

Maja Badovinac¹, Barbara Salobir², Marjeta Terčelj-Zorman³

Pljučna histiocitoza Langerhansovih celic in pasivno kajenje – pregled literature in klinični primer

*Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis and passive smoking:
a Review and a Case Report*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: histiocitoza X, redka pljučna intersticijska bolezen, bolezen kadilcev, pasivno kajenje, pljučna transplantacija

Pljučna histiocitoza Langerhansovih celic ali histiocitoza X je redka intersticijska bolezen pljuč, ki primarno prizadene mlade odrasle in je etiopatogenetsko povezana s kajenjem. Zaradi nepopravljive napredujoče dinamike pljučnih sprememb je dobro, da smo z boleznijo seznanjeni. Pljučna histiocitoza Langerhansovih celic je skoraj izključno bolezen kadilcev ali bivših kadilcev. Snovi v cigaretnem dimu naj bi vplivale na patogenezo nastanka bolezni, čeprav dejavniki tveganja do sedaj še niso bili natančno pojasnjeni. V članku želimo predstaviti to redko bolezen kadilcev in prikazati, kako pomembno lahko vpliva cigaretni dim na pojav bolezni tudi v primeru pasivnega kajenja. Predstavljamo klinični primer nekadilke, ki je bolezen razvila, kljub temu da ni nikoli aktivno kadila. Vse življenje je bila kot pasivna kadilka izpostavljena cigaretnemu dimu. Morda je bilo to dovolj, da se je razvila bolezen, ki je sicer značilna za kadilce. Prikazali bomo, da je za zamejitev bolezni ključno popolnoma izključiti izpostavljenost cigaretnemu dimu iz življenja posameznika.

ABSTRACT

KEY WORDS: histiocytosis X, rare pulmonary interstitial disease, smoker's disease, second-hand smoker, lung transplantation

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis or histiocytosis X is a rare interstitial lung disease. It is predominately seen in young adults, with smokers being almost exclusively affected. The clinical course of pulmonary Langerhans cell histiocytosis is progressive and irreversible. Pathogenesis is promoted by cigarette smoke and certain substances found in it. Nonetheless, the exact mechanism of disease development remains unclear. This paper aims to present this rare interstitial lung disease. We stress the impact of cigarette smoke, even when passively exposed to it, on the pathogenesis of the disease.

¹ Maja Badovinac, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; badovinac.maja1@gmail.com

² Doc. dr. Barbara Salobir, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Marjeta Terčelj-Zorman, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Such was the case of our patient who never smoked but was constantly exposed to cigarette smoke as a passive smoker. This could have been a triggering and the most important factor of her disease development. Our aim is to show that only a complete exclusion of the patient from the causative environment and cigarette smoke may lead to complete remission.

UVOD

Pljučna histiocitoza Langerhansovih celic (PHLC) ali histiocitoza X je redka intersticijska bolezen pljuč, povezana z vnetjem malih dihalnih poti in drobnih žil. PHLC se najpogosteje pojavlja pri beli rasi v severni Evropi in primarno prizadene mlade odrasle, čeprav se lahko pojavi v kateri koli starostni skupini (1, 2).

PHLC je običajno omejena na pljuča, izven pljuč pa so lezije najpogosteje v kosteh, koži, nevrohipofizi in jetrih ter so prisotne pri 15 % vseh obolelih (3–5). Pri bolnikih z multisistemsko obliko bolezni je tveganje za zgodnejšo smrt precej večje (3).

Domneva se, da ima kajenje pri nastanku PHLC ključno vlogo, saj so skoraj vsi oboleli aktivni kadilci ali pa so kadili v preteklosti. Do sedaj drugih dejavnikov tveganja ali genetskih posebnosti, ki so vpleteni v razvoj bolezni, ni bilo prepoznanih (3).

PATOHISTOLOGIJA

Patohistološko je histiocitoza klonska delitev imunofenotipskih in funkcionalno nezrelih okroglih Langerhansovih celic. Te so posebna skupina dendritičnih celic, ki se prve povežejo z zunanjim antigenom, v primeru PHLC s cigaretним dimom. Histiocitoza Langerhansovih celic je posledica monoklonske delitve teh celic, PHLC pa bi lahko bila posledica reaktivnega poliklonskega, vnetnega procesa, spodbujenega z dejavniki v cigaretnem dimu (4, 6). Pri PHLC se Langerhansove celice značilno pojavljajo v skupkih in številčno izrazito presežejo tiste, vidne pri drugih pljučnih boleznih. Ob tem kvantitativne smernice za diagnozo PHLC še niso bile določene (7).

