

Granulomatóza z Langerhansových buněk

J. Homolka^{1,2}, I. Haškovcová³

¹ I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.

² Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty UK a FTN Praha, přednosta prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.

³ Ústav patologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

Souhrn: Granulomatóza z Langerhansových buněk je vzácné onemocnění neznámé etiologie, charakterizované infiltrací alveolárních sept aktivovanými Langerhansovými buňkami a eozinofilními granulocyty. Akumulace těchto buněk vede k tvorbě mnohočetných cystických útvarů. Postižení plic u dospělých se vyskytuje převážně samostatně, vzácněji v rámci systémového onemocnění s postižením skeletu nebo neurohypofýzy. Prognóza onemocnění u dospělých jedinců je většinou dobrá, u 80 % nemocných dochází k remisi nebo stabilizaci onemocnění spontánně nebo po kortikoterapii, pouze u 10–20 % pacientů dochází k progresi onemocnění s respiračním selháním.

Klíčová slova: granulomatóza z Langerhansových buněk – diagnostika – BAL – léčba

Langerhans cell granulomatosis

Summary: Langerhans cell granulomatosis is a rare disease of unknown aetiology and characterized by an infiltration of alveolar septa with activated Langerhans cells and eosinophilic granulocytes. Accumulation of these cells leads to a development of multiple cystic formations. The involvement of the lungs is usually present on its own, more rarely it is seen as part of a systemic disease involving skeleton or posterior pituitary. The disease prognosis in adult patients is usually good, 80% of patients achieve remission or stabilization of the disease either spontaneously or following a corticosteroid therapy, 10–20% of cases progress to respiratory failure.

Key words: Langerhans cell granulomatosis – diagnostics – BAL – treatment

Plicní forma granulomatózy z Langerhansových buněk (PGLB) je vzácné onemocnění neznámé etiologie, charakterizované v plicích infiltrací alveolárních sept aktivovanými Langerhansovými buňkami a eozinofilními leukocyty [1,2,4–6]. Proliferace Langerhansových buněk nemá nádorový charakter. Aktivované Langerhansovy buňky poškozují plicní matrix produkcí oxidových radikálů a proteáz. Tato poškození vede k tvorbě mnohočetných cystických útvarů. Onemocnění se vyskytuje se častěji u dětí (více u dívek, poměr chlapci : dívky 1 : 8) [6]. V dospělosti postihuje převážně mladé muže, kuřáky cigaret s maximem výskytu od 20 do 40 let věku [5]. I zdraví kuřáci mají vyšší počet Langerhansových buněk v peribronchiálním intersticiu a v alveolech.

Soubor nemocných

Z 5 222 nemocných přijatých na I. kliniku TRN 1. LF UK a VFN mělo 12 nemocných PGLB (0,22 % souboru). Jednalo se o 6 mužů a 6 žen průměrného věku 41 ± 17 let, 11 kuřáků a jednu neku-

řáčku. Nejčastějšími symptomy onemocnění byla námahová dušnost a kašel. Nemocní měli mírnou obstrukční ventilační poruchu (FEV₁ 74,1 ± 17,6 % n.h.) se středně těžce sníženou difúzní kapacitou plic pro CO (DL_{CO} – 53,8 ± 17,3 % n.h.). HRCT skeny hrudníku prokazovaly změny kompatibilní s diagnózou PGLB. Diagnóza byla podpořena vyšetřením bronchoalveolární lavážní tekutiny imunocytologicky (CD1⁺ buňky 32,9 ± 13,6 %, průkaz S-100 proteinu). U všech kuřáků jsem doporučil zákaz kouření, u 7 nemocných jsme podali ještě glukokortikoidy. U 3 nemocných jsme pozorovali progresi onemocnění, jeden nemocný v průběhu sledování zemřel na respirační insuficienci.

Podrobné nálezy u jednotlivých nemocných jsou uvedeny v tab. 1.

Diskuze

Plice jsou u PGLB postiženy častěji u dospělých než u dětí. U dospělých se vyskytuje postižení plicní nejčastěji izolovaně, kdežto u dětí je často součástí multisystémového onemocnění. 90 %

dospělých pacientů s plicní formou jsou kuřáci cigaret [5].

Klinicky může být onemocnění asymptomatické (ve 30–50 %) nebo se může manifestovat širokou škálou příznaků, nejčastěji suchým kašlem, námahovou dušností, febriliemi, schváceností, ztrátou hmotnosti, hemoptýzou. Někdy vyhledá nemocný lékaře pro náhle vzniklou dušnost a bolest na hrudi pleurálního charakteru při pneumotoraxu (15 %). V průběhu onemocnění může dojít k rozvoji diabetes insipidus (5–10 %).

Na skiagramu hrudníku tvoří histiocytární ložiska obraz uzlíků hvězdicovitého tvaru. U pokročilejšího onemocnění je RTG nález charakteru voštinovitě plíce s cystami a bulami. Intersticiální změny jsou většinou symetrické s maximem ve středních třetinách plicních polí. I u pokročilého onemocnění nález šetří oblast kostofrenických úhlů. Někdy může být přítomen i pleurální výpotek nebo pneumotorax [3].

Na výpočetní tomografii hrudníku se infiltrace plic projeví tvorbou malých cyst do velikosti 10 mm a mik-

Tab. 1. Nález u jednotlivých pacientů.

Pohlaví	Věk	Kouření	TLC	FVC	FEV ₁	DL _{CO}	AM %	Ly%	Neu %	Eo %	CD1a%	S-100	Th	Doba sledování
M	37	ano	76	70	65	66	82	16	1	1	8	ano	Pred	8 let
Ž	20	ano	87	80	80	69	81	9	2	8	30	ano	0	7 let
M	24	ano	80	84	83	47	59	0	24	17	50	ano	0	6 let
M	19	ano	92	93	67	51	72	17	1	8	30	ano	Pred	5 let
M	31	ano	73	78	74	54	71	20	7	2	35	ano	Pred	3 roky
Ž	24	ne	86	89	82	59	61	32	7	0	20	ano	Pred	2 roky
Ž	48	ano	92	54	43	23	nd	nd	nd	nd	nd	nd	Pred	3 roky
Ž	70	ano	83	80	79	69	83	10	4	2	20	ano	0	1,25 roku
Ž	49	ano	58	57	56	19	nd	nd	nd	nd	nd	nd	P	2 roky
M	61	ano	86	83	88	79	85	10	5	0	50	ano	0	1 rok
Ž	58	ano	114	118	106	62	86	3	10	1	36	ano	0	4 měsíce
M	46	ano	83	75	65	48	86	6	7	1	50	ano	P	1 rok
průměr	41	11 + 1	84,2	81	74,1	53,8	77	12	6,8	4	32,9			3,3 roku

nd – neprovedeno, Pred – Prednison

ronodulárními denzitami. Prasknutím těchto cyst a jejich komunikací s pleurální dutinou dochází ke spontánnímu pneumotoraxu. Noduly odpovídají histologickému nálezu granulomů. Nález denzit typu mléčného skla není pro toto onemocnění typický [3].

Při vyšetření funkce plic nacházíme jak restriktivní ventilační poruchu, tak i obstrukci, nebo kombinovanou ventilační poruchu. Ventilační parametry mohou být i v normě. Záleží na pokročilosti onemocnění. S progresí choroby spojené s tvorbou bul a cyst dochází ke zvyšování reziduálního objemu a poměru RV/TLC. Nejcitlivějším funkčním parametrem při tomto onemocnění je snížení difúzní kapacity plic (DL_{CO}).

U plicního postižení při granulomatóze z Langerhansových buněk je diagnózu možno stanovit pomocí bronchoalveolární laváže. Langerhansovy buňky lze v získaném materiálu identifikovat průkazem CD1a pozitivních buněk nebo elektronmikroskopickým vyšetřením lavážní tekutiny s nálezem Birbeckových granul. Langerhansovy buňky se pozitivně barví na S-100 protein, CD1a glykoprotein a v elektronové mikroskopii jsou v jejich cytoplazmě přítomna Birbeckova granula. V případě plicní formy granulomatózy z Langerhansových buněk je v lavážní tekutině více než 5% CD1a buněk, zatímco u zdravých osob je počet CD1a buněk menší než 1% [7]

Přínosem v diagnóze může být i plicní biopsie, kde nacházíme charakteristický obraz granulomů a cystických změn. Časně stadium onemocnění se vyznačuje přítomností granulomů a vyplněním alveolů Langerhansovými buňkami a pneumocyty 2. typu. V pokročilém stadiu je přítomna fibróza s tvorbou cyst a voštinovitě plíce. Fibroblastická proliferace v granulomech nahrazuje buněčné infiltráty centripetálně [1,2,5].

Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit granulomatózu z Langerhansových buněk od kryptogenní fibrotizující alveolitidy, exogenní alergické alveolitidy, lymfangioleiomyatózy, Wegenerovy granulomatózy nebo sarkoidózy [1,4].

Při léčbě onemocnění záleží na rozsahu onemocnění, zda se jedná o postižení jednoho systému, nebo zda jde o postižení. U obou je však nejdůležitější zákaz kouření. U izolovaného postižení plic je po zanechání kouření možná spontánní remise. Jinak základní léčbou je kortikoterapie (prednison v dávce 0,5–1 mg/kg s postupným snižováním po dobu 6–9 měsíců). Další volbou v léčbě jsou cytostatika etopozid nebo vinblastin. U pacientů s progresí onemocnění přes léčbu vedoucí k těžké hypoxemii s event. plicní hypertenzí je indikována transplantace plic.

Prognóza u plicního postižení je v 80–90% dobrá, v 10–20% špatná.

K prognosticky nepříznivým faktorům patří věk, celkové symptomy, opakované pneumotoraxy, výrazná porucha funkce plic, pokročilé změny na skiagramu hrudníku charakteru voštinovité plíce a HRCT hrudníku, mimo plicní postižení s výjimkou kostní léze.

Literatura

1. Homolka J, Křepelka J, Velenská Z. Změna histiocytózy X za kryptogenní fibrotizující alveolitidu. *Prakt Lék* 1991; 71: 20–22.
2. Kodet R, Zítková M. Morfologické a rentgenové plicní nálezy při disseminované histiocytóze X. *Čs Pediat* 1985; 40: 634–638.
3. Moore AD, Godwin JD, Müller NL et al. Pulmonary histiocytosis X: comparison of radiographic and CT findings. *Radiology* 1989; 172: 249–254.
4. Skácel Z, Marel M, Vraštilová P et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk. *Stud Pneumol Phthisiol* 2000; 60: 150–156.
5. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272–1285.
6. Yağci B, Varan A, Çağlar M et al. Langerhans cell histiocytosis: retrospective analysis of 217 cases in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25: 399–408.
7. Zeppa P, Cozzolino I, Russo M et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) on bronchoalveolar lavage: a report of 2 cases. *Acta Cytol* 2007; 51: 480–482.

prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
www.ftn.cz
e-mail: jhomolka@cesnet.cz

Doručeno do redakce: 21. 7. 2010