

Patogeneza płucnej histiocytozy z komórek Langerhansa

Pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis

TADEUSZ M. ZIELONKA

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Warszawie, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Histiocytosis jest rzadką heterogenną klinicznie grupą chorób od łagodnych pojedynczych zmian zlokalizowanych w różnych narządach do śmiertelnych białaczkopodobnych postaci. Kluczową rolę w patogenezie tej choroby odgrywają komórki Langerhansa, które różnią się strukturalnie i czynnościowo od tych komórek u osób zdrowych. Pomimo stwierdzanej w układowej histiocytozie monoklonalnej proliferacji komórek Langerhansa, w płucnej postaci dochodzi jedynie do odczynowej niezłośliwej poliklonalnej ich proliferacji w odpowiedzi na dym nikotynowy. Centralną rolę w rekrutacji komórek Langerhansa w płucach odgrywa lokalna produkcja TNF- α i GM-CSF. W patogenezie płucnej histiocytozy podkreśla się udział glikoproteiny nikotynowej oraz komórek neuroendokrynnych uwalniających bombezynopodobne neuropeptydy. Postać płucna choroby wyraźnie różni się patogenetycznie od postaci układowych występujących u osób w młodym wieku. Te różnice mogą tłumaczyć różnorodny przebieg choroby. Nadal jednak pozostaje wiele niejasności w patogenezie tego zagadkowego schorzenia.

Alergia Astma Immunologia, 2003, 8(3), 121-127

Słowa kluczowe: *płucna histiocytosis z komórek Langerhansa, patogeneza, czynniki wzrostu, glikoproteina nikotynowa*

Histiocytosis is a rare clinically heterogeneous disease group ranging from individual benign changes located in various organs to terminal leukaemia-like forms. In the pathogenesis of the disease, the key role play Langerhans cells, varying structurally and functionally from these cells in healthy persons. Although monoclonal proliferation of these cells has been confirmed in systemic histiocytosis, in the pulmonary form of the disease only benign polyclonal proliferation in response to nicotine smoke could be found. Local production of TNF- α and GM-CSF plays the main role in the bronchial recruitment of these cells. The participation of tobacco glycoprotein and neuroendocrine cells releasing bombesin-like neuropeptides is also important in the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. This form of the histiocytosis is pathogenetically significantly different from systemic forms in young patients. These differences may explain the differences in the course of the Langerhans cells histiocytosis. However, a number of unclear elements of this mysterious disease still remains unresolved.

Alergia Astma Immunologia, 2003, 8(3), 121-127

Key words: *pulmonary Langerhans cell histiocytosis, pathogenesis, growth factors, tobacco glycoprotein*

Określenie

Histiocytosis z komórek Langerhansa to bardzo heterogenna klinicznie grupa chorób od śmiertelnych białaczkopodobnych postaci występujących u dzieci do łagodnych pojedynczych zmian zlokalizowanych w różnych narządach u osób dorosłych [1]. Charakterystyczną cechą większości przypadków jest monoklonalna proliferacja komórek Langerhansa (KL), które tworzą nacieki w różnych narządach [2]. Płucna histiocytosis z komórek Langerhansa (PHKL) została wyodrębniona jako osobna jednostka chorobowa ze względu na pewne odrębne cechy epidemiologiczne, patogenetyczne i kliniczne [3].

Epidemiologia

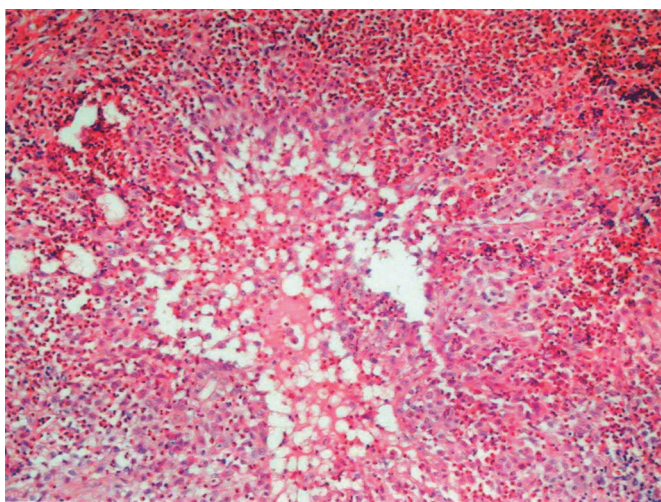
PHKL występuje u osób młodych, zwykle w trzeciej i czwartej dekadzie życia, częściej u kobiet niż mężczyzn [4]. Typowa jest ekspozycja na nikotynę stwierdzana u prawie wszystkich chorych [5]. Jest to rzadka choroba, której zapadalność ocenia się na poziomie 4-5 zachorowań na 1 000 000 ludności [6]. PHKL stanowi 5% rozpoznań histopatologicznych z otwartych biopsji płuca wykonanych z powodu zmian rozsianych [2, 5]. Niewiele jest przesłanek świadczących o genetycznym podłożu choroby, ale stwierdzono wyraźną predylekcję do występowania choroby u rasy białej [7] i opisano pojedyncze przypadki rodzinnego występowania [8].