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

Za PHLC najpogosteje zbolijo osebe starosti 20–40 let. Bolezen je v zgodnjem obdobju običajno asimptomatska, čeprav so spremembe v pljučnem parenhimu lahko zgodaj vidne s slikovno diagnostiko. Z napredovanjem bolezni bolnik razvije nespecifične simptome, kot so suh, neproduktiven kašelj, napredujoča dispneja ob naporu, utrujenost ali prsna bolečina. Te se pogosto napačno pripiše neposrednim posledicam zaradi kajenja. Pri 10–25 % obolelih se PHLC izrazi z bolečino v prsah zaradi spontanega pnevmotoraksa, ki se lahko tudi ponavlja ali nastane obojestransko, kljub temu da so spremembe na slikovni diagnostiki takrat še minimalne. Pri nadaljnjem napredovanju bolezni se bolnikom zniža telesna masa, imajo povišano telesno temperaturo, spremljano s potenjem (6, 8). Zaradi razpršene napredujoče pljučne prizadetosti in sprememb v pljučnem parenhimu se lahko razvije huda pljučna hipertenzija in kronično pljučno srce (4). Klinični pregled je običajno brez posebnosti in/ali brez kliničnih znakov pljučne prizadetosti (3).

Nasprotno pa testi pljučne funkcije neenotno odstopajo od normale pri več kot 80 % vseh bolnikov (4). Najpogostejša motnja, ki se pojavlja pri vsaj dveh tretjinah vseh bolnikov, je zmanjšana difuzijska kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid (angl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*, DL_{CO}). Prisotna je lahko samo restriktivna, samo obstruktivna, najpogosteje pa mešana restriktivno-obstruktivna motnja dihanja (9). Rezultati pljučne funkcije pri PHLC ne sovpadajo z rezultati okvar malih dihalnih poti zaradi kajenja (4). Uporab-

nost RTG kot slikovne diagnostike je omejena, saj so začetne spremembe v pljučnem parenhimu za to preiskavo nezaznavne (6). Bolj poveden je CT prsnih organov, kjer so vidni mikronoduli, ciste in parenhimski infiltrati. Spremembe so običajno intenzivnejše v srednjem in zgornjem režnju pljuč. Minimalne spremembe ali pa normalna slika je navadno prisotna v plevralnih kostodiatragmalnih sinusih ter linguli levega zgornjega režnja pljuč (10, 11). Bronhoskopsko so dihalne poti videti normalne (12). V bronhoalveolarnem izpirku (angl. *bronchoalveolar lavage*, BAL), ki je za to bolezen lahko diagnostičen, je poleg številnih Langerhansovih celic zvišana tudi koncentracija beljakovine CD (angl. *cluster of differentiation*) 1a, langerina in beljakovine S-100, ki se izraža v citoplazmi (9). Za diagnozo je močno sumljiva najdba vsaj 5% Langerhansovih celic s prisotno beljakovino CD1a v BAL, vendar nižji odstotek boleznine ne more izključiti (13). V nejasnih primerih je zato ključen dokaz pljučnih nodulov. Včasih za pridobitev ustreznih histoloških vzorcev zato ne zadostuje transbronhialna biopsija pljuč med bronhoskopijo in je potrebna odprta kirurška pljučna biopsija. Histološko so značilne zgodnje vnetne lezije, ki vsebujejo skupke eozinofilnih granulocitov, limfocitov in nevtrofilnih granulocitov ter obkrožajo manjše bronhiole, ki izoblikujejo značilne t. i. zvezdaste lezije. Ko bolezen napreduje, v pljučih nastajajo male ciste in intersticijska fibroza, kar lahko v napredovalem obdobju privede do končne pljučne odpovedi (6, 14, 15).

