



Die pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose

Historisches

Die pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose wurde wahrscheinlich zuerst von Ackerman [1] 1947 beschrieben. In den darauf folgenden Jahren folgen weitere Beschreibungen, aus denen hervorgeht, dass hier hauptsächlich kindliche Fälle mit Multiorganbefall berichtet wurden [2, 3]. Erst später kamen auch Fälle im Erwachsenenalter hinzu [4–7]. Während in den ersten Untersuchungen das Augenmerk auf die Eosinophilen gelegt wurde, sind die eigentlich verursachenden Langerhans-Zellen erst später erkannt worden, was dann zur Namensänderung in Histiozytosis X führte [8–10]. Schließlich wurde, um die Histiozytose X klarer von den anderen histiozytischen Proliferationen zu separieren und die spezifische Zellpopulation in die Diagnose zu implementieren, die Erkrankung in Langerhans-Zell-Histiozytose umbenannt.

Terminologie

Die Langerhans-Zell-Histiozytose (LHCH) ist in der Literatur unter verschiedenen Namen beschrieben worden. Die wahrscheinlich älteste Bezeichnung ist das eosinophile Granulom. Weitere Namen sind die Histiozytose X, die Langerhans-Zell-Granulomatose und schließlich die Langerhans-Zell-Histiozytose [4–6, 8]. Derzeit wird eine systemische Form von der isolierten pulmonalen Form unterschieden. Sie können morphologisch nicht voneinander getrennt werden. Während die pulmonale LHCH als eine reaktive Erkrankung auf Tabakrauchexposition aufzufassen ist (Details s. weiter unten), ist die systemische Form eher den Tumorerkrankungen zuzurechnen. Eine sichere Unterscheidung ist möglich bei einem Befall von

2 oder mehr Organsystemen, dann ist dies der tumorösen Form zuzurechnen. Auch ein Auftreten im Kindesalter ist ein Hinweis auf die tumoröse Form. Möglicherweise sind es bei der tumorösen Form zusätzliche genetische Veränderungen neben der BRAF-Mutation, die in beiden Formen nachzuweisen ist, die eine diagnostische Separierung ermöglichen [11–14].

Klinische Symptome

Die klinischen Symptome sind zumeist uncharakteristisch: Fieber kann vorhanden sein, Erschöpfungszustände und Husten sowie erschwerte Atmung bis hin zu einem akuten Bild einer respiratorischen Insuffizienz. Bei akutem Auftreten berichten Patienten gelegentlich von Ersticken. Dieses Akutbild ist besonders bei jugendlichen exzessiven Rauchern beiderlei Geschlechts zu beobachten.

Radiologie und Makroskopie

Im konventionellen Röntgenbild erkennt man retikuläre Verdichtungen und gele-

gentlich zystische Veränderungen. Aber erst im High-resolution-CT (HRCT, hochauflösende CT) sind die relativ charakteristischen dünnwandigen Zysten und eventuell auch die sternförmigen Narben zu erkennen (Sternhimmelbild, **Abb. 1**). Das Lungengewebe erscheint durch die zystischen Strukturen zerstört. Kleinoduläre Veränderungen und sogenannte Ground-glass-Verdichtungen sind nur in frühen Stadien nachzuweisen [15, 16]. Dieses radiologische Bild ist aber uncharakteristisch und besitzt eine Reihe unterschiedlicher Differenzialdiagnosen. Nur das Narbenstadium mit den zystischen Alveolarstrukturen kann von erfahrenen Lungenradiologen richtig interpretiert werden.