Obraz kliniczny

Zmiany płucne w PHKL zwykle są izolowane; rzadko stwierdza się także zajęcie innych narządów, głównie przysadki, kości, skóry, węzłów chłonnych, a rzadziej tarczycy, wątroby, śledziony i mózgu [9, 10]. Obraz kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany – od ostrych, rozsia- nych zmian, źle rokujących z powodu postępującego prze- biegu, które doprowadzają do niewydolności oddychania, aż do izolowanych zmian w płucach, zwykle o łagodnym i stabilnym przebiegu [11]. Najczęściej chorzy zgłaszają kaszel i duszność, rzadziej skarżą się na spadek wagi, złe samopoczucie, gorączkę, bóle w klatce piersiowej i krwio- płucie [9]. U 10-20% chorych stwierdzano odmę płuc- nową [3]. W obrazie radiologicznym typowe są mikroguzki i cienkościennie torbiele [12]. Do najważniejszych objawów pozapłucnych należą wzmożone pragnienie i zwiększenie wydalania moczu, które są spowodowane moczówką pro- stą będącą wynikiem zmian w przysadce [10].

Obraz histopatologiczny

Centralną rolę w obrazie morfologicznym PHKL od- grywa nagromadzenie w oskrzelikach i śródmiąższu płuc pobudzonych KL, które wraz z limfocytami, makrofaga- mi i eozynofilami tworzą ziarniniaki [2, 13]. Nacieki za- palne obserwuje się również w ścianach naczyń krwio- nośnych i mogą one prowadzić do zwężenia ich światła [7]. Obok KL najbardziej reprezentatywne dla zmian ziarn- iniakowych w płucach są eozynofile [14] oraz pobudzo- ne limfocyty T, głównie CD4 α/β i nieliczne limfocyty CD8 [3]. W oskrzelikach często stwierdza się zmiany zapalne takie jak u palaczy papierosów [2, 15]. Zmiany są słabo odgraniczone, występują ogniskowo i oddzielone są fragmentami normalnego miąższu płucnego [7, 15].



Ryc. 1. Obraz histopatologiczny płucnej histiocytozy z komórek Langerhansa. Wycinek z płuc, barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie x200. Guzek komórkowy złożony z licznych histiocytów i granulocytów kwasochłonnych z torbielką.

(Dzięki uprzejmości dr med. Renaty Langfort, kierownika Zakładu Patologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie)

Charakterystyczne jest równoczesne występowanie guz- ków i torbieli (ryc. 1). Guzki są różnej wielkości od 1 do 15 mm średnicy (na ogół 1-5 mm) [2], a torbiele mogą być zapalne lub bliznowate (reprezentujące zmiany zej- ściowe) [12]. Niekiedy stwierdza się obecność jam w guz- kach, ale typowy jest brak martwicy w obrazie histopatolo- gicznym. W zaawansowanych stadiach dominują zmia- ny włókniste otaczające torbiele o różnej średnicy. W tym okresie choroby dominuje obraz „plastra miodu” i można już nie obserwować KL [2, 7].

Komórki Langerhansa

Komórki te opisał w 1868 roku Paweł Langerhans. Przez 100 lat odkrycie pozostało w zapomnieniu i nie wzbu- dzało ono tak dużego zainteresowania jak np. odkryte rów- nież przez Langerhansa wyspy trzustkowe odpowiedzial- ne za produkcję insuliny. Dopiero dynamiczny rozwój im- munologii zwrócił na nie uwagę uczonych. Są to komórki dendrytyczne, których głównym zadaniem jest prezentacja antygenów. Powstają w szpiku, skąd migrują do skóry i na- błonek przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz dróg rodnych. Komórkami pierwotnymi dla nich są krwiotwórcze komórki macierzyste (CD34), które są rów- nież prekursorami makrofagów [14, 16].

KL spotyka się głównie w naskórku powyżej war- stwy podstawnej. W skórze komórki te są odpowiedzial- ne za nadzór immunologiczny, integralność układu odpor- nościowego oraz reakcję odrzucenia przeszczepu. Ogry- wają ważną rolę w patogenezie kontaktowego alergicz- nego zapalenia skóry [18]. W układzie oddechowym, choć nie są liczne, obecne są w śródmiąższu pęcherzyków płuc- nych, tkance limfatycznej towarzyszącej oskrzelom (tzw. BALT), tkance łącznej oskrzeli oraz opłucnej trzewnej [3].