ZDRAVLJENJE

Bolezen zdravimo z glukokortikoidi (GK) peroralno, vsem bolnikom pa se svetuje takojšnje prenehanje kajenja, ki pri večini bolnikov z blažjim potekom PHLC mogoča popolno regresijo (6, 10). S predstavitvijo kliničnega primera poudarjamo, da je treba vedno preveriti, ali bolnik nekadilec prihaja v stik s cigaretним dimom v svojem živ-

ljenjskem okolju, in izvesti vse ukrepe za popolno izključitev izpostavljenosti cigaretne dimu iz življenja posameznika. To je ključni ukrep, saj je sicer zdravljenje z GK le redko učinkovito. Tudi z drugimi zdravili, ki delujejo na zaviranje imunskega sistema, večinoma ne dosežemo zadostnega izboljšanja (4). Pogosto bolezen napreduje do te stopnje, da je edina preostala možnost presaditev pljuč, vendar se lahko tudi po presaditvi bolezen iz doslej še neznanih razlogov ponovi. V primeru pljučne hipertenzije lahko na bolezen ugodno vpliva uvedba sildenafilu zaradi njegovega vazodilatativnega in remodelacijskega učinka na pljučno žilje, vendar za to še ni trdnih dokazov. Ta zaustavlja razvoj pljučne hipertenzije zaradi boleznine in predstavlja pomemben terapevtski most do presaditve pljuč (če niso prisotne druge pomembne kontraindikacije) (16).

KLINIČNI PRIMER

Februarja 2004 je bila 55-letna bolnica obravnavana zaradi suma na pljučno embolijo zaradi dispneje že ob manjšem naporu. V dveh letih pred pregledom se je dispneja izrazito poslabševala med naporom, dvakrat je kolabirala. Nikoli ni kadila. Sicer se je zdravila za astmo, arterijsko hipertenzijo, hiperlipidemijo in hipotiroidizmom po resekciji golše. V letih razvoja dispneje se njeno zdravljenje ni spreminjalo. Pri kliničnem pregledu je bila evpnoična z znaki periferne in centralne cianoze, nasičenost hemoglobina brez dodanega kisika je bila 88 %, arterijski tlak je bil 170/100 mmHg. Drugih odstopanj, razen že prisotnih boleznine, ni bilo. Plinska analiza arterijske krvi je pokazala hipoksemično kompenzirano respiratorno alkalozo. Osnovne laboratorijske preiskave so bile v mejah normalnega. Testi pljučne funkcije so pokazali močno znižano DL_{CO} brez obstrukcije (tabela 1). Opravljen je bil RTG prsnega koša (slika 1, tabela 1). Z ventilacijsko-perfuzijsko scintigrafijo je bila pljučna embolija izključena, na CT

Tabela 1. Klinični potek bolnice s pljučno histiocitozo Langerhansovih celic. FVC – funkcionalna vitalna kapaciteta (angl. *forced volume vital capacity*), FEV₁ – forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi, Tiff – Tiffenaujev indeks (FEV₁/FVC %), DL_{CO} – difuzna kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid (angl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*), PK – prsni koš.

Leto obravnave	2004 (prvi obisk)	2007 (prva epizoda poslabšanja)	2012 (pnevmotoraks)	2013 (pnevmotoraks)
Simptomi in klinični znaki	<ul style="list-style-type: none"> • dispneja ob naporu 	<ul style="list-style-type: none"> • hitra zadihanost • utrujenost preko celega dne 	<ul style="list-style-type: none"> • bolečina na levi strani PK 	<ul style="list-style-type: none"> • oslabelost • bolečina na levi strani PK • padec nasičenosti hemoglobina
Testi pljučne funkcije	<ul style="list-style-type: none"> • FVC 100 % • FEV₁ 94 % • Tiff 68 • DL_{CO} 37 % 	<ul style="list-style-type: none"> • ni podatka 	<ul style="list-style-type: none"> • FVC 130 % • FEV₁ 96 % • Tiff 62 	<ul style="list-style-type: none"> • ni podatka
Zdravljenje	<ul style="list-style-type: none"> • glukokortikoidi 	<ul style="list-style-type: none"> • sildenafil • podporno zdravljenje desnostranskega srčnega popuščanja 	<ul style="list-style-type: none"> • kemična plevrodeza • trajno zdravljenje s kisikom na domu 	<ul style="list-style-type: none"> • kirurška plevrodeza

so bile vidne spremembe v pljučnem parenhimu, najverjetneje v sklopu emfizema, limfangiomatoze in PHLC pa se ni dalo zanesljivo izključiti (slika 2). Bolnica je bila za potrditev napotena na odprto pljučno biopsijo. V vzorcu pljuč, odvzetem s tehniko VATS (angl. *video assisted thoroscopic surgery*), so bile vidne nenavadne intersticijske spremembe v pljučnem parenhimu z nenavadno histološko sliko, ki so bile po obliki in sestavi najbolj značilne za PHLC. Dodatno opravljeni serološki testi za sistemske bolezni veziva so bili negativni, prav tako serološke preiskave za potrditev farmarskih pljuč, specifični imunoglobulini (Ig) G in IgE za glive, izključena je bila tudi okužba z glivami. Skladno z delovno diagnozo je bilo uvedeno zdravljenje z GK.

Šele ko je bila s kirurško resekcijo histološko potrjena PHLC pri nekadilki, je bila bolnica podrobno povprašana o pasivnem kajenju. Potrdila je, da so bili njeni starši, kasneje sodelavci v pisarni ter mož strastni kadilci in je bila tako večino svojega življenja izpostavljena intenzivnemu pasivnemu kajenju.

Po postavitvi diagnoze in uvedbi zdravljenja je bila do leta 2007 bolnica stabilna, nato pa so se pričeli pojavljati napadi dispneje in omotice, čeprav s preiskavami objektivnega poslabšanja ni bilo moč potrditi. Predstavljena je bila možnost presaditve pljuč. Kirurgi so menili, da je zaradi prekomerne telesne mase in tveganja za pooperativne zaplete poseg preveč tvegan, in so bolnico zavrnili. Svetovano ji je bilo, da se



Slika 1. RTG prsnega koša leta 2004. Vidno je povečano srce in blage razpršene nespetsificne intersticijske spremembe.

nikoli več ne zadržuje v prostorih kot pasivna kadiilka ter zmanjša telesno maso za boljši potek bolezni in pripravo na morebitno presaditev pljuč. Zaradi pojava pljučne arterijske hipertenzije in desnostranskega srčnega popuščanja je bil poleg podpornega zdravljenja uveden sildenafil. V enem letu je uspela izgubiti 15 kg telesne mase, stiku s cigaretним dimom se je popolnoma izogibala, preselila se je v čistejšo okolje, na podeželje in jemala vsa predpisana zdravila. Subjektivno se ji je klinično stanje izrazilo izboljšalo, popravil se je tudi šestminutni test hoje. Slikovne preiskave so potrdile stagnacijo bolezni. Ob vseh teh izboljšanjih je bila presaditev pljuč časovno odložena, kasneje pa se bolnica zanjo ob možnih tveganjih za zaplete in možnosti, da se bolezen v pljučih po presaditvi ponovi, ni več odločila.

Bolnica je bila brez dodatnega zdravljenja stabilna naslednjih pet let do leta 2012, ko je ob nenadni bolečini v prsih doživela spontani pnevmotoraks. Ob tem je prišlo do dihalnega popuščanja, ki pa se je popolnoma popravil po plevrodezi s talkom. Leto

pozneje se je pnevmotoraks ponovil na isti strani, tokrat je bil popolni. Zdravljen je bil s kirurško plevrodezo, po posegu pa si bolnica ni več popolnoma opomogla. Dispneja je bila prisotna že v mirovanju, ob manjših fizičnih naporih je nasičenost kisika v periferni krvi padla pod 75 %, doma je potrebovala dodatek kisika v vdihanem zraku (slika 3). Kljub še vedno relativno dobri kakovosti življenja se je njeno klinično stanje postopno slabšalo vse do leta 2016, ko je bila sprejeta na oddelek za intenzivno nego, kjer je tudi umrla. Bolnica je umrla v starosti 67 let zaradi poslabšanja kronične dihalne odpovedi ob akutni ledvični odpovedi, 13 let po postavitvi diagnoze.

Histološki izvid

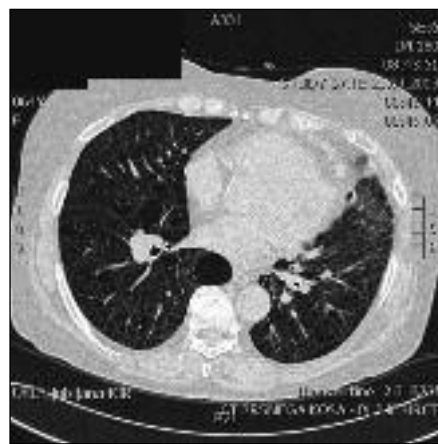
Histološki izvid je prepis izvida, ki ga je napisal prof. dr. Tomaž Rott, dr. med. (št. vzorca: PB-00133/04, 20. 2. 2004).

Mikroskopski opis

Preustrojeno pljučno tkivo s pretežno intersticijsko lokaliziranimi spremembami. V intersticiju so neredno razsejani mešano-



Slika 2. CT prsnega koša leta 2004. Prepričljivih embolov v pljučnih arterijah ni videti. V pljučih so številne razpršene svetline, zlasti v zgornjih režnjih. Po videzu najverjetneje emfizem, limfangiomatoze in pljučne histiocitose Langerhansovih celic pa se ne da zanesljivo izključiti.



Slika 3. CT prsnih organov visoke resolucije leta 2015. Razvita slika pljučne histiocitose Langerhansovih celic: izrazita destrukcija pljuč, obsežne cistične svetline in emfizemske bule po celotnem parenhimu, največ v zgornjih režnjih. Vidni specifični radiološki znaki pljučne hipertenzije.

celični vnetni infiltrati, ki jih v različnih razmerjih sestavljajo limfociti, plazmatke, eozinofilni granulociti, makrofagi in vezivne celice. Slednje ponekod prevladujejo, tu je tudi več veziva, ki ponekod tvorijo nakazane zvezdaste strukture. Okrog teh je videti razširjene dihalne prostore v smislu pericikatricielnega emfizema. Poleg omenjenega vnetja so v intersticiju tudi posamični granulomi ali granulomi v manjših skupkih, ki so nekazeozni. Ponekod kažejo špranjaste vretenaste optično prazne prostore, žariščno tudi s kristaliničnimi strukturami ali celo kalcifikacijami. Znotrajpljučno najdemo tudi redke žariščne osifikacije. CD1a-pozitivne celice so posamične ali v manjših skupkih pretežno (peri)bronhialno in deloma tudi v intersticiju, ponekod izrazito ob že omenjenih granulomih. S-100-pozitivne celice se nahajajo približno na istih področjih. Barvanje po Ziehl-Neelsnu in Grocottu ne prikaže mikroorganizmov. Za limfangioleiomatozo značilna pozitivna reakcija HMB (angl. *human melanoma black*) 45 je negativna.

Mnenje

Nenavadna histološka slika, kjer vsekakor lahko izključimo limfangioleiomatozo. Nedvomno gre za neredne intersticijske spremembe, ki tako po obliki kot sestavi najbolj spominjajo na PHLC. Morda je CD1a- in S-100-pozitivnih celic nekoliko premalo za dokončno diagnozo, čeprav se zdi ta še najbolj verjetna. Poleg tega pa so nenavadni granulomi tujkovega tipa, ki jih običajno pri PHLC ne opisujejo. Verjetneje je, da gre glede na anamnestične podatke še dodatno za drugo bolezen, lahko tudi za granulomski ekstrinzični alergični bronhioalveolitis. Od granulomatoz so manj verjetne sarkoidoza ali celo sindrom Churg-Strauss, še posebej, zaradi odsotnosti klinične eozinofilije.

RAZPRAVA

V članku predstavljamo bolnico s PHLC. Znano je, da je PHLC običajno bolezen ka-

dilcev (4, 5). Poleg tega da je to relativno redka bolezen, je bila pri naši bolnici postavitev diagnoze še težja, saj je bila nekadilka (1). V začetnem obdobju bolezni je imela nespecifične radiološke spremembe za PHLC. Te so ob nespecifični klinični sliki in raznolikih testih pljučne funkcije ključne za postavitev diagnoze (10). Do postavitve pravilne diagnoze je pri bolnici preteklo nekaj let. Po postavitvi diagnoze smo ob natančnejši anamnezi ugotovili, da je bila kajenju stalno izpostavljena doma (starši in kasneje partner) in na delovnem mestu. Kljub temu da je bila bolnica nekadilka, je kot pasivna kadilka razvila bolezen, značilno za kadilce. Iz našega primera bolezni bolnice s PHLC je razvidno, da je lahko že dolgoletno intenzivno pasivno kajenje zadosten dejavnik tveganja za razvoj PHLC pri nekadilcu (5).

Isolacija iz kadilskega okolja in izguba telesne mase sta nedvomno pomembno doprinesli k boljšemu poteku bolezni, kar je v literaturi opisano tudi za aktivne kadilce. Pri aktivnih kadilcih so namreč po popolni prekinitvi kajenja in stika s cigaretinim dimom klinični in radiološki kazalci bolezni delno ali celo popolnoma izginili (17, 18). Ob prvem poslabšanju bolezni smo pri bolnici razmišljali tudi o možnosti presaditve pljuč, vendar je bila ta, sprva zaradi ugodnega poteka bolezni in pomembnega tveganja za pooperativne zaplete, vključno s ponovitvijo bolezni v presajenih pljučih, odložena. Iz literature je namreč razvidno, da se PLHC lahko ponovi tudi pri 20,5% bolnikov po presaditvi pljuč (19). Kasneje se bolnica po dolgoletnem stabilnem stanju iz istih razlogov zanjo v skupnem dogovoru s kirurgi ni več odločila.