Auch makroskopisch sind es vorwiegend die kleinzystischen Veränderungen und die sternförmigen Narben, die bei fortgeschrittener Erkrankung auffallen, in frühen Stadien zeigt das Lungengewebe kleinherdige noduläre Verdichtungen, die unregelmäßig und bevorzugt in den Oberlappen gefunden werden können. Das Ausbreitungsmuster entlang der



Abb. 1 ◀ Hochauflösendes CT eines Patienten mit Langerhans-Zell-Histiozytose (LHCH); man erkennt die kleinen sternförmigen Narben, um die sich die zystisch veränderten Lungenläppchen (Sekundärläppchen) anordnen

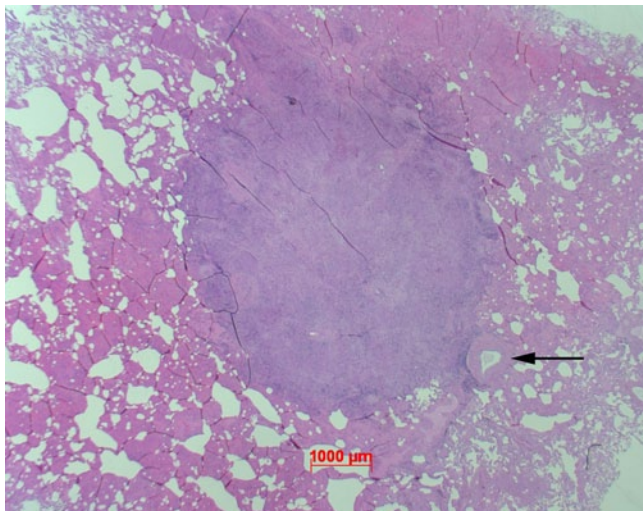


Abb. 2 ▲ Langerhans-Zell-Histiozytose (LHCH) mit einem recht großen knötchenförmigen Infiltrat. Dass hier ein Bronchus durch das Knötchen völlig zerstört wurde, lässt sich an der vorhandenen Pulmonalarterie (Pfeil) nachvollziehen. HE-Färbung, Balken 1000 µm

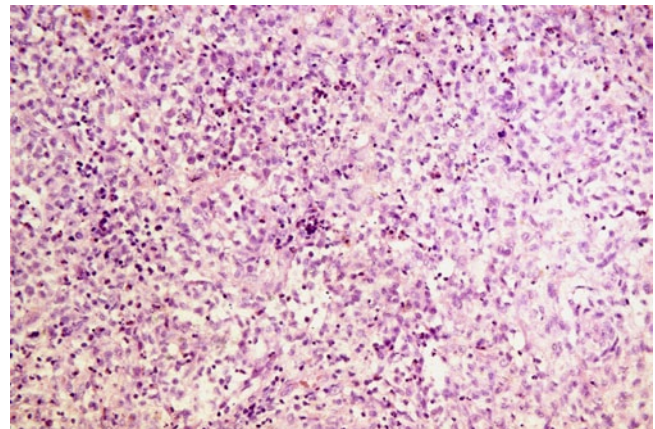


Abb. 3 ▲ Langerhans-Zell-Histiozytose (LHCH) mit proliferierenden Langerhans-Zellen und zahlreichen Eosinophilen. Die variablen Kernformen der Langerhans-Zellen (rundlich-oval, plump länglich) sowie die nicht erkennbaren Zellgrenzen sind ein erster Hinweis, die vielen Eosinophilen sollten dann die Diagnose LHCH an die erste Stelle setzen. HE-Färbung, Vergrößerung 200:1

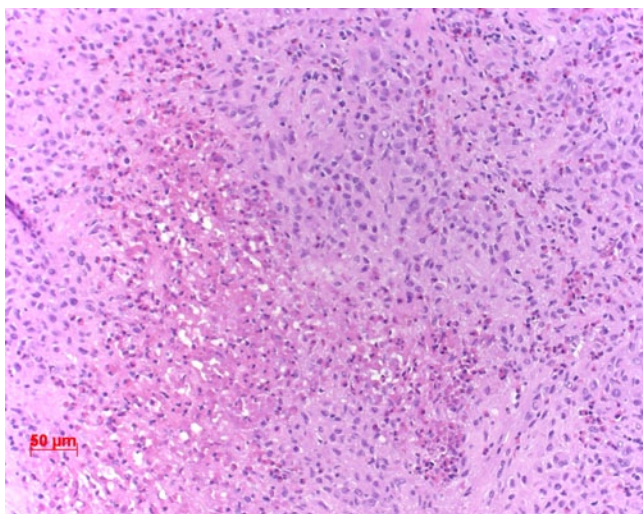


Abb. 4 ▲ Langerhans-Zell-Histiozytose (LHCH) mit zahlreichen Langerhans-Zellen und herdförmiger fibrinoider Nekrose. Man beachte auch die vielen Eosinophilen, besonders im Rand der Nekrose. HE-Färbung, Balken 50 µm