Średnica normalnych KL wynosi około 15 μm (12-25 μm) [17]. Ich jądra mają nieregularny kształt, a cytoplazma jest blade i kwasochłonna [3]. Charakterystyczny jest ich powolny obrót komórkowy na obwodzie trwający średnio 16 dni [18]. Identyfikację tych komórek umożliwia wykry- cie wewnątrzcytoplazmatycznych ziarnistości Birbecka oraz antygeny CD1 na powierzchni komórek [14]. Pomocne jest również stwierdzenie wewnątrzkomórkowej glikopro- teiny S-100 [4].

Przez wiele lat patolodzy nie doceniali znaczenia dia- gnostycznego zaobserwowanych przez Birbecka w mi- kroskopie elektronowym ziarnistości cytoplazmatycznych w KL [19]. W kilka lat po tym odkryciu zwrócono uwagę na obecność specyficznych struktur w cytoplazmie ko- mórek olbrzymich obecnych u chorych na PHKL, które przez lata określano terminem ciała X. Z czasem stwier- dzono, że są one identyczne z ziarnistościami opisywanymi w 1961 roku przez Birbecka. Są to bardzo charaktery- styczne, dobrze odgraniczone struktury blaszkowate w kształcie zamka błyskawicznego, niekiedy rozszerzone na jednym końcu, przypominają raketę tenisową [14].

Długość tych organelli waha się od 100 do 400 nm a szerokość 35-45 nm [3]. Mają charakter struktur błoniastych, które wiążą się z powierzchnią komórek. Rola tych ziarnistości nie została wyjaśniona, ale sugeruje się, że mogą one służyć w procesie wychwytu i transportu antygenów wewnątrz cytoplazmy [20].

Jak wykazał w 1981 roku Murphy ekspresja na powierzchni komórek cząsteczek CD1 jest charakterystyczną cechą tej linii komórkowej [21]. Cząsteczki CD1 (początkowo zwane OKT6) są to przezbłonowe białka związane z I klasą antygenów zgodności tkankowej. W zdrowym płucu komórki te mają fenotyp $CD1a^+/CD1c^+$, podczas gdy w nabłonku oskrzeli – $CD1a^+/CD1c^-$ [14]. Uczestniczą one w prezentacji glikolipidowych antygenów limfocytom T [3].

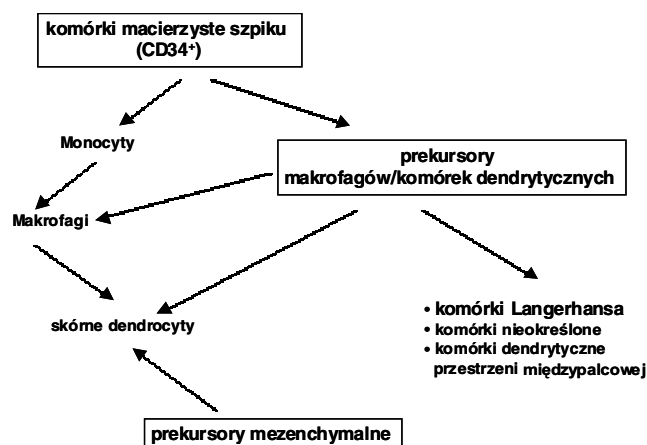
W krwiobiegu stwierdza się niewielką ilość komórek dendrytycznych, ale krążące monocyty, pod wpływem kontaktów z komórkami śródbłonna, mogą lokalnie ulec przekształceniu w komórki dendrytyczne [22]. W transformacji tej istotną rolę odgrywa produkowany przez komórki nabłonka przekształcający czynnik wzrostu beta ($TGF\beta$) oraz czynnik pobudzający tworzenie kolonii makrofagów i granulocytów (GM-CSF).

KL pochłaniają antygeny, częściowo je rozkładają a następnie, wraz z cząsteczkami kompleksu zgodności tkankowej II klasy, prezentują fragmenty peptydów na powierzchni komórki. Po migracji do regionalnych węzłów chłonnych KL prezentują antygeny limfocytom T. Początkowo mają słabą aktywność stymulującą limfocyty, ale po przejściu do węzłów chłonnych komórki te dojrzejają do komórek dendrytycznych, czemu towarzyszy pojawienie się na powierzchni cząsteczek B7 [3]. Do pobudzenia limfocytów T niezbędny jest sygnał z kostymulatorów – możliwy dzięki cząsteczkom B7 i CD28 [23].

