

Πνευμονική ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans

(Ηωσινόφιλο κοκκίωμα - Πνευμονική ιστοκυττάρωση Χ)

A. Tazi

Eur Respir J 2006; 27:1272-1285

Απόδοση στα ελληνικά: ΗΛΙΑΣ ΠΟΡΦΥΡΙΔΗΣ

Ειδικευόμενος Πνευμονολογίας, ΚΕΘ - Πνευμονολογικό, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Η πνευμονική ιστοκυττάρωση του Langerhans, γνωστή και ως ηωσινόφιλο κοκκίωμα ή πνευμονική ιστοκυττάρωση Χ, είναι μια σπάνια διαταραχή αγνώστου αιτιολογίας που εμφανίζεται συνήθως σε νεαρούς καπνιστές, συχνότερα μεταξύ 20-40 ετών. Στους ενήλικες, η νόσος προσβάλλει συνήθως μόνο τον πνεύμονα και χαρακτηρίζεται από διήθηση και καταστροφή περιφερικών βρογχιολίων από κοκκίωμα τύπου Langerhans.

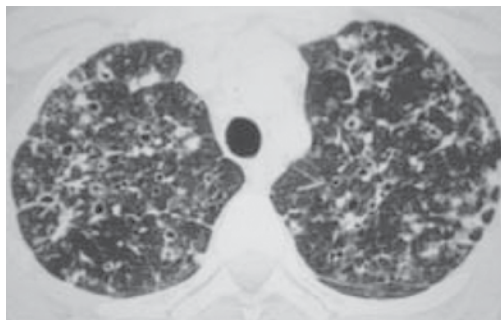
Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) του θώρακα είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και χαρακτηρίζεται από συνδυασμό συμπαγών όζων, όζων με κοιλότητα και κύστεων με λεπτά ή παχιά τοιχώματα. Στο βρογχοκυψελιδικό έκπληγμα (BAL) παρατηρείται υψηλή αναλογία μακροφάγων, εύρημα που ωστόσο δεν είναι ειδικό. Η αναζήτηση των κύτταρων Langerhans στο BAL είναι μια εξέταση με χαμηλή ευαισθησία που δε βοηθά ιδιαίτερα στη διάγνωση της νόσου.

Η διάγνωση τίθεται με αναγνώριση των κοκκιωμάτων από κύτταρα τύπου Langerhans σε ιστοτεμαχίδιο πνεύμονα που λαμβάνεται μετά χειρουργική βιοψία πνεύμονα. Ωστόσο, βιοψία πνεύμονα δε γίνεται σε όλες τις περιπτώσεις.

Αποτελεσματική θεραπεία μέχρι σήμερα δεν υπάρχει. Για το σκοπό αυτό είναι απαραίτητη στο μέλλον η καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου.

Γενικά

Η ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (Langerhans cell histiocytosis-LCH) περιλαμβάνει μια ομάδα διαταραχών αγνώστου αιτιολογίας με ποικίλη κλινική εικόνα, που χαρακτηρίζεται από διήθηση των προσβεβλημένων ιστών από μεγάλο αριθμό κυττάρων Langerhans, που συνήθως οργανώνονται σε κοκκίωμα. Η ταξινόμηση της LCH από

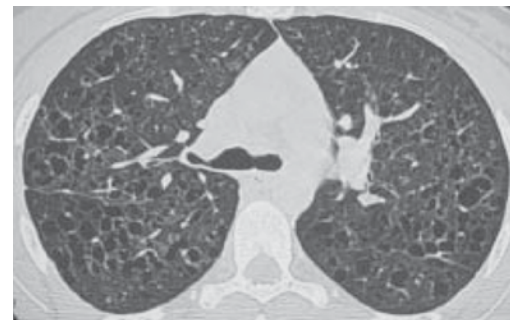


Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας θώρακος ενός ασθενή με ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans, όπου φαίνεται ο συνδυασμός συμπαγών όζων, όζων με κοιλότητα και κύστεων με λεπτά και παχιά τοιχώματα.

την Histiocyte Society βασίζεται κυρίως στον αριθμό των οργάνων που προσβάλλονται^{1,2}. Η οξεία διάχυτη LCH (νόσος Letterer-Siwe) είναι μια σοβαρή πολυσυστηματική νόσος που προσβάλλει κυρίως παιδιά και νεαρούς ενήλικες και λιγότερο συχνά ηλικιωμένους ασθενείς και έχει φτωχή πρόγνωση³⁻⁶. Η πολυεστιακή LCH παρατηρείται κυρίως σε μεγάλα παιδιά και εφήβους (σύνδρομο Hand-Schueller-Christian ή πολυεστιακό ηωσινόφιλο κοκκίωμα) και παρουσιάζει μια ποικίλη, αλλά συνήθως καλοήθεστη, πορεία³⁻⁶. Η μονοεστιακή νόσος (ηωσινόφιλο κοκκίωμα και πνευμονική ιστοκυττάρωση) χαρακτηρίζεται από τη συμμετοχή ενός μόνο οργάνου (οστά, πνεύμονας ή δέρμα), συνήθως έχει καλοήθη πορεία, αλλά μπορεί να υποτροπιάσει αυτόματα³⁻⁶. Η μεμονωμένη προσβολή του πνεύμονα θεωρείται ξεχωριστή οντότητα, γιατί παρουσιάζει ειδικά επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία⁷⁻⁹.