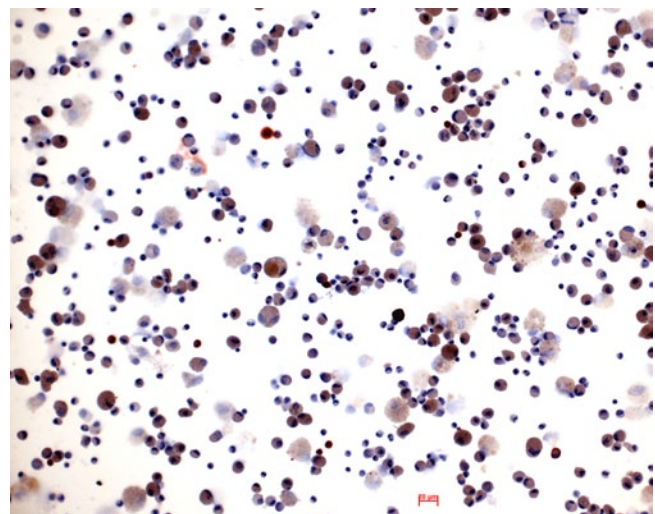


Abb. 5 ▲ Bronchoalveoläre Lavage einer Langerhans-Zell-Histiozytose. Die Langerhans-Zellen wurden immunzytologisch mithilfe von Antikörpern auf CD1a dargestellt. Man erkennt aber unschwer die vielen Makrophagen, Lymphozyten und etwas weniger gut die Eosinophilen. Balken 20 µm

Bronchialstrukturen kann aber helfen, die möglichen Differenzialdiagnosen einzugrenzen.

Histologie

Bereits bei kleiner Vergrößerung fällt ein kleinnoduläres Infiltrationsmuster auf, das vorwiegend um die kleinen Atemwege (kleine Bronchien, große Bronchiolen) angeordnet ist (■ **Abb. 2**). Sehr oft wird man die Bronchien selbst vermissen, da sie durch das zelluläre Infiltrat völlig zerstört sind. Als Orientierung dienen dann

die begleitenden Pulmonalarterien, die durchweg normal erscheinen (■ **Abb. 2**). Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man die Langerhans-Zellen, die sich durch große ovale, manchmal gebogene Zellkerne auszeichnen. Die Nukleolen sind üblicherweise zu erkennen, aber klein. Das Chromatin ist fein verteilt manchmal vesikulär, nur an den Kernmembranen gibt es eine stärkere Färbung. Die Zellen besitzen ein kaum im HE anfärbares Zytoplasma, die Zellgrenzen können nicht erkannt werden (■ **Abb. 3**).

Je nach Aktivität der LHCH finden sich in Begleitung der Langerhans-Zellen eosinophile Granulozyten: in frühen Stadien sehr reichlich, da können sogar die Langerhans-Zellen durch Überlagerung kaum zu erkennen sein, in späten Stadien und insbesondere im Narbenstadium können die Eosinophilen völlig fehlen [17]. Die Langerhans-Zellen sezernieren zytotaktische Faktoren, besonders das Interleukin-4, das die Eosinophileninfiltration auslöst [18]. Sind die Bronchialstrukturen durch das Infiltrat zerstört worden, finden sich hier manchmal klei-

ne fibrinoide Nekrosen (▣ **Abb. 4**). Wahrscheinlich sind es die Eosinophilen, die durch die Freisetzung basischer Proteine diese Nekrosen der Bronchialschleimhaut verursachen. Unter Tabakrauchabstinenz kommt es zur Regression der Granulome und zur Ausbildung der typischen sternförmigen Narben, die mit Bronchiolektasien und Narbenemphysem assoziiert sind.

Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Die aktive LHCH kann in der BAL durchaus diagnostiziert werden. Es findet sich dabei folgendes Bild: In den Ausstrichen (HE und Giemsa) dominieren histiozytäre und makrophagozytäre Zellen sowie eosinophile Granulozyten. Der Anteil der Eosinophilen beträgt dabei zwischen 10 und 25 % der Gesamtzellanzahl (normal < 1 %). Mithilfe der Immunzytologie können die Langerhans-Zellen dargestellt werden (CD1a oder Langerin, ▣ **Abb. 5**). Ihr Anteil in der BAL sollte dabei mindestens 6 % betragen, Anteile von 10–20 % sind beweisend [19, 20].

Immunhistologie

Die Bestätigung der Diagnose LHCH erfolgt durch Immunhistologie: Die Langerhans-Zellen können entweder mit Antikörpern für CD1a oder auch Langerin (CD207) nachgewiesen werden (▣ **Abb. 6**). Die früher gebräuchliche Färbung mit S100-Protein-Antikörpern ist unspezifisch, da damit auch viele Makrophagen und andere histiozytäre Zellen erfasst werden. Diese Immunreaktion sollte daher nicht mehr verwendet werden.

Elektronenmikroskopie

Das charakteristische Element der Langerhans-Zellen in der Elektronenmikroskopie sind die Birbeck-Granula, kleine subzelluläre Elemente, die einen vesikulären Hohlraum aufweisen, der stielartig mit einer pentalaminären Struktur verbunden ist – dieses Körperchen wird gerne mit einem Tennisschläger verglichen (▣ **Abb. 7**; [21]).

Pathologe 2015 · 36:451–457 DOI 10.1007/s00292-015-0052-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

H.H. Popper

Die pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose

Zusammenfassung

Die pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose kann als reaktive Proliferation von Langerhans-Zellen auf chronischen Tabakrauchkonsum gesehen werden, kann aber auch besonders im Kindesalter als eine tumorartige systemische Erkrankung auftreten. Morphologisch können diese beiden Formen derzeit nicht unterschieden werden. In den Lungen kommt es zu einer nodulären Proliferation von Langerhans-Zellen in der Bronchialmukosa, aber auch peripher in den Alveolarsepten mit einer begleitenden Infiltration durch eosinophile Granulozyten und Zerstörung der Bronchialwand. Die Langerhans-Zel-

len lassen sich selektiv mithilfe von Antikörpern auf CD1a und Langerin nachweisen. In der reaktiven isoliert pulmonalen Form führt die Abstinenz von Tabakrauch bei den meisten Patienten zu einer Regression der Symptome. Radiologisch sind auch nach völliger Tabakrauchabstinenz die kleinen sternförmigen Narben zu erkennen.

Schlüsselwörter

Langerhans-Zellen · Noduläre Proliferation · Tabakrauchkonsum · CD1a · Langerin

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis

Abstract

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis is regarded as a reactive proliferation of the dendritic Langerhans cell population stimulated by chronic tobacco-derived plant proteins due to incomplete combustion but can also occur in childhood as a tumor-like systemic disease. Currently, both these forms cannot be morphologically distinguished. In the lungs a nodular proliferation of Langerhans cells occurs in the bronchial mucosa and also peripherally in the alveolar septa with an accompanying infiltration by eosinophilic granulocytes and destruction of the bron-

chial wall. Langerhans cells can be selectively detected with antibodies against CD1a and langerin. In the reactive isolated pulmonary form, abstinence from tobacco smoking in most patients leads to regression of infiltration and improvement of symptoms. In high-resolution computed tomography (HRCT) the small star-like scars can still be detected even after complete cessation of tobacco smoking.

Keywords

Langerhans cells · Nodular proliferation · Tobacco smoking · CD1a · Langerin

Molekulare Fakten

BRAF-Mutationen

Bei LHCH wurden kürzlich Mutationen des BRAF-Gens beschrieben [12, 22, 23]. Dies hat die Diskussion über die Interpretation der LHCH als eine Tumorentität erneut aufgeworfen. Diese Frage kann aber derzeit nicht mit Sicherheit beantwortet werden: LHCH in der Lungen von Erwachsenen ist zum überwiegenden Teil durch Zigarettenrauchen verursacht, und bei vielen Patienten kommt es zur Regression der Läsionen, wenn eine strikte Raucherkarrenz eingehalten wird ([6, 24] und eigene Beobachtungen an mehreren Patienten über 15 Jahre). Das wäre bei einem Tumor ungewöhnlich. BRAF-Mutationen sind auch bei diesen isoliert pulmonalen Formen der LHCH nur in

einem kleineren Teil nachzuweisen [25, 26]. Dies wirft natürlich die Frage auf, ob hier andere molekulare Veränderungen aktiv sind.

Es gibt eine weitere Form der LHCH mit Multiorganbefall, zumeist bei Kindern oder Jugendlichen anzutreffen und nicht im Zusammenhang mit Zigarettenrauchen stehend. Dies würde besser zu einer tumorösen Erkrankung passen, allerdings zeigen auch diese Fälle keine durchgehende BRAF-Mutation. Haben wir es also mit 2 unterschiedlichen Erkrankungen zu tun, einer reaktiven und einer tumorösen? Morphologisch können beide Varianten der LHCH nicht unterschieden werden, außer durch den Befall zumindest zweier Organsysteme; dies würde für die tumoröse Form sprechen [10, 27].

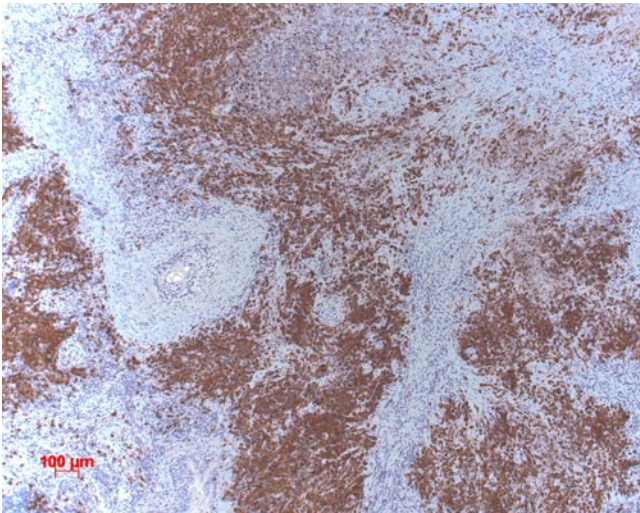


Abb. 6 ▲ Immunhistologie einer Langerhans-Zell-Histiozytose mit Langerin-Antikörpern. Dies ist die derzeit beste Methode zum Nachweis der Langerhans-Zellen. Balken 100 µm



Abb. 7 ▲ Elektronenmikroskopie einer Langerhans-Zelle mit den charakteristischen Birbeck-Granula: der „Tennisschlägergriff“ mit pentalaminärer Struktur, der „Schläger“ mit einfacher Membran. Vergrößerung 1:11.000

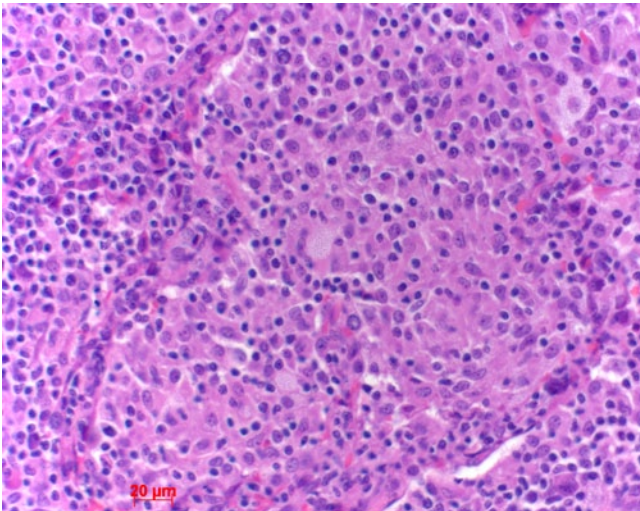


Abb. 8 ▲ Histiozyten bei Erdheim-Chester-Erkrankung; wiederum ist die feinschaumig vakuoläre Struktur des Zytoplasmas ein Hinweis auf eine mögliche Genese aus histiozytären Zellen; erst mithilfe immunhistologischer Marker können die verschiedenen Histiozytosen ausgeschlossen und die Diagnose verifiziert werden. HE-Färbung, Balken 20 µm