KL wykazują zwiększoną ekspresję antygenów zgodności tkankowej I i II klasy, β_2 integrzyn ($CD11a/CD11c/CD18$), adhezyz ($CD54, CD58$) itp. [20]. Wykazano, że mają one zdolność produkcji wielu cytokin np. interleukiny 1 ($IL-1$), $IL-3$, $IL-4$, $IL-8$, GM-CSF, czynnik martwicy guza alfa ($TNF-\alpha$) i $TGF-\beta$ [14].

Komórki Langerhansa w PHKL

Stwierdzenie w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF) ponad 5% KL upoważnia do rozpoznania PHKL [5]. Komórki tworzące nacieki w PHKL wywodzą się z linii monocytów-makrofagów oraz komórek dendrytycznych (ryc. 2) [24]. Centralną rolę w rekrutacji tych komórek w płucach odgrywa lokalna produkcja $TNF-\alpha$ i GM-CSF [25]. U osób zdrowych nie wykazano obecności KL ($CD1a^+$) we krwi obwodowej. Uważa się, że w PHKL reprezentują one poliklonalną proliferację Langerhansopodobnych komórek [26]. O ile KL w nabłonku są obwodowymi komórkami dendrytycznymi, które nie ulegają podziałowi, o tyle u chorych na PHKL wykazują one dużą aktywność proliferacyjną. Fakt,



Ryc. 2. Ontogeneza komórek Langerhansa

że na ich powierzchni nieobecny jest antygen CD34 sugeruje, że nie wywodzą się z komórki macierzystej, a ich aktywność podziałowa wynika z lokalnego obrotu [14]. U osób chorych na PHKL wykazano jednak zwiększenie w surowicy prekursorów komórek dendrytycznych z charakterystycznym dla nich antygenem CD34 [16].

U chorych na PHKL komórki te wykazują wiele odmiennych cech w porównaniu z KL osób zdrowych i posiadają na swej powierzchni inne markery immunologiczne (tab. I). [4, 14, 16, 20]. W płucach przybierają one okrągły kształt i wykazują większą aktywność fagocytarną oraz zapalną [14]. Charakterystyczna jest silna ekspresja cząsteczek CD1a i CD1c oraz CD83 [5]. Wśród

Tabela I. Porównanie immunologicznych właściwości komórek Langerhansa (KL) u osób zdrowych i chorych na płucną histiocytozę z komórek Langerhansa (PHKL)

	KL u zdrowych	KL w PHKL
Markery immunologiczne		
CD1a	+	+
CD4	-	+
CD45	+	+
CD68	-	+
IL-2R	-	+
INF- γ	-	+
Cząsteczki przylegania		
CD2	-	++
CD54	+	++
CD11a	+	+/-
CD11b	+	-
CD11c	+	++
Produkowane cytokiny		
IL-1	+	++
TNF- α	+	++
GM-CSF	+	++
IL3, IL-4, IL-8	?	++

markerów immunologicznych nieobecnych na powierzchni KL w zdrowej skórze stwierdzano, typową dla limfocytów, cząsteczkę CD4, a u części chorych cząsteczkę CD68, która zwykle pozwala odróżnić komórki fagocytyzujące od KL [14, 16]. Niektóre KL posiadają także na swej powierzchni antygen CD2, charakterystyczny dla komórek pobudzających limfocyty T, którego nie obserwuje się na powierzchni komórek dendrytycznych [16]. Cząsteczki CD2 mogą pobudzać przyleganie KL w różnych tkankach [27]. Natomiast KL u chorych na PHKL nie posiadają na swej powierzchni pewnych cząstek przylegania np. CD11b, które obecne są na powierzchni tych komórek u osób zdrowych [14]. Z innych cech immunologicznych, odróżniających KL w PHKL od nabłonkowych KL, jest produkcja interferonu gamma (INF- γ) oraz obecność receptora IL-2 [14]. U chorych na PHKL zaobserwowano, że KL produkują znacznie większe ilości TNF- α w porównaniu z osobami zdrowymi [16]. U chorych liczniejsze są również ziarnistości Birbecka w KL [5].

