, u ovom je radu prikazan mlađi bolesnik s PHLS-om u ranom stadiju bolesti s pretežno nodularnom komponentom bolesti pluća te osteolitičkim promjenama rebra. Bolesnik je prestao pušiti cigarete, promijenio je radno mjesto te je započeto liječenje kortikosteroidom koje je kasnije bolesnik samoinicijativno prekinuo. U sedmogodišnjem intervalu nakon postavljanja dijagnoze tijekom bolesti je povoljan s postupnim i tek diskretnim pogoršanjem funkcije pluća.

LITERATURA

1. Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, »Letterer-Siwe disease« and »Schueller-Christian disease« as related manifestations of a single nosologic entity. Arch Pathol 1953; 56:84–102.
2. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic and physiological correlations in 502 patients. Ann Thorac Surg 1980;30:411–26.
3. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology and clinical evolution of disease. Chest 2003;123:1673–83.
4. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. Radiology 1997;204:497–502.
5. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur Respir J 2006;27:1272–85.
6. Valladeau J, Duvert-Frances V, Pin JJ i sur. The monoclonal antibody DCGM4 recognizes Langerin, a protein specific of Langerhans cells, and is rapidly internalized from the cell surface. Eur J Immunol 1999; 29:2695–704.
7. Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B and the Groupe d' Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord. Determinants of survival in pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). Eur Respir J 1996;9:2002–6.
8. Fartoukh M, Humbert M, Capron F i sur. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:216–23.
9. Schoenfeld N, Frank W, Wenig S i sur. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. Respiration 1993;60:38–44.
10. Gabbay E, Dark JH, Ashcroft T i sur. Recurrence of Langerhans' cell granulomatosis following lung transplantation. Thorax 1998;53:326–7.