Επιδημιολογία

Η πνευμονική ιστοκυττάρωση του Langerhans (Pulmonary Langerhans cell Histiocytosis PLCH) των ενηλίκων είναι μια σπάνια νόσος που προσβάλλει αποκλειστικά καπνιστές και για την οποία δεν υπάρχουν ακριβή επιδημιολογικά στοιχεία. Η επίπτωση της νόσου δε μπορεί να εκτιμηθεί ακρι-



Εικόνα 2. HRCT θώρακος σε ασθενή με προχωρημένη ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans, όπου διακρίνονται πολυάριθμες ποικίλου μεγέθους πνευμονικές κύστες οι οποίες σε ορισμένες περιοχές συρρέουν.

βώς, γιατί σε πολλούς ασθενείς διατρέχει ασυμπτωματικά ή παρουσιάζει αυτόματη ύφεση, ενώ τα ιστολογικά ευρήματα σε προχωρημένα στάδια είναι μη ειδικά. Η ευρεία χρήση της HRCT στην αξιολόγηση των ασθενών μπορεί να βοηθήσει στην ταχύτερη διάγνωση και συνεπώς στην αύξηση του αριθμού των περιπτώσεων PLCH. Οικογενείς περιπτώσεις της νόσου έχουν αναφερθεί¹⁴, συχνότερα όμως η πνευμονική προσβολή εμφανίζεται σποραδικά. Ακριβή επιδημιολογικά στοιχεία για διαφορές του επιπολασμού της νόσου ανάμεσα στις φυλές δεν υπάρχουν. Η PLCH προσβάλλει κυρίως νεαρούς ενήλικες και πιο συγκεκριμένα μεταξύ 20-40 ετών^{6,11,13,15-21}. Σε παλαιότερες μελέτες παρατηρείται αυξημένη συχνότητα της νόσου στους άνδρες, κάτι που όμως δε διαπιστώνεται στις πιο πρόσφατες. Η διαφορά αυτή μάλλον οφείλεται στην αύξηση της καπνιστικής συνήθειας μεταξύ των γυναικών τα τελευταία χρόνια. 90-100% των ασθενών είναι καπνιστές (συνήθως >20 τσιγάρα ημερησίως)^{6,11,13,15-22}. Το κάπνισμα είναι ίσως ο ισχυρότερος προδιαθεσικός παράγοντας της νόσου, αφού εμφανίζει υψηλή συσχέτιση με αυτήν. Ωστόσο, περιστατικά PLCH έχουν ανακοινωθεί μετά ακτινοθεραπεία και/ή χημειοθεραπεία για λέμφωμα και κυρίως για νόσο Hodgkin²³⁻²⁵.

Κλινική εικόνα

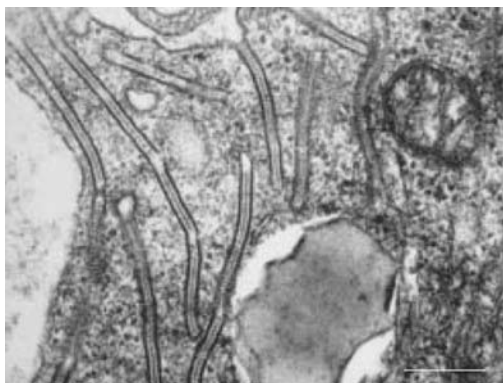
Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει^{6-9,11,13,15-21}. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπια ή να απουσιάζουν τελείως, ενώ οι ασθενείς αρχικά τα αποδίδουν συχνά στο κάπνισμα. Το μεσοδιάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι να τεθεί η διάγνωση ποικίλλει, με μέσο όρο τους 6 μήνες¹⁵.

Η διάγνωση συνήθως τίθεται με τρεις τρόπους:

1. Σε περίπου 25% των περιπτώσεων, η νόσος διατρέχει ασυμπτωματικά και ανιχνεύεται τυχαία σε Α/α θώρακα ρουτίνας.

2. Στα 2/3 των περιπτώσεων παρουσιάζονται συμπτώματα από το αναπνευστικό, όπως μη παραγωγικός βήχας και λιγότερο συχνά δύσπνοια στην κόπωση, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και μη ειδικά συμπτώματα όπως πυρετός, νυκτερινοί ιδρώτες, αδυναμία και απώλεια βάρους.

3. Στο 10-20% των περιπτώσεων παρουσιάζεται αυτόματος πνευμοθώρακας ως πρώτο σύμπτωμα και μετά από διερεύνηση μάς οδηγεί στη διάγνωση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτόματος πνευμοθώρακας εμφανίζεται συχνότερα στους νεαρούς άνδρες και σε οποιαδήποτε στιγμή στην πορεία της



Εικόνα 3. Ηλεκτρονιογραφία κυττάρου Langerhans από βλάβη ιστιοκυττάρωσης Χ που περιέχει πολυάριθμα κοκκία Birbeck.

νόσου. Μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρος ή να υποτροπιάζει, δημιουργώντας πολλές φορές δυσκολίες στη θεραπεία^{6,11,13,15-21,26,27}. Ο πνευμοθώρακας θα πρέπει να αποκλειστεί σε κάθε ασθενή που παραπονιέται για αυξανόμενη δύσπνοια. Σπανιότερα, η νόσος εκδηλώνεται με θωρακικό άλγος, που οφείλεται σε προσβολή των πλευρών, ή με εκπνευστικό συριγγμό.

Η πνευμονική ιστιοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans προσβάλλει συνήθως μόνο τον πνεύμονα. Στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθε-

τών δεν υπάρχουν στοιχεία βλάβης άλλων οργάνων. Προσβολή των οστών (<20% των περιπτώσεων), άποιος διαβήτης με πολυουρία, πολιδιψία από την προσβολή της οπίσθιας υπόφυσης (5%) και δερματικές αλλοιώσεις είναι οι συχνότερες εξωπνευμονικές εκδηλώσεις^{6,13,15-21}.

Η κλινική εξέταση του θώρακα είναι συνήθως φυσιολογική, με την εξαίρεση του πνευμοθώρακα, βλαβών στις πλευρές ή σημείων πνευμονικής καρδιάς από προχωρημένη νόσο. Παθολογικοί ρόγχοι είναι σπάνια παρόντες, όπως και πηληκτροδακτυλία. Γενικά, στους περισσότερους ασθενείς όπου η νόσος περιορίζεται στον πνεύμονα, τα ευρήματα της αντικειμενικής εξέτασης δεν είναι σημαντικά.

Ακτινολογικά ευρήματα Α/α θώρακος

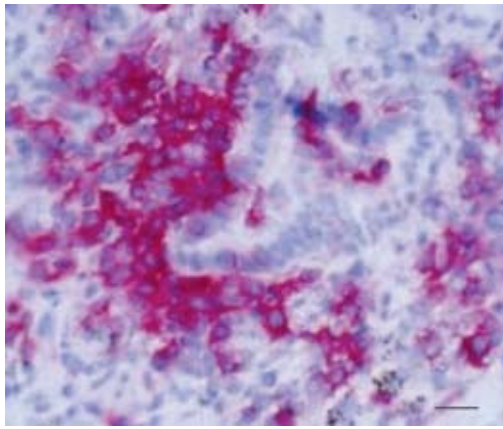
Η απλή ακτινογραφία θώρακος μπορεί να μας οδηγήσει στη διάγνωση της νόσου σε ένα μεγάλο αριθμό περιπτώσεων⁷⁻⁹. Τα ευρήματα ποικίλουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Μικροζώδεις σκιάσεις αποτελούν το συχνότερο πρότυπο^{7-9,29}. Κυστικές βλάβες παρατηρούνται επίσης. Έχουν συ- ➔

⇒ νήθως συμμετρική κατανομή στους δύο πνεύμονες, στα μέσα και άνω πνευμονικά πεδία και φείδονται των πλευροδιαφραγματικών γωνιών²⁹. Οι βλάβες μπορεί να είναι μεγάλες σε έκταση και αριθμό, σε αντίθεση τις περισσότερες φορές με την ήπια κλινική συμπτωματολογία. Σε αντίθεση με όλες τις άλλες διάμεσες πνευμονοπάθειες, πλην της λεμφαγγειοημιμοσμάτωσης, οι όγκοι των πνευμόνων είναι φυσιολογικοί ή αυξημένοι. Επίσης, πνευμοθώρακας ή σπανιότερα λιτικές αλληιώσεις των πλευρών μπορεί να παρατηρούνται στην Α/α θώρακα, ευρήματα που βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση. Πλευριτική συλλογή και λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου εμφανίζονται σπάνια, αν και διόγκωση των πυλών παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση^{7-9,29,30}. Σε προχωρημένη νόσο, οι κύστες μπορεί να αποτελούν το κύριο ακτινολογικό εύρημα, εικόνα που αρκετές φορές μοιάζει με εμφύσημα. Τέλος, σε λιγότερο από 10% των περιπτώσεων η Α/α θώρακα είναι φυσιολογική³¹.

Υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακα (HRCT)

Η HRCT συνέβαλε τα μέγιστα στη διάγνωση της PLCH και είναι πλέον απολύτως απαραίτητη όταν υποπτευόμαστε τη νόσο⁷⁻⁹. Η HRCT παρέχει σημαντικές λεπτομέρειες για τις βλάβες του πνευμονικού παρεγχύματος, όπως κοιλοποίηση των όζων που δεν διακρίνονται στην Α/α θώρακα^{30,32}. Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι το δικτυωτό πρότυπο που παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις στην Α/α θώρακα οφείλεται συνήθως στις μικρές πνευμονικές κύστες που συρρέουν. Επίσης, στην HRCT διαπιστώνονται βλάβες του πνευμονικού παρεγχύματος στους λίγους ασθενείς με φυσιολογική Α/α θώρακα.

Τα τυπικά ευρήματα στην HRCT είναι μικροί όζοι χωρίς σαφή όρια, όζοι με κοιλοποίηση και λεπτοτοιχωματικές ή παχυτοιχωματικές κύστες (εικόνα 1). Οι αλληιώσεις αυτές είναι εστιακές, εντοπίζονται τόσο στα περιφερικά όσο και στα κεντρικά πνευμονικά πεδία. Εντοπίζονται συνήθως στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία, ενώ γενικά φείδονται των πνευμονικών βάσεων. Οι όζοι έχουν κεντρολοβιδή κατανομή, εικόνα που καταδεικνύει τη βλάβη στα βρογχιόλια. Όσο η νόσος εξελίσσεται, οι κυστικές αλληιώσεις αποτελούν το προεξάρχον εύρημα (εικόνα 2). Ποικίλλουν σε μέγεθος, συνήθως οι περισσότερες έχουν διάμετρο <1cm, μπορεί να είναι μεμονωμένες ή συρρέουσες και να μιμούνται σε πολλές περιπτώσεις το κεντρολοβιδές εμφύσημα. Παρατηρείται επίσης ότι οι όζοι μπορεί να υποχωρήσουν, κάτι που όμως δε συμβαίνει με τις κύστες,



Εικόνα 4. Χρώση αιματοξυλίνης - πωσίνης μιας πρώιμης βλάβης πνευμονικής ιστοκυττάρωσης από κύτταρα Langerhans, με ένα αντίσωμα να κατευθύνεται έναντι του CD1a. Το τοίχωμα του βρογχιολίου διηθείται από πολυάριθμα κύτταρα Langerhans.

που εμμένουν ή και μεγαλώνουν με την πάροδο του χρόνου³³. Άλλα ευρήματα είναι διηθήσεις τύπου ground-glass, περιπυλαία διηθήματα ή εμφυσηματικές κύστες λόγω του καπνίσματος^{30,32}. Εξαιρετικά σπάνια είναι η πλευριτική συλλογή και η λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου. Τέλος, η HRCT είναι ζωτικής σημασίας για την επιλογή της περιοχής που θα γίνει η χειρουργική βιοψία πνεύμονα στους ασθενείς που χρήζουν τέτοιας διερεύνησης.

Λειτουργικός έλεγχος

Οι διαταραχές του λειτουργικού ελέγχου των πνευμόνων ποικίλλουν και εξαρτώνται τόσο από τις ανατομικές ανωμαλίες όσο και από τη διάρκεια της νόσου^{7,8}. Παρά τις προχωρημένες ακτινολογικές αλληιώσεις, ο έλεγχος των λειτουργικών δοκιμασιών μπορεί να είναι φυσιολογικός. Στο 10-15% των περιπτώσεων τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά σε συνθήκες ηρεμίας^{13,16,17,19-21}. Το συχνότερο εύρημα είναι μείωση της DLCO σε ποσοστό 70-90% των ασθενών^{13,16,17,19-21}. Μείωση της ζωτικής χωρητικότητας (VC), ήπιες αλλαγές της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC) και αύξηση του λόγου υπολειπόμενου όγκου (RV)/TLC συνιστούν ένα συνηθισμένο λειτουργικό πρότυπο της νόσου. Σε σημαντικό ποσοστό ασθενών υπάρχει απόφραξη. Παρά την καπνιστική συνήθεια των ασθενών αυτών, ο βαθμός της απόφραξης δε δικαιολογείται μόνο από το συνολικό αριθμό σιγαρέττων που καταναλώθηκαν. Οι αλληιώσεις στη νόσο εντοπίζονται κυρίως στα βρογχιόλια. Αλληγές στην καμπύλη ροής-όγκου παρατηρούνται στο 50% των ασθενών και ο λόγος FEV1/VC είναι χαμηλός στο 20-30% των ασθενών με πρόσφατη νόσο, αλλά σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό σε προχωρημένη νόσο^{13,16-21}. Ένα αποφρακτικό πρότυπο σε ασθενή με διάχυτα πνευμονικά διηθήματα θέτει την υπόνοια

PLCH. Σε μικρό αριθμό ασθενών έχει αναφερθεί περιοριστικό σύνδρομο^{16,19-21}. Τα αέρια αίματος παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στην κόπωση μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη κυψελίδο-αρτηριακή διαφορά οξυγόνου και υποξαιμία^{16,18}. Φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του αριθμού και της έκτασης των βλαβών της HRCT και της DLCO³⁰. Ωστόσο μια λεπτομερής μελέτη όπου να συγκρίνεται η πρόοδος των βλαβών στην HRCT και των διαταραχών στο λειτουργικό έλεγχο των πνευμόνων δεν υπάρχει.

Βρογχοσκόπηση και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL)

Το τραχειοβρογχικό δένδρο είναι φυσιολογικό ή μπορεί να παρατηρούνται μη ειδικές φλεγμονώδεις αλληιώσεις σχετιζόμενες με το κάπνισμα. Οι βιοψίες βρογχικού βλενογονίου δε βοηθούν τόσο στη διάγνωση της νόσου όσο στον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων, κυρίως σε ασθενείς με άτυπη εικόνα. Η διαβρογχική βιοψία πνεύμονα μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση με την προϋπόθεση ότι τα ιστοτεμαχίδια θα εξεταστούν διεξοδικά και με ανοσοϊστοχημική μέθοδο αν χρειαστεί^{19,34,35}. Σε μελέτες από τις ΗΠΑ, όπου η διαβρογχική βιοψία πνεύμονα χρησιμοποιείται περισσότερο, παρατηρείται ότι η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται μόνο μεταξύ 10-40%^{19,34,35}. Επισημαίνεται ότι ο κίνδυνος για πνευμοθώρακα είναι αυξημένος στους ασθενείς με κύστες.

Στο BAL παρατηρείται αύξηση του αριθμού των κυττάρων, συνήθως >1x10⁶ κύτταρα/ml με υπεροχή των κυψελιδικών μακροφάγων. Αυτά τα ευρήματα οφείλονται στην καπνιστική συνήθεια και ο αριθμός των μακροφάγων συσχετίζεται με τον ημερήσια καταναλισκόμενο αριθμό τσιγάρων²². Στο μικρό ποσοστό των μη καπνιστών, ο αριθμός των κυψελιδικών μακροφάγων είναι φυσιολογικός. Άλλα ευρήματα είναι μη ειδική αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων (<10%)^{7,22}, ενώ ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι φυσιολογικός ή ελαττωμένος και ο λόγος CD4/CD8 επίσης, όπως παρατηρείται στους καπνιστές.

Η ανίχνευση των κυττάρων Langerhans στο BAL γίνεται με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CD1a. Παλαιότερα, η εξέταση αυτή θεωρήθηκε χρήσιμη για τη διάγνωση της νόσου³⁶⁻³⁸. Ωστόσο τελευταία αποδείχθηκε ότι τόσο η ευαισθησία όσο και η ειδικότητα της μεθόδου είναι απογοητευτικά χαμηλές, ενώ απαιτεί ειδική εμπειρία από τον κυτταρολόγο. Κύτταρα Langerhans σε ποσοστό ως και 3% ανιχνεύονται σε καπνιστές χωρίς διάχυτη πνευμονική νόσο, ενώ αυξημένος αριθμός (>4%) παρατηρείται σε ασθενείς

με διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με κυψελιδική υπερπλάσια (ιδίως διάχυτη πνευμονική ίνωση)^{7,39}. Αν θέσουμε ως όριο ποσοστό πάνω από 5% για τη διάγνωση της νόσου, η ειδικότητα είναι καλή, αλλά η ευαισθησία είναι χαμηλή (<25%). Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο αριθμός των CD1a-θετικών κυττάρων Langerhans στην PLCH είναι παρόμοιος με αυτόν που ανευρίσκουμε σε καπνιστές χωρίς παρεγχυματική νόσο.

Συμπερασματικά λοιπόν, το BAL συμβάλλει στη διάγνωση με τον αυξημένο αριθμό κυψελιδικών μακροφάγων, αλλά δεν είναι διαγνωστικό. Μπορεί να χρησιμεύσει στη διαφοροδιάγνωση ασθενών με τυπική ακτινολογική εικόνα, αλλά χρησιμοποιείται κυρίως για αποκλεισμό άλλων διάμεσων πνευμονοπαθειών, καθώς και λοιμώξεων, όπως για παράδειγμα πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*, που μπορεί να μας δυσκολέψουν στη διαφοροδιάγνωση σε ορισμένες περιπτώσεις⁴⁰.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Τα ευρήματα των εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας είναι μη ειδικά. Ήπια αύξηση των πολυμορφοπύρνων του περιφερικού αίματος μπορεί να υπάρχει και σχετίζεται περισσότερο με το κάπνισμα, ενώ ο αριθμός των νωσινόφιλων είναι φυσιολογικός. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται αυξημένη ΤΚΕ. Τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών του ορού είναι φυσιολογικά, όπως και του SACE. Σε χαμηλούς τιτλους ανευρίσκονται διάφορα αυτοαντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα, χωρίς όμως ειδική διαγνωστική αξία.

Άτυπες μορφές

Οι άτυπες μορφές της νόσου εμφανίζονται πολύ σπάνια, αλλά παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον.

Μια ποικιλία άτυπων ακτινολογικών ευρημάτων, όπως μονήρης όζος, μη συμμετρικές ακτινολογικές αλλοιώσεις, υδραερικά επίπεδα σε κυστικές αλλοιώσεις, εστιακή κυψελιδική πύκνωση, πλευρικές συλλογές και λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου έχουν αναφερθεί⁴¹⁻⁴⁵. Προσφάτως ανακοινώθηκαν σπάνια περιστατικά με πρότυπο τύπου ground-glass στην HRCT⁴⁶, που φαίνεται να αντιστοιχεί στις ιστολογικές αλλοιώσεις της διάμεσης πνευμονοπάθειας με βρογχιολίτιδα (RB-ILD) που παρατηρείται στους πνεύμονες ασθενών που καπνίζουν⁴⁶.

Η PLCH μπορεί να σχετίζεται με βαριά πνευμονική υπέρταση και να εμφανίζεται με κλινική εικόνα παρόμοια της πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης⁴⁷. Οι βλάβες στα αγγεία του πνεύμονα εντοπίζονται κυρίως στα φλεβίδια, με αποτέλεσμα η κλινική

εικόνα να μιμείται αυτήν της χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου^{47,48}.

Παθολογοανατομικά ευρήματα

Το κύριο παθολογοανατομικό εύρημα στη νόσο είναι ενεργοποιημένα κύτταρα Langerhans που οργανώνονται σε κοκκίωματα και διηθούν τα απομακρυσμένα βρογχιόλια. Λεμφοκύτταρα και κύτταρα φλεγμονής, πολυμορφοπύρνα, νωσινόφιλα και μακροφάγα ανευρίσκονται επίσης (εικόνα 3). Η εμφάνιση των παραπάνω βλαβών ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Οι αλλοιώσεις είναι εστιακές, περιβάλλονται από υγιές πνευμονικό παρέγχυμα και εντοπίζονται στα περιφερικά βρογχιόλια, καταστρέφοντας τα τοιχώματα των αεραγωγών^{7,8,11,15,17,19}. Η εικόνα μοιάζει περισσότερο με βρογχιολίτιδα παρά με διάχυτη διάμεση πνευμονική νόσο. Τα κοκκίωματα αντιθέτως δεν περιχαρακώνονται πλήρως και επεκτείνονται ως τις παρακείμενες κυψελίδες, δημιουργώντας ένα πρότυπο που μοιάζει με αποφολιδωτική διάμεση πνευμονοπάθεια (DIP)^{11,46}. Σε περιοχές χωρίς βλάβη, η αρχιτεκτονική του πνευμονικού παρεγχύματος είναι φυσιολογική, αν και συχνά παρατηρούνται αλλοιώσεις που οφείλονται στο κάπνισμα (αναπνευστική βρογχιολίτις, ενδοκυψελιδική παρουσία πολυμορφοπύρνων και λεμφοκυττάρων που διηθούν τα κυψελιδικά τοιχώματα). Οι διαταραχές εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου και βλάβες σε διάφορα στάδια ανευρίσκονται στο ίδιο ιστοτεμαχίδιο βιοψίας πνεύμονα. Οι αρχικές αλλοιώσεις προκαλούν διήθηση του τοιχώματος των τελικών και αναπνευστικών βρογχιολίων, βλάβες των γειτονικών αρτηριολίων, (παρόλο που η νόσος δεν είναι πρωταρχικά αγγειίτιδα) και καταστροφή του βρογχικού επιθηλίου. Παρόλο που οι βλάβες φαίνεται να είναι με κοιλότητα, αυτή μάλλον οφείλεται στον υπολειπόμενο αυλό του παθολογικού βρογχιολίου και δεν είναι αποτέλεσμα νέκρωσης. Σταδιακά παρατηρείται ελάττωση των κυττάρων Langerhans και υπεροχή των λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων των νωσινόφιλων, των μακροφάγων και μικρού αριθμού πολυμορφοπύρνων. Στα τελικά στάδια υπάρχουν μόνο λίγα κύτταρα Langerhans. Τέλος, προσδευτικά επέρχεται ίνωση των βλαβών και κοιλότητες, που όταν συρρέουν δίδουν την εικόνα μελικυρήθρας.

Διάγνωση

Η διάγνωση της πνευμονικής ιστοκυττάρωσης Langerhans τίθεται με την αναγνώριση κοκκιωμάτων από κύτταρα

Langerhans μετά βιοψία του πνεύμονα. Παρόλο που η διαβρογχική βιοψία πνεύμονα μπορεί να βοηθήσει σε ορισμένες περιπτώσεις, συνήθως χρειάζεται χειρουργική βιοψία σε περιοχές των πνευμόνων που παρουσιάζουν αλλοιώσεις στην HRCT (συχνότερα μέσω VATS). Επειδή οι βλάβες είναι εστιακές, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής: Τα ιστοτεμαχίδια να είναι αρκετά μεγάλα, να γίνεται εκτεταμένος έλεγχος για την ύπαρξη ειδικών βλαβών και κομμάτια του υλικού να καταψύχονται για έλεγχο με ανοσοϊστοχημικές τεχνικές με τις οποίες αναγνωρίζονται τα κύτταρα Langerhans. Όταν υπάρχει διαθέσιμος μη καταψυγμένος ιστός, τα ιστοτεμαχίδια μπορεί να εξεταστούν με anti-CD1a- O10 αντισώματα, που αντιδρούν με τα κύτταρα Langerhans^{56,57}. Ευρήματα τύπου αποφολιδωτικής διάμεσης πνευμονίας ή αναπνευστικής βρογχιολίτιδας με διάμεση πνευμονοπάθεια μπορεί να καλύψουν τις αλλοιώσεις της PLCH^{11,19,46,58}.

Στους ασθενείς με συμβατή κλινική εικόνα, τα ευρήματα από την HRCT είναι πολλές φορές αρκετά για να θέσουν τη διάγνωση, οπότε και η βιοψία πνεύμονα δεν απαιτείται. Ένα οζώδες ή κυστικό πρότυπο στα άνω πνευμονικά πεδία σε ένα νεαρό ασυμπτωματικό καπνιστή του οποίου το BAL χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό μακροφάγων, είναι πάρα πολύ πιθανό να οφείλεται στην PLCH. Από την άλλη μεριά, σε ασθενείς με συστηματικά συμπτώματα και πνευμονικούς όζους με κοιλοποίηση, υπάρχει μια μεγάλη λίστα νοσημάτων στη διαφορική διάγνωση, όπως π.χ. φυματίωση ή άλλες λοιμώξεις, σαρκοείδωση, κοκκιωματώση Wegener, μεταστατική νόσος, βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα, σπηκτικά έμβολα ή νεκρωτική πνευμονία από *P. jiroveci*. Στις γυναίκες, η διαφοροδιάγνωση των κυστικών μορφών PLCH από τη λεμφαγγειολειομυομάτωση είναι δύσκολη (η ύπαρξη αγγειομυολιπωμάτων στο US ή CT άνω κοιλίας, κατευθύνει περισσότερο στη διάγνωση της λεμφαγγειο-λειομυομάτωσης)⁵⁹.

Σήμερα, με την ευρεία χρήση της HRCT, έχει περιοριστεί αισθητά ο αριθμός των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική βιοψία πνεύμονα. Η απλή παρακολούθηση της πορείας των ασθενών με τυπικές αλλοιώσεις και ελάχιστα ως καθόλου συμπτώματα φαίνεται καταλληλότερη. Χειρουργική βιοψία πνεύμονα μπορεί να γίνει ταυτόχρονα με πλευροδεσία σε ασθενείς με πνευμοθώρακα που επιμένει ή υποτροπιάζει. Επίσης, σε γυναίκες ασθενείς με διάχυτο κυστικό πρότυπο και σε συμπτωματικούς ασθενείς με οζώδεις

⇒ βλάβες που θεωρούνται υποψήφιοι για έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή, συστήνεται η χειρουργική βιοψία πνεύμονα. Τέλος, η βιοψία μιας εξωθωρακικής αλλοίωσης, όπως π.χ. από τα οστά, μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση όταν η εικόνα από τους πνεύμονες είναι συμβατή με PLCH.

Πορεία και πρόγνωση

Η πορεία της νόσου ποικίλλει⁷⁻⁹. Περίπου στο 50% των ασθενών παρατηρείται ύφεση της νόσου είτε αυτόματα είτε μετά την έναρξη γλυκοκορτικοειδών, δηλαδή διαπιστώνεται μερική ή πλήρης υποχώρηση των διηθημάτων και της κλινικής συμπτωματολογίας. Παρόλα αυτά, οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων μπορεί να δείχνουν αποφρακτικό πρότυπο. Ένα 10-20% των ασθενών έχουν από την έναρξη της νόσου θορυβώδη κλινική εικόνα με πνευμοθώρακα ή προοδευτική αναπνευστική ανεπάρκεια και χρόνια πνευμονική καρδιά. Τέλος, το 30-40% παρουσιάζουν συμπτώματα που εμμένουν, ποικίλης βαρύτητας, με προοδευτική εξέλιξη στα ακτινολογικά ευρήματα από όζους σε παχυτοίχματικές και λεπτοτοίχματικές κύστεις που τελικά παραμένουν αμετάβλητες με την πάροδο του χρόνου. Αλλά και σε αυτούς τους ασθενείς δεν αποκλείεται η ύπαρξη κοκκιωμάτων στο πνευμονικό παρέγχυμα⁶⁰. Γι' αυτό κρίνεται απαραίτητη η στενή παρακολούθησή τους.

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες είναι: έναρξη της νόσου σε μεγάλη ηλικία, παρουσία συστηματικής συμπτωματολογίας, υποτροπιάζων πνευμοθώρακας, εξωθωρακική εντόπιση (πλην της συμμετοχής των οστών που δε φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση), διάχυτες κύστεις στην ακτινολογική εικόνα και σοβαρές διαταραχές στις λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα από τη διάγνωση της νόσου (ιδίως διαταραχές των FEV1, FEV1/FVC και λιγότερο του RV/TLC)^{17,20,21}. Ωστόσο τα παραπάνω δεν προδικάζουν την έκβαση της νόσου, που εξατομικεύεται. Η σοβαρή πνευμονική υπέρταση συνδέεται με κακή πρόγνωση⁴⁷. Η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει την έκβαση της νόσου και, αν δεν υπάρχει σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, δεν αποτελεί αντένδειξη κυοφορίας.

Όπως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ιστοκυττάρωσης από κύτταρα Langerhans και

ανάπτυξης λεμφώματος, έτσι έχει αναφερθεί και αυξημένος αριθμός κρουσμάτων καρκίνου του πνεύμονα σε ασθενείς με PLCH, που συνέχιζαν να καπνίζουν. Επίσης και άλλες κακοήθειες έχει αναφερθεί ότι σχετίζονται με τη νόσο σε υψηλό βαθμό^{6,21,23,24,65-67}.

Θεραπεία

Το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με πνευμονική ιστοκυττάρωση αναρρώνουν αυτόματα ή παραμένουν σε σταθερή κατάσταση χωρίς εξέλιξη της νόσου άνευ θεραπείας, καθώς επίσης και ο μικρός αριθμός ασθενών, κάνουν δύσκολη την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών σχημάτων που έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί. Πρακτικά, αποτελεσματική θεραπεία δεν υπάρχει και δεν έχει γίνει καμιά διπλή-τυφή μελέτη. Επίσης, η θνητότητα της νόσου είναι δύσκολο να αξιολογηθεί, αφού πολλοί ασθενείς με ήπια συμπτώματα συχνά δεν είναι υπό παρακολούθηση^{20,21}.

Δεδομένης της στενής συσχέτισης της νόσου με την καπνιστική συνήθεια, θεωρείται επιβεβλημένη η διακοπή του καπνίσματος. Υποχώρηση της νόσου μετά τη διακοπή του καπνίσματος έχει αναφερθεί^{68,69}. Έχουν ωστόσο σποραδικά αναφερθεί και περιπτώσεις υποτροπής της νόσου παρά τη διακοπή του καπνίσματος⁶². Η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, στεφανιαίας νόσου, αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω ανάπτυξης ΧΑΠ, νόσων που προσβάλλουν συχνά ασθενείς με PLCH.

Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή είναι εμπειρική και χρησιμοποιείται στους ασθενείς με πρόσφατα εμφανιζόμενη συμπτωματική οζώδη PLCH. Αρχικά χορηγείται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε δόση έναρξης 0,5-1 mg/kg ΒΣ ημερησίως με σταδιακή μείωση σε διάστημα 6-12 μηνών^{7,8}. Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η παραπάνω αγωγή είναι εμπειρική. Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή φαίνεται να βοηθά στην υποχώρηση των συμπτωμάτων και των ακτινολογικών ευρημάτων, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τις λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα¹⁸. Σε ορισμένες μελέτες, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση, πιθανότατα λόγω του γεγονό-

τος ότι χορηγούνται σε σοβαρές μορφές της νόσου^{20,21}. Κυτταροτοξικά φάρμακα (βινμπλαστίνη και λιγότερο συχνά μεθοτρεξάτη) σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή έχουν ένδειξη σε σοβαρή πολυοργανική ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans. Στους ασθενείς με πνευμονική ιστοκυττάρωση δεν έχει αποδειχθεί ότι βοηθούν.

Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού είναι συχνές στους ασθενείς με PLCH και συχνά προκαλούν επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας τους, γι' αυτό και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται καταλλήλως. Οι ασθενείς με πνευμοθώρακα χρήζουν παροχέτευσης, ενώ μπορεί να χρειαστεί και πλειυρόδεση²⁷. Η πλειυρεκτομή καλή είναι να αποφεύγεται στους νέους ασθενείς, που μπορεί στο μέλλον να είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση πνεύμονα. Ένας αριθμός ασθενών με σοβαρές μορφές της νόσου ή σοβαρή πνευμονική υπέρταση έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση πνεύμονα, με αποτελέσματα παρόμοια με αυτά που παρατηρούμε στις άλλες διάμεσες πνευμονοπάθειες^{73,74}. Ωστόσο, υποτροπή της νόσου στο μεταμοσχευθέντα πνεύμονα στον πρώτο χρόνο έχει αναφερθεί, με πιθανούς προδιαθεσικούς παράγοντες το κάπνισμα και την εξωπνευμονική συμμετοχή⁷³⁻⁷⁷.

Είναι πολύ σημαντική η παρακολούθηση των ασθενών, κυρίως λόγω της ήπιας συμπτωματολογίας και της απουσίας αποτελεσματικής θεραπείας. Κλινική εξέταση, A/a θώρακα και λειτουργικός έλεγχος των πνευμόνων θα πρέπει να γίνονται κάθε 3-6 μήνες. Ο υπέρηχογραφικός έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας είναι χρήσιμος για τη διάγνωση πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ανεξήγητη δύσπνοια ή ανάλογες αλλοιώσεις στην A/a θώρακα.

Δεν υπάρχουν αξιόπιστα κριτήρια για την ενεργότητα της νόσου. Η HRCT δεν αποτελεί απόλυτη ένδειξη μη ενεργότητας της νόσου, αφού ακόμα και σε ασθενείς με κυστικές αλλοιώσεις ως μοναδικό εύρημα, κοκκιώματα μπορεί να υπάρχουν στο πνευμονικό παρέγχυμα⁶⁰. Τελευταία βρέθηκε ότι το σπινθηρογράφημα με Indium-111 Pentetreotide (ανάλογο της σωματοστατίνης) μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο στην αξιολόγηση του βαθμού ενεργότητας των βλαβών, αν και χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για να αποδειχθεί η χρησιμότητα αυτής της εξέτασης⁷⁸⁻⁸⁰.