Rola dymu nikotynowego

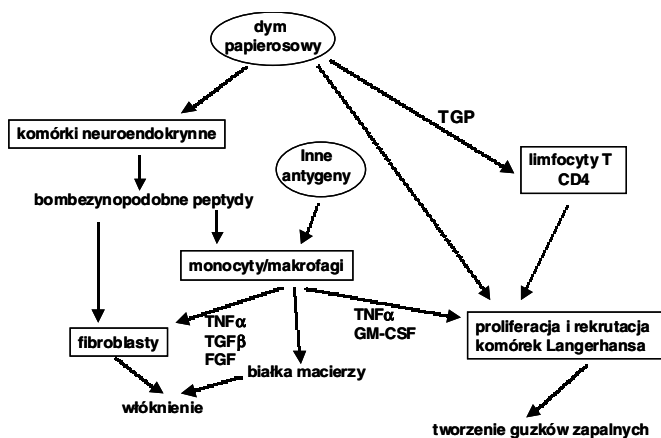
Wszyscy autorzy zgodnie potwierdzają udział palenia papierosów w powstawaniu choroby; około 90% chorych z płucną postacią choroby stanowią osoby palące [2, 9, 10]. Wykazano, że palenie papierosów powoduje zwiększenie liczby KL zarówno u osób zdrowych, jak i chorych na PHKL [17]. Sugeruje się, że pod wpływem dymu papierosowego makrofagi pęcherzykowe mogą ulegać transformacji do KL [17]. Wśród licznych hipotez próbujących wyjaśnić patogenezę choroby interesująca jest koncepcja głosząca, że dym papierosowy pobudza komórki neuroendokrynne płuc do uwalniania peptydów bombezynopodobnych (bombezyna, peptyd uwalniający gastrynę, neuromedyna, rantenzyna itp.), które z kolei pobudzają makrofagi pęcherzyków płucnych do uwalniania licznych cytokin, głównie TNF- α i TGF- β (ryc. 3) [28, 29]. U chorych na PHKL palenie nie tylko zwiększa ilość komórek neuroendokrynnych, ale znacznie silniej pobudza uwalnianie neuropeptydów [29]. U palaczy wykazano zwiększo-

ny poziom bombezynopodobnych peptydów zarówno w BALF jak i w surowicy [28]. Peptydy te pobudzają chemotaksję monocytów i mitogenezę fibroblastów, czym tłumaczy się obserwowane w PHKL włóknienie płuc [30]. W nabłonku dróg oddechowych chorych na PHKL wykazano wzrost ekspresji enzymów uczestniczących w metabolizmie neuropeptydów. Udział komórek neuroendokrynnych obserwowano także w patogenezie mukowiscydozy, rozstrzeni oskrzeli, oskrzelowo-płucnej dysplazji, ale nie jest on typowy dla samoistnego włóknienia płuc [29].

W patogenezie PHKL bierze także udział składnik dymu nikotynowego tzw. glikoproteina nikotynowa (TGP) [31]. Białko to jest pochodzenia roślinnego i występuje nie tylko w tytoniu, lecz również w wielu innych roślinach np. w pomidorach i pieprzu [31]. Ma to istotne znaczenie, gdyż może tłumaczyć przyczynę występowania choroby u nielicznych osób niepalących. TGP jest immunostymulatorem, który *in vitro* powoduje zwiększenie proliferacji limfocytów T, różnicowanie limfocytów B, produkcję immunoglobulin i powstawanie kompleksów immunologicznych [32]. U około 1/3 zdrowych palaczy glikoproteina ta wywołuje natychmiastową reakcję skórnej nadwrażliwości [31]. Wydaje się, że TGP działa zarówno jak antygen, jak i mitogen. U myszy jest czynnikiem pobudzającym limfocyty B i produkcję IgE, natomiast u ludzi jest bardziej mitogenem dla limfocytów T. TGP pobudza również produkcję przez limfocyty T zdrowych osób cytokin, głównie IL-1, IL-6 [33]. U chorych na PHKL TGP zmniejsza uwalnianie IL-2 przez limfocyty T, a ponieważ cytokina ta hamuje proliferację histiocyty, jej brak może sprzyjać lokalnej proliferacji KL w płucach [31].

Patogeneza choroby

Sugerowano, że histiocytoza z komórek Langerhansa jest wynikiem złośliwej, monoklonalnej transformacji komórek dendrytycznych, o czym świadczy agresywny przebieg niektórych postaci choroby [4, 26]. Choć stwierdzono klonalne pochodzenie KL w zmianach chorobowych, to jednak przeciwko nowotworowemu charakterowi przemawia wiele faktów, takich jak brak atypii komórkowej, nieobecność KL w późnych stadiach choroby, nietypowa dla nowotworów bronchocentryczna dystrybucja zmian itp. [5, 26]. Ostatnie badania wskazują, że w przeciwieństwie do układowych postaci HKL, płucna postać choroby wydaje się być pierwotnie reaktywnym procesem z niezłośliwą poliklonalną proliferacją KL [1, 27]. W histiocytarnych guzkach dominuje przerost KL z towarzyszącą niezłośliwą klonalną proliferacją tych komórek [1]. Przerost komórek Langerhansa w PHKL prawdopodobnie spowodowany jest działaniem dymu nikotynowego [1]. Teoretycznie nie można wykluczyć związku PHKL z infekcjami wirusowymi, które mogą wpływać na ekspresję różnych cytokin. Badania z zastosowaniem techniki molekularnej, poza wirusami z grupy *Herpes*, nie zidentyfikowały jednak



Ryc. 3. Schemat patogenezy płucnej histiocytozy z komórek Langerhansa

u chorych na PHKL innych rozpowszechnionych wirusów jak Ebstein-Barr'a, cytomegalowirusa, HIV itp. [34].

We wczesnych stadiach PHKL dominującą rolę w patogenezie odgrywa niekontrolowana odpowiedź immunologiczna z udziałem pobudzonych KL i limfocytów CD4 gromadzących się w oskrzelikach [20]. Pobudzenie tych komórek wynika z działania mediatorów zapalenia oraz interakcji międzykomórkowych. KL mają na swej powierzchni receptory dla GM-CSF, który silnie wpływa na ich czynność [35]. W PHKL stwierdzono także defekt układu odpornościowego, głównie zahamowanie limfocytów supresorowych i zmniejszenie udziału limfocytów Th1 w ziarniniakach [4]. Struktura ziarniniaków z centralnie zlokalizowanymi KL otoczonymi przez komórki zapalne (głównie limfocyty CD4) przypomina stany zapalne. Wymiana limfocytów przez makrofagi, fibroblasty i tkankę włóknistą z udziałem cytokin uwalnianych z nagromadzonych eozynofiliów (IL-4, IL-5, GM-CSF) i innych mediatorów (np. TGF- β , metaloproteiny) prowadzą do przebudowy struktur i włóknienia.

W nacieku zapalnym KL towarzyszą limfocyty, fibroblasty i eozynofile, które pod wpływem stymulacji mogą produkować różne cytokiny [14, 35]. W pozapłucnych zmianach HKL wykazano zwiększoną produkcję TNF- α , GM-CSF, IL-1, IL-6 oraz INF- γ [36]. Wśród cytokin, które mogą być produkowane przez KL w PHKL stwierdzono IL-1, IL-3, IL-4, IL-8, GM-CSF, TNF- α , TGF- β , ale nie IL-2, IL-6 [14].

W PHKL szczególne znaczenie ma zwiększona ekspresja TGF- β 1, który umożliwia różnicowanie się monocytów w komórki dendrytyczne [37]. Cytokina ta produkowana jest przez różne komórki zarówno śródblonkowego jak i nabłonkowego pochodzenia (płytki krwi, histiocyty, makrofagi, komórki nabłonkowe, fibroblasty). Sprzyja ona włóknieniu płuc nasilając syntezę pozakomórkowych składników macierzy, takich jak fibronektyna, kolagen, protoglikany. Równocześnie hamuje ona syntezę proteaz rozkładających macierz. Odgrywa ona ważną rolę w patogenezie samoistnego włóknienia płuc oraz chorób ziarniniakowatych regulując syntezę i depozycję białek macierzy w trakcie fibroproliferacyjnej naprawy [37, 38, 39]. W zaawansowanych stadiach PHKL, w których dominują zmiany włókniste i brak jest komórek zapalnych, stwierdza się niewielkie ilości TGF- β 1 [37].

Wykazano *in vitro*, że GM-CSF i TNF- α wykazują zdolność pobudzenia proliferacji prekursorów komórek Langerhansa (CD34) [18, 40]. GM-CSF promuje rekrutację i cyrkulację komórek dendrytycznych w mięszu płuc. Wiadomo również, że cytokina ta odgrywa kluczową rolę w patogenezie włóknienia płuc [20].

U chorych na PHKL stwierdzono znacznie większą ekspresję cząsteczek przylegania międzykomórkowego (ICAM) - CD44, CD54, CD58, CD11c [14]. Profil cytokin

obserwowany u chorych na PHKL (GM-CSF, TNF- α , IL1- β , nieobecność IL10) jest typowy dla dojrzałych KL [3].

Postępowanie terapeutyczne

Kluczową rolę nikotyny w patogenezie PHKL potwierdza fakt, że samo zaprzestanie palenia papierosów może spowodować całkowite ustępowanie zmian lub ich stabilizację [41]. Nie obserwowano jednak poprawy po zaprzestaniu palenia w przypadkach zmian układowych. Najczęściej stosowanym leczeniem są próby podawania kortykosteroidów, ale niewiele jest danych świadczących o ich skuteczności. Częściową, a nawet całkowitą, remisję guzkowo-torbielowatych zmian stwierdzono po zastosowaniu kortykosteroidów wraz z równoczesnym zaprzestaniem palenia [42, 43]. Nie we wszystkich jednak przypadkach potwierdzono korzystny wpływ sterydów na przebieg choroby [5]. Nieudowodniona jest również skuteczność leków cytotoksycznych, które próbowano stosować w przypadkach zmian wielogniskowych i postępujących pomimo kortykoterapii, ale doświadczenia w stosowaniu tych leków w PHKL są jak dotychczas niewielkie [2, 7, 9]. W zaawansowanych stadiach choroby, z postępującym uszkodzeniem płuc i narastającą niewydolnością oddechową, metodą ratującą życie jest przeszczep płuca [44]. Niestety pierwsze doświadczenia wskazują, że u połowy chorych po upływie kilku lat od przeszczepu płuc stwierdzano nawrót choroby w przeszczepionym płucu [44, 45]. Tłumaczono to ponownym powrotem do nałogu palenia papierosów w niektórych przypadkach i zmniejszeniem terapii immunosupresyjnej do dawek podtrzymujących.

Rokowanie

PHKL na ogół rokuje dość dobrze, ale nawet po wieloletnim okresie wyciszenia może powodować śmierć [46]. Naturalny przebieg PHKL jest różnorodny i u połowy chorych jest on stabilny, u 1/4 dochodzi do samoistnej remisji, a u pozostałych postępuje prowadząc do zgonu [7, 47]. Lepsze rokowanie obserwowano u chorych ze zmianami guzkowymi w porównaniu z torbielami w płucach [12]. Bardzo młody lub podeszły wiek chorego, układowy charakter zmian, występowanie odm i dużych zmian czynnościowych układu oddechowego oraz przewaga zmian torbielowatych w obrazie radiologicznym pogarszają rokowanie [9]. Natomiast stosowane leczenie nie wpływa ani na poprawę funkcji układu oddechowego, ani na czas przeżycia chorych [9].

U części osób zgon spowodowany jest współistniejącą chorobą nowotworową. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci chorych na HKL zaobserwowano wzrost ryzyka występowania nowotworów złośliwych, głównie raka płuca, chłoniaka i białaczki [9, 48]. W przypadku raka płuca u chorych na PHKL może być to jednak związane ze współistniejącą ekspozycją na dym papierosowy.

Podsumowanie

Pomimo stwierdzanej monoklonalnej proliferacji KL w układowej histiocytozie z komórek Langerhansa, płucnej postaci tej choroby z pewnością nie można zaliczyć do procesów nowotworowych, a jedynie do odczynowej, niezłośliwej poliklonalnej proliferacji KL powstającej w odpowiedzi na dym nikotynowy. W patogenezie choroby pod-

kreśla się udział glikoproteiny nikotynowej oraz komórek neuroendokrynnych uwalniających neuropeptydy. Postać płucna choroby wyraźnie różni się patogenetycznie od postaci układowych występujących u osób w młodym wieku. Te różnice mogą tłumaczyć różnorodny przebieg histiocytozy z komórek Langerhansa. Nadal jednak pozostaje wiele niejasności w patogenezie tej zagadkowej choroby.

Piśmiennictwo

1. Yousem SA, Colby TV, Chen Y-Y, Chen W-G, Weiss LM. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 630-636.
2. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969-1978.
3. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000; 55: 405-416.
4. Willman CL, McClain KL. An update on clonality, cytokines, and viral etiology in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 407-415.
5. Soler P, Tazi A, Hance AJ. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis. *Current Opin. Pulm. Med.* 1995; 1: 406-416.
6. Nicholson SH, Egeler MR, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 379-384.
7. Basset F, Corrin B, Spencer H i wsp. Pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 811-820.
8. Hirsch MS, Hong CK. Familial pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 831-835.
9. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder MS, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484-490.
10. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP i wsp. Langerhans cell histiocytosis. Diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 85: 2278-2290.
11. Arico M, Egeler RM. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 247-258.
12. Soler P, Bergeron A, Kambouchner M i wsp. Is high-resolution computed tomography a reliable tool to predict the histopathological activity of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 264-270.
13. Travis WD, Borok Z, Roum JH i wsp. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X): a clinicopathologic study in 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 971-986.
14. Nezelof C, Basset F. Langerhans cell histiocytosis research: past, present, and future. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 385-406.
15. Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983; 14: 847-856.
16. Misery L, Rougier N, Crestani B i wsp. Presence of circulating abnormal CD34⁺ progenitors in adult Langerhans cell histiocytosis. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 177-182.
17. Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C i wsp. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 406-411.
18. Munn S, Chu A. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998; 12: 269-284.
19. Birbeck MS, Brethnach AS, Everall JD. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1961; 37: 51-64.
20. Tazi A, Bonay M, Grandsaingne M i wsp. Surface phenotype of Langerhans cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1531-1536.
21. Murphy GF, Bhan AK, Sato S i wsp. A new marker for human Langerhans' cells. *N Engl J Med* 1981; 304: 385-396.
22. Randolph GJ, Beaulieu S, Lebesque S. Differentiation of monocytes into dendritic cells in a model of transendothelial trafficking. *Science* 1998; 282: 480-483.
23. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 233-258.
24. Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis. *Blood* 1995; 84: 2840-2853.
25. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J. GM-CSF and TNF-alfa cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature* 1992; 360: 258-261.
26. Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 1994; 343: 767-768.
27. de Graaf J, Tamminga R, Kamps W, Timens W. Expression of cellular adhesion molecules in Langerhans cell histiocytosis cells. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1370-1372.
28. Aguayo SM, Kane MA, King TE Jr i wsp. Increased levels of bombesin-like peptides in the lower respiratory tract of asymptomatic cigarette smokers. *J Clin Invest* 1989; 84: 1105-1113.
29. Aguayo SM, King TE Jr, Waldron JA Jr i wsp. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. *J Clin Invest* 1990; 86: 838-844.
30. Roca-Miralles M, Kanitakis J, Bejui-Thivolet F i wsp. Expression of neuron-specific enolase immunoreactivity by cutaneous and extracutaneous Langerhans-cell histiocytosis X. *J Dermatol* 1992; 12: 947-952.
31. Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z i wsp. Decreased tobacco-glycoprotein-induced lymphocyte proliferation *in vitro* in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 145-150.
32. Francus T, Klein RF, Staiano-Coico L i wsp. Effects of tobacco glycoprotein (TGP) on the immune system. TGP stimulates the proliferation of human T cells and the differentiation of human B cells into Ig secreting cells. *J Immunol* 1988; 140: 1823-1829.

33. Foncier L, Szabo P, Manzo G i wsp. Enhancement of steady level of IL-1 and IL-6 messenger RNA in pulmonary alveolar macrophages (PAM) and peripheral blood leukocytes (PBL) cultured with tobacco glycoprotein. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 269-269.
34. McClain K, Jin H, Gresik V. Langerhans cell histiocytosis: lack of viral etiology. *Am J Hematol* 1994; 16: 16-21.
35. Tazi A, Bouchonnet F, Grandsaigne M i wsp. Evidence that granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor regulates the distribution and differentiated state of dendritic cells/Langerhans cells in human lung and lung cancer. *J Clin Invest* 1993; 91: 566-576.
36. de Graaf JH, Tamminga RY, Dam-Meiring A i wsp. The presence of cytokines in Langerhans' cell histiocytosis. *J Patol* 1996; 180: 400-406.
37. Asakura S, Colby TV, Limper AH. Tissue localization of transforming growth factor- β 1 in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1525-1530.
38. Khalil N, Parekh TV, O'Connor R i wsp. Regulation of the effects of TGF- β 1 by activation of latent TGF- β 1 and differential expression of TGF- β receptors (T β R-I and T β R-II) in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 907-915.
39. Muraközy G, Gaede KI, Zissel G i wsp. Analysis of gene polymorphisms in interleukin-10 and transforming growth factor β 1 in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 165-169.
40. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J. GM-CSF and TNF α cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature* 1992; 360: 258-261.
41. Magulkoc N, Veral A, Bishop PW i wsp. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452-1455.
42. Akçay Ş, Eyüboğlu FÖ, Arikan A, Demirhan B. Effect of pulse steroid therapy in a patient with Langerhans' cell histiocytosis. *Respirology* 2001; 6: 357-360.
43. Miadonna A, Gibelli S, Tedeschi A i wsp. Favourable outcome of a case of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 3-5.
44. Boehler A. Lung transplantation for cystic lung diseases: lymphangiomyomatosis, histiocytosis X, and sarcoidosis. *Semin. Respir Crit Care Med* 2001; 22: 509-515.
45. Gabbay E, Dark JH, Ashcroft T i wsp. Recurrence of Langerhans' cell granulomatosis following lung transplantation. *Thorax* 1998; 53: 326-327.
46. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group: A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983-1993. *Arch Dis Child* 1996; 75: 17-24.
47. Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur Respir J* 1996; 9: 2002-2006.
48. Tomaszefski JF, Khiyami A, Kleinerman J i wsp. Neoplasms associated with pulmonary eosinophilic granuloma. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 499-506.