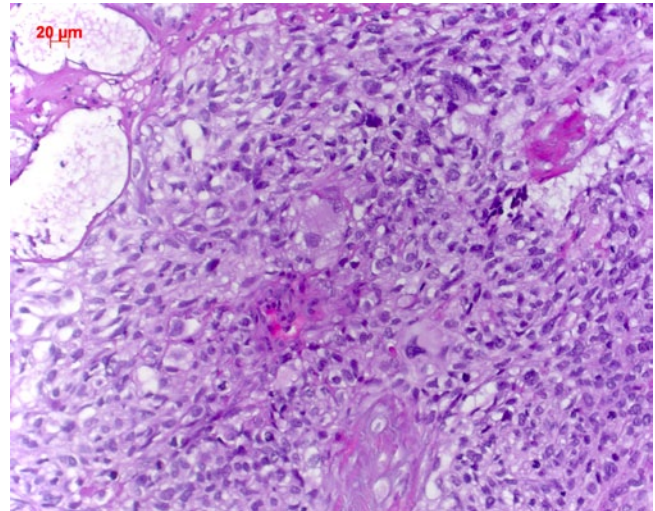


Abb. 9 ▲ Histioytisches Sarkom, in der Lunge entstanden; in diesem Fall waren herdförmig auch schaumig umgewandelte histiozytäre Riesenzellen zu erkennen. HE-Färbung, Balken 20 µm

In früheren Arbeiten wurde immer eine BRAF-V600E-Mutation beschrieben, in einer kleinen Subpopulation von < 2 % auch Mutationen im TP53- und RAS-Gen. In den Fällen ohne BRAF-Mutation konnte eine Aktivierung des RAS-RAF-MEK-Signalwegs nachgewiesen werden [28].

Schwierig wird die Interpretation der publizierten Daten durch ungenaue Angaben zu den Patienten: Bei einer chinesischen Studie wurden die Patienten nur nach Einfach- oder Mehrfachorganbefall stratifiziert, was eine Zuordnung zu reaktiven pulmonalen Form (Zigarettenrauch) oder zur systemischen Form erschwert [29]. Ein ähnliches Beispiel ist auch die Studie von Chilosi et al. [14]. Hier wurden Lungen- und nicht-Lungenfälle von LHCH untersucht, und diese Fälle in aggressiv und nichtaggressiv separiert. Während BRAF-V600E-Mutationen in beiden Gruppen in einem Teil der Fälle nachzuweisen waren (pulmonal/nicht-pulmonal), fand sich ein Verlust der Proteinexpression für p16INK4a (Apoptose, Seneszenz) nur in den aggressiven Varianten. Es muss aber angemerkt werden, dass eine

systemische LCHC auch mit pulmonalem Befall beginnen kann. Mögliche zusätzliche genetische Veränderungen könnten es erlauben, systemische von reaktiver pulmonaler Form zu trennen: Der NOTCH-JAG-Signalweg könnte ebenso eine Rolle spielen [30] wie Genverluste auf dem Chromosomenarm 5q23, der mit systemischem Befall assoziiert war [11]. Inwieweit auch Veränderungen der Expression inflammatorischer Zytokine, insbesondere der IL-17/IL17-Rezeptorproteine für eine Differenzialdiagnose herangezogen

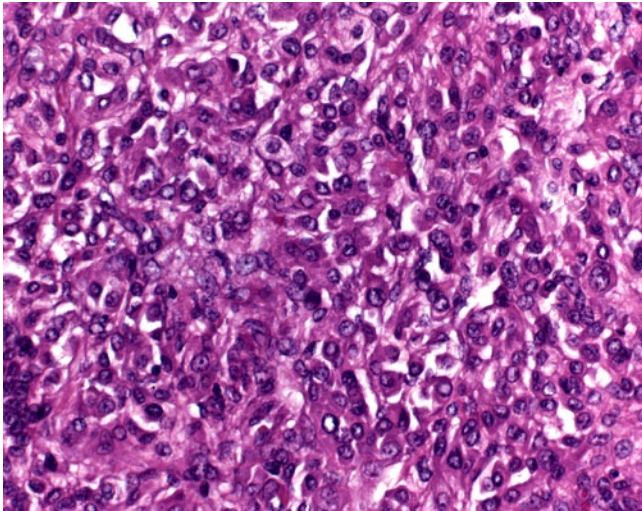


Abb. 10 ▲ Interdigitäres Retikulumzellsarkom, primär in der Lunge entstanden; auch diese Zellen weisen durch das feinvakuoläre Zytoplasma auf ihren histiozytären Ursprung hin. Die Diagnose ist aber nur durch eine große Zahl immunhistologischer Marker zu verifizieren. HE-Färbung, Vergrößerung 400:1

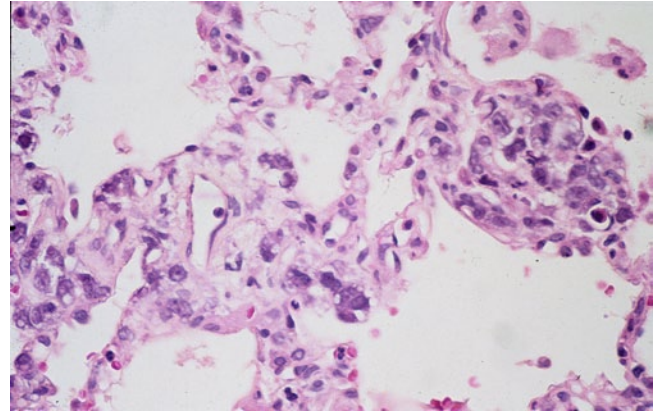


Abb. 11 ▲ Infiltration der Lungen durch einen hochmalignen histiozytären Tumor bei einem 2 Jahre alten Mädchen. Aufgrund der Immunotypisierung als maligne Histiocytose Abt-Letterer-Siwe klassifiziert. Auf die histiozytäre Abstammung ist lediglich die feinvakuoläre Struktur des Zytoplasmas ein Hinweis. HE-Färbung, Vergrößerung 400:1

werden können, werden weitere Untersuchungen zeigen [31, 32].

Kürzlich wurde in 20 Fällen einer LHCH mit Wildtyp-BRAF in 3 Fällen eine Mutation des MAPKINase (MAP2K1, MEK1) gefunden. Eine In-vitro-Therapie mit Trametinib (MEK-Inhibitor) zeigte keine Wirkung [33].

Funktion der Langerhans-Zellen

Langerhans-Zellen sind Teil des Antigen-präsentierenden Zellsystems und daher in die spezifische Immunreaktion der Lunge eingebunden. Inhalierbare Antigene werden über die Bronchialschleimhaut aufgenommen und werden aufgrund einer spezifischen Signalkette (TOLL-Rezeptoren, TLR) von den Langerhans-Zellen aufgenommen und prozessiert. Hier spielt auch Langerin als ein Molekül mit einer C-Typ-Lektin-Domain eine Rolle im Bindungsverhalten für die Aufnahme kohlenwasserstoffbeschichteter pathogener Keime [34, 35]. Die LHZ können sowohl mit Zellen des innatens Immunsystems wie Makrophagen und Granulozyten als auch mit dem spezifischen Immunsystem der Lunge interagieren. Die Schaltung wird über Moleküle wie die TLRs und Heatshock-Proteine reguliert [36, 37]. Allerdings ist mit der Entdeckung innatens lymphoider Zellen und einer Reihe verschieden funktionierender regulatorischer Lymphozyten das Verständnis über die Regulation

von Immunantworten sehr viel komplexer geworden (aus Platzgründen kann darauf nicht weiter eingegangen werden, bzw. ist auf eine Reihe hervorragender Reviews zu verweisen, einen Auszug dazu in den Referenzen [38–44]).

Ätiologie und Pathogenese

Die pulmonale LHCH wird bei über 95 % der Patienten durch exzessives Tabakrauchen ausgelöst. Dementsprechend ist die pulmonale LHCH auch überwiegend bei jüngeren Patienten anzutreffen. Es gibt Hinweise, dass pflanzliche Proteine aus der Tabakpflanze beim Rauchen unvollständig verbrannt werden und somit mit dem Tabakrauch inhaliert werden. Dies scheint für die Akkumulation und Prolifera-

tion der LHZ verantwortlich zu sein [6, 45, 46]. Es scheint so zu sein, dass die Proliferation der LHZ als Reaktion auf den kontinuierlichen Einstrom zu prozessierender pflanzlicher Antigene zu verstehen ist. Es muss aber zusätzlich ein endogener Faktor existieren, der im Sinne einer Empfänglichkeit auf diese Signale wirkt. In welchem Zusammenhang diese Antigene, die Wirkung des angeborenen Immunsystems und die BRAF-Mutation stehen, könnte Gegenstand eines neuen Forschungsansatzes sein.

Welche Faktoren bei der systemischen tumorartigen LHCH wirken, ist nicht Gegenstand dieser Arbeit und wird in einem getrennten Artikel dargestellt werden.

Hier steht eine Anzeige.



Differenzialdiagnose

Folgende Differenzialdiagnosen zur LHCH sind zu berücksichtigen:

- andere Histiozytosen (Erdheim-Chester-Erkrankung),
- histiozytäre Granulomatosen,
- histiozytäre Tumoren und
- epitheloidzellige Granulomatosen.

Aus radiologischer Sicht kommen Lymphangioliomyomatose und Emphysem hinzu, die ein ähnliches Bild mit herdförmigen Zysten zeigen können.

Wenngleich manche Radiologen meinen, dass sie LHCH definitiv mit dem HRCT diagnostizieren können [16], zeigt meine persönliche Erfahrung und auch die von Kollegen, dass die Diagnose in etwa 50 % der Fälle falsch ist. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die sternförmigen Narben nicht vorhanden sind und hauptsächlich frühe noduläre Infiltrate vorherrschen. Derartige Infiltrate sind radiologisch den Myoblastenproliferaten bei der Lymphangioliomyomatose ähnlich. Wenngleich deutlich seltener, wird gelegentlich auch ein Emphysem fehlinterpretiert. Dies v. a. dann, wenn es mit zigarettenrauchassoziierten Veränderungen wie respiratorische Bronchiolitis oder raucherassoziierte Fibrose vergesellschaftet vorkommt. Histologisch machen diese Differenzierungen natürlich keine Probleme.

Granulome und ECH

Die histiozytären und epitheloidzelligen Granulome sind morphologisch erstens durch den positiven Erregernachweis leicht von der LHCH abzugrenzen, und weiter sind diese Granulomatosen negativ für Langerin oder CD1a [47]. Die Abgrenzung von der Erdheim-Chester-Histiozytose (ECH) erfolgt wiederum durch die Immunhistologie für CD1a und Langerin, bei der diese Histiozytose negativ ist [21, 48, 49]. Aber auch morphologisch sind die Histiozyten des ECH deutlich verschieden von den Langerhans-Zellen: Die Histiozyten des ECH sehen eher wie Makrophagen aus und können gelegentlich auch eine Schaumzellumwandlung zeigen (■ Abb. 8). Molekulare Untersuchungen bei ECH haben gezeigt, dass

auch bei dieser Erkrankung Mutationen des BRAF vorkommen und auch hier die Signalachse RAS-RAF-MEK-ERK angeschaltet ist [50, 51]. Daneben fanden sich aber auch Mutationen der PI3K-CA, NRAS, und KRAS. Wieweit dies auch diagnostisch herangezogen werden kann, werden weitere Untersuchungen zeigen.

Histiozytäre Tumoren

Bei den histiozytären Tumoren wird die Abgrenzung gelegentlich schwierig. Wie bereits oben diskutiert, kann die LHCH multifokal in mehreren Organen auftreten, und ist dann als systemische Tumorerkrankung zu werten. In einer Arbeit wurde berichtet, dass das JL1-Epitop des CD43 sich nur auf unreifen Langerhans-Zellen nachweisen lässt, und die Autoren diskutieren, ob sich diese Immunreaktion möglicherweise zur Differenzierung neoplastischer von reaktiven LHