

**PLICNÍ HISTIOCYTÓZA Z LANGERHANSOVÝCH BUNĚK [KAP. 6.7]**

**Sekce intersticiálních plicních procesů ČPFS**

- Autoři: MUDr. Pavlína Lisá, prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

## 6.7 PLICNÍ HISTIOCYTÓZA Z LANGERHANSOVÝCH BUNĚK

Pavína Lisá, Martina Vašáková

Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk je vzácné **onemocnění neznámé etiologie**, které se vyskytuje převážně u mladých kuřáků, s vrcholem incidence mezi 20 a 40 lety.

U dospělých se může vyskytovat jako **onemocnění postihující pouze plíce**, charakterizované fokálními granulomy z Langerhansových buněk, a destruuující distální bronchioly.

### DEFINICE, TERMINOLOGIE A DĚLENÍ

- **Histiocytóza z Langerhansových buněk (HLB)** je název pro škálu onemocnění charakterizované infiltrací různých orgánů proliferujícími Langerhansovými buňkami (LB).
- V minulosti bylo používáno několik **termínů pro označení multisystémového postižení u dětí**: Lettererova-Siweova nemoc (fulminantní multiorgánové histiocytózy dětí postihující játra, slezinu, lymfatické uzliny, plíce, kosti), Handova-Schüllerova-Christianova nemoc (diseminované, chronické histiocytózy, charakterizovaná triádou – kostní léze, exoftalmus a centrální diabetes insipidus), histiocytóza X (solitární nebo mnohočetné histiocytózy kostí nebo plic) a Hashimotoův-Pritzkerův syndrom.
- **Multisystémová HLB** se může projevit i plicním postižením.
- **Eozinofilní granulom a histiocytóza X** jsou termíny, které byly v minulosti často používány k označení lokalizovaných plicních lézí. Charakteristickým příznakem všech lézí HLB – ve všech lokalizacích – je infiltrace Langerhansovými buňkami, CD1a-pozitivními histiocyty vznikajícími z CD34-pozitivních kmenových buněk kostní dřeně.
- **Langerhansovy buňky** mají schopnost spustit specifickou imunitní odpověď, neboť zachycují a prezentují cizí antigen T lymfocytům, a jsou nalézány v mnoha tkáních. Tyto plicní dendritické buňky jsou leukocyty, které hrají klíčovou roli v imunitní odpovědi v plicích [17].
- Nedávno byli **pacienti s HLB rozděleni do tří skupin** s ohledem na počet postižených lokalit a systémů (Histiocyte Society Classification) [4]:
  1. skupina s postižením jednoho systému a jednoho místa
  2. skupina s postižením jednoho systému, ale více míst
  3. skupina s multisystémovým postižením

### EPIDEMIOLOGIE

- Plicní HLB u dospělých je **vzácné onemocnění**. Přesná epidemiologická data nejsou dostupná.
- V sérii více než 500 pacientů s difuzním infiltrativním postižením plic, kteří podstoupili plicní biopsii chirurgickou cestou, se našla plicní HLB v méně než 5 % případech [5].
- Nedávno v pětileté prospektivní studii ve 20 pneumologických centrech v Belgii bylo zjištěno 360 pacientů s intersticiální pneumonií, z toho 3 % mělo HLB [14].
- Při jednorocí studii v Japonsku, která sledovala diagnózy pacientů při propuštění z nemocnice, bylo diagnostikováno 160 případů plicní HLB, s hrubým odhadem prevalence u mužů 0,27 na 100 000 obyvatel, a u žen 0,07 na 100 000 obyvatel [18].

### ETIOLOGIE

- Etiologie plicní histiocytózy z Langerhansových buněk (PHLB) **je neznámá**. Předpokládá se, že PHLB je reaktivní proces, vyvolaný kouřem z cigaret u predisponovaného jedince.
- **Izolovaná plicní histiocytóza** z Langerhansových buněk postihující dospělé je řazena jako HLB odlišná od těžkých a smrtících plicních postižení u multisystémového postižení.
- **Plicní HLB**, v kontrastu k systémovým HLB typicky probíhajících u dětí jako klonální nádorové onemocnění, se skládá z nenádorové kolekce reaktivních LB.
- Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk byla popsána výjimečně **ve spojitosti s malignitou** – Hodgkinským lymfomem a plicním karcinomem.

### Vztah ke kouření

- Kouření je **největším rizikovým faktorem** vzniku plicní histiocytózy z Langerhansových buněk. Současným nebo dřívějším kuřákem je 90–100 % pacientů. Je zde asociace s množstvím vykouřeného tabáku.
- **Langerhansovy buňky** (dendritické, neboli antigen prezentující buňky vytvořené v kostní dřeni a vyskytující se v mnoha tkáních našeho těla) jsou normálně přítomny ve zdravých plicích a jsou řídky distribuovány do tracheobronchiálního epitelu. Jejich množství signifikantně vzrůstá při expozici tabákovému kouři, v přítomnosti nádoru a chronického plicního zánětu.
- **Multiorgánová HLB** je projevem klonální proliferace LB, PHLB je pravděpodobně etiologicky odlišná, je projevem neklonální reaktivní proliferace způsobené tabákovým kouřem, ve které pak nastane nemaligní klonální proliferace.
- **Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk** je charakterizována peribronchiálními zánětlivými změnami, způsobenými poškozením malých dýchacích cest inhalací cigaretového kouře. Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk ale vznikne jen u malého procenta kuřáků, což naznačuje, že zde hraje roli ještě další endogenní či exogenní faktor. Je možné, že kuřáci s PHLB mají zvýšenou zánětlivou odpověď, vyvolanou kouřem z cigaret (a možnými dalšími faktory), který indukuje aktivaci různých buněk v plicích zahrnujících epitelální a imunitní buňky, vyústující v cyklus – zánět, poškození tkáně, remodelace tkáně [12].

### HISTOPATOLOGICKÝ OBRAZ

- Langerhansovy buňky mají v průměru 10–12  $\mu\text{m}$ , mají dendritický tvar, rozštěpené jádro a eozinofilní cytoplasmu v barvení hematoxylinem-eozinem. **Imunohistochemické barvení s monoklonální protilátkou proti membránovému antigenu CD1a** odliší Langerhansovy buňky od ostatních buněk.
- Další charakteristickou vlastností je **identifikace Birbeckových granulel elektronovým mikroskopem**. Birbeckovy granulel jsou složeny z glykoproteinu, langerinu. Anti-langerinové protilátky mohou identifikovat Langerhansovy buňky.
- **Pozitivní barvení pro intracelulární protein S100**, které se dříve používalo k identifikaci LB, není specifické pouze pro tyto buňky.

- V plicích jsou postiženy primárně **bronchioly**. Granulomy formované z aktivovaných Langerhansových buněk jsou špatně ohraničené a expandují z bronchiolů do přilehlých alveolárních struktur. Plicní parenchym mezi těmito lézemi je téměř normální. V centru časných buněčných a granulomatózních lézí jsou dutiny, které jsou reziduálním lumenem destruovaných bronchiolů. End-stage léze sestávají z hvězdovitých fibrózních živez a/nebo cystických fibrózních dutin.

## KLINICKÝ OBRAZ

- Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk se typicky nachází u **kuřáků**, mezi 20. a 40. rokem věku. Obvykle se projevuje kašlem nebo zhoršující se námahovou dušností.
- **Pneumotorax** vede k diagnóze přibližně u 10–20 % pacientů. Přes difuzní plicní postižení mohou být symptomy relativně mírné nebo mohou chybět.
- Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk dospělých je ve většině případů **onemocnění s postižením jednoho systému**. Může se prezentovat postižením ostatních orgánů, speciálně jako centrální diabetes insipidus (polyurie, polydipsie), kožními lézemi a osteolytickými kostními lézemi.

## DIAGNOSTICKÝ POSTUP

### Funkční vyšetření

- **Abnormality ve funkčním vyšetření plic** závisí na přítomnosti převažujících anatomických lézí a na délce trvání nemoci.
- Funkční vyšetření plic může být v **počátcích s normálním nálezem**. Nejčastěji se setkáváme se snížením difuzní kapacity plic pro oxid uhelnatý ( $DL_{CO}$ ). U většiny pacientů prokazujeme obstrukční ventilační poruchu. Nízká vitální kapacita (VC), mírné snížení totální plicní kapacity (TLC) a zvýšený reziduální objem jsou obvyklé. Restrikční ventilační porucha je popisována u menšiny pacientů. Hodnoty krevních plynů v klidu zůstávají dlouho normální. Hypoxemie se objevuje zpočátku při námaze.

### Zobrazovací techniky

- Na **skiagramu hrudníku** vidíme mikronodulace, retikulace a cystické léze převážně v horních a středních plicních polích. Léze šetří oblast kostofrenických úhlů. V počátcích onemocnění může být snímek hrudníku normální (méně než 10 % pacientů).
- **Počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT)** hrudníku má zásadní význam pro diagnózu, zvláště pokud je přítomna kombinace nodulů (s centrilobulární distribucí), nodulů s kavitací (tlustostěnné cysty) a tenkostěnných cyst. Noduly jsou obklopeny normálním parenchymem, může jich být několik až nepočítatelně, průměrná velikost je od 1 do 10 mm (maximálně 20 mm).
- Charakteristické pro plicní histiocytózu z Langerhansových buněk jsou **kavitované noduly**. Tenkostěnné cysty se mohou manifestovat jako oválné či okrouhlé cystické útvary, ale často mají bizarní nepravidelné tvary. Všechny léze se vyskytují predominantně v horních a středních plicních polích s šetřením dolních partií plic.
- Hilová a mediastinální lymfadenopatie nebo pleurální výpotek jsou neobvyklé. Opakované HRCT hrudníku typicky ukáže noduly, které kavitují do tlustostěnných cyst a eventuálně tenkostěnných cyst. Noduly ale mohou i kompletně zmizet. Cystické léze jsou převládajícím nálezem v pokročilých stádiích.

### Bronchoskopie

- Při bronchoskopii vidíme normální obraz dýchacích cest.
- **Transbronchiální plicní biopsie (TBB)** je diagnostická v 10–40 %, odráží to nerovnoměrnou distribuci plicních lézí, zvýšené je riziko pneumotoraxu při TBB. V diferenciálním rozpočtu buněk z bronchoalveolární laváže (BAL) převládají makrofágy, může být zvýšen počet eozinofilů (obvyklé méně než 10 %).
- **Poměr CD4/CD8 lymfocytů je snížený**, jak je obvyklé u kuřáků. Identifikace LB pomocí monoklonálních protilátek proti CD1a, může napomoci diagnóze. Nicméně samotný průkaz CD1a-pozitivních LB v BAL pro diagnózu nepostačí. Více než 3 % LB se totiž nachází v laváži i u kuřáků a více než 4 % LB u pacientů s jiným intersticiálním plicním onemocněním. Za „diagnostický“ je možno považovat zvýšený počet LB v BAL nad 5 % při současném odpovídajícím klinickém a radiologickém nálezem. U většiny pacientů s PHLB je však množství CD1a-pozitivních LB stejné jako u kuřáků bez plicního onemocnění.
- V praxi **vede BAL velmi zřídka k diagnóze**.

## DIAGNÓZA

- Diagnóza PHLB může být stanovena **bez plicní biopsie**, zvláště pokud jsou přítomny jak kavitované noduly, tak tenkostěnné cysty u mladého silného kuřáka.
- **Diagnózu podporuje** pneumotorax, progredující dušnost a charakteristické mimoplicní příznaky, pokud se objeví (diabetes insipidus, kožní postižení – jednoduše přístupné biopsii, kostní léze).
- Avšak diagnóza může být obtížněji stanovitelná u pacientů (zvláště u žen) **s izolovaným postižením plic mnohočetnými cystami**. Zde se obvykle chirurgické plicní biopsii nevyhne. Plicní biopsie (obvykle videoasistovaná torakoskopie) by měla být provedena z míst, kde je podle HRCT hrudníku největší množství nodulů. Biopsické vzorky by měly být dostatečně velké, část tkáně by měla být zmrazena na imunohistochemické vyšetření zaměřené na identifikaci LB.
- **Definitivní diagnózu** potvrdí přítomnost granulomů z Langerhansových buněk. Plicní biopsie může být provedena během chirurgické pleurodózy u pacientů s recidivujícím nebo perzistujícím pneumotoraxem (tab. 6.21).

## PRŮBĚH A PROGNÓZA

- Průběh onemocnění je **variabilní a nepředvídatelný**.
- Přibližně 50 % pacientů má **příznivý průběh**, objevuje se parciální nebo kompletní vymizení symptomů a radiologických abnormalit, buď spontánně nebo při léčbě kortikoidy.
- Přibližně u 10–20 % pacientů se časně objevují **těžké příznaky**, které zahrnují opakující se pneumotoraxy nebo zhoršující se respirační nedostatečnost s chronickým cor pulmonale.
- Konečně, 30–40 % pacientů má **trvalé příznaky různé tíže**, s přestavbou nodulů do silnostěnných a tenkostěnných cyst, které zůstávají stabilní. Přes zdánlivý klid granulomy z LB perzistují, a proto je nutno pacienty s PHLB dlouhodobě sledovat, neboť se může objevit relaps onemocnění v podobě progresivních nodulárních formací.
- **Nepříznivý průběh** bývá u pacientů, u kterých se onemocnění vyvine ve starším věku, u opakujících se pneumotoraxů, u extratorakálních lézí (s výjimkou kostního postižení), u difuzního cystického postižení na HRCT hrudníku, u těžkého postižení plicních funkcí. Těžká plicní hypertenze signalizuje špatnou prognózu. Průměrná doba přežití od doby diagnózy je 12,5 roku. Těhotenství nemá vliv na průběh onemocnění u většiny pacientek.

## LÉČBA

- Prvním krokem je **zanechat kouření**. Pokud pacient není již ve fibrotické fázi svého onemocnění, může následovat spontánní remise či stabilizace onemocnění. Pokud je pacient nadále symptomatický nebo dochází ke zhoršení, jsou doporučovány kortikosteroidy v dávkách stejných jako u sarkoidózy.
- Největší **benefit z léčby kortikoidy** mají pacienti v časných fázích s nodulárními infiltráty na HRCT hrudníku. Specifický návod, jestli a kdy podat kortikoidy, není znám. V praxi nedoporučujeme kortikoidy podávat pacientům s PHLB s normálním funkčním vyšetřením plic. U pacientů s progredujícím onemocněním (pokles plicních funkcí, progresse na HRCT hrudníku) doporučujeme léčebný pokus s podáním prednisonu v počáteční dávce 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti.
- U případů s **multisystémovým postižením** jsou často podávány kortikoidy v kombinaci s dalšími imunosupresivními léky. Byly použity cyklofosfamid, vinblastin, chlorambucil, methotrexát, etoposid, ale nejsou známa jasná data o efektivitě této léčby. Bylo popsáno zlepšení několika pacientů léčených kladribinem (2-chlorodeoxyadenosin) – všichni měli multisystémové postižení, nikdo neměl pouze izolovanou PHLB [11]. Kladribin byl podán v dávce 0,7 mg/kg intravenózně, 5 dnů po sobě, a ve dvou až čtyřech cyklech. Pacienti s multisystémovým onemocněním by měli být léčeni ve spolupráci s hematologem a onkologem, neboť možná jde o odlišné onemocnění od izolované PHLB.
- **Pneumotorax** je léčen podle obvyklých standardů. Doporučuje se pleurodézou chirurgickou cestou. Transplantace plic se doporučuje u pacientů se zhoršující se respirační nedostatečností, často spojenou s plicní hypertenzí. Recidiva v transplantované plicí je možná.
- Pacienti s PHLB by měli být **kontrolováni** v intervalu 3–6 měsíců. Mělo by být provedeno fyzikální vyšetření, zadopřední skiagram hrudníku, funkční vyšetření plic. Jak často provádět HRCT hrudníku není jasné, tíže plicního postižení na HRCT skenech koreluje se stupněm snížení  $DL_{CO}$ .

## LITERATURA

1. Cordier JF, Johnson SR. Multiple cystic lung diseases. *Eur Respir Mon.* 2011;54:46–83.
2. Delobbe A, Durieu J, Duhamel A et al. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur Respir J.* 1996;9(10):2002–6.
3. Etienne B, Bertocchi M, Garmodes JP et al. Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation, *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(1):288–291.
4. Favara BE, Feller AC, Pauli M et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29(3):157–66.
5. Gaensler E, Carrington C. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg.* 1980;30(5):411–26.
6. Harari S, Caminati A. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Resp Mon.* 2009;46:155–175.
7. Juvet SC, Hwang D, Downey GP. Rare lung diseases III: pPulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can Respir J.* 2010;17(3):e55–62.
8. Krajicek BJ, Ryu JH, Hartman TE et al. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest.* 2009;135(6):1542–9.
9. Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C et al. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. *Thorax.* 2009;64(3):274–5.
10. Leatherwood DL, Heitkamp DE, Emerson RE. Best cases from the AFIP: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics.* 2007;27(1):265–8.
11. Saven A, Foon KA, Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine-induced complete remissions in Langerhans'—cell histiocytosis. *Ann Intern Med.* 1994;121(6):430–2.
12. Suri H, Yi ES, Nowakowski GS et al. Pulmonary langerhans cell Histiocytosis, *Orphanet J Rare Dis.* 2012;19;7:16.
13. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J.* 2006;27(6):1272–85.
14. Thormeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg.* 2001;56(3):163–72.
15. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'—cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med.* 2002;346(7):484–90.
16. Vassallo R, Ryu JH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, *Clin Chest Med* 2004;25:561–571.
17. Vemaelen K, Pauwels R. Pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(5):530–51.
18. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S et al. Clinicoepidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med.* 2001;40(10):998–1003.

## TABULKY A OBRÁZKY

■ **Tabulka 6.21** Diagnóza PHLB

	Napomáhá diagnóze	Alternativní diagnóza
Klinické znaky	kuřák	nekuřák
	pneumotorax v anamnéze	
	normální poslechový nález	krepitus
Radiologické znaky	mikronoduly a malé cysty predominantně v horních lalocích	žena s tenkostěnnými cystami bez nodulů (LAM)
	vynechávající kostofrenické úhly	mikronoduly s bronchovaskulární a subpleurální distribucí (sarkoidóza)
	nepravidelné tvary cyst na HRCT	
BAL	více než 5 % CD1+ buněk (u 50 % pacientů)	
Jiné	plicní funkce: obstrukční i restriktivní porucha	

HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností; BAL – bronchoalveolární laváž; LAM – lymf-angioleiomyomatóza