Razvoj in potek bolezni PHLC še ni dovolj dobro pojasnjen. Znano pa je, da je povezan s cigaretinim dimom in da lahko z izogibanjem cigaretinemu dimu aktivno in pri naši bolnici pasivno dosežemo vidno izboljšanje kliničnega stanja. V opisanem primeru poteka PHLC smo prikazali, da je tudi

konzervativno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih je zaradi drugih dejavnikov tvegana nja presaditev pljuč bolj tvegana, ustrezno, čas preživetja se s tem lahko podaljša. V našem primeru je bolnica dočkala 12 let, kar je več kot povprečno pričakovano preživetje bolnikov s presaditvijo pljuč.

ZAKLJUČEK

Naš namen je bil prikazati, da PHLC ni samo bolezen aktivnih kadilcev, ampak ima lahko podobno klinično sliko in potek pri pasivnih kadilcih, kot je bil primer naše bolnice. Prav tako se je pri pasivni kadilki s PHLC po prenehanju izpostavljenosti pasivnemu kajenju klinično stanje boleznih popravilo,

kot se običajno lahko popravi pri PHLC kadilcev po prenehanju kajenja. Rezultati naše raziskave naj torej še dodatno podpirajo družbeno pobudo, ki je pred časom doseгла ukinitvev kajenja v vseh javnih prostorih, in ji pomagajo, da bi se še aktivneje ozaveščalo o pomenu prenehanja aktivnega in pasivnega kajenja v vseh starostnih skupinah prebivalstva.

ZAHVALA

Za pomoč pri nastajanju in oblikovanju članka s pisnim histološkim izvidom biopsije pljuč se najlepše zahvaljujemo prof. dr. Nini Gale, dr. med.

LITERATURA

1. Jaffe R, Weiss LM, Facchetti F. Tumours derived from Langerhans cells. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008. p. 358–60.
2. Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest*. 2003; 124 (4): 1199–205.
3. King ET Jr. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis [internet]. UpToDate; 2017 [citirano 2017 Oct 14]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-langerhans-cell-histiocytosis#H3/>
4. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006; 27 (6): 1272–85.
5. Tadokoro A, Ishii T, Bandoh S, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a non-smoking Japanese woman. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2011; 49 (3): 203–7.
6. Radzikowska E. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *Adv Respir Med*. 2017; 85 (5): 277–89.
7. Laman JD, Leenen PJ, Annelis NE, et al. Langerhans-cell histiocytosis 'insight into DC biology'. *Trends Immunol*. 2003; 24 (4): 190–6.
8. Harari S, Brenot F, Barberis M, et al. Advanced pulmonary histiocytosis X is associated with severe pulmonary hypertension. *Chest*. 1997; 111 (4): 1142–4.
9. Juvet SC, Hwang D, Downey GP. Rare lung diseases III: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can Respir J*. 2010; 17 (3): 55–62.
10. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, et al. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics*. 2004; 24 (3): 821–41.
11. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology*. 1997; 204 (2): 497–502.
12. Hance AJ, Basset F, Saumon G, et al. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1986; 465: 643–56.
13. Wilson AJ, Maddox PH, Jenkins D. CD1a and S100 antigen expression in skin Langerhans cells in patients with breast cancer. *J Pathol*. 1991; 163 (1): 25–30.
14. Basset F, Corrin B, Spencer H, et al. Pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis*. 1978; 118: 811.
15. Vassallo R, Limper AH. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. In: King TE Jr, Schwarz MI, eds. *Interstitial Lung Disease*, 4th ed. Hamilton, Canada: B.C. Decker; 2003. p. 838.
16. Yoshida T, Konno S, Tsujino I, et al. Severe pulmonary hypertension in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: the effect of sildenafil as a bridge to lung transplantation. *Intern Med*. 2014; 53 (17): 1985–90.
17. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest*. 1999; 115 (5): 1452.
18. Von Essen S, West W, Sitorius M, et al. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. *Chest*. 1990; 98 (3): 765–7.
19. Dauriat G, Mal H, Thabut G, et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation*. 2006; 81 (5): 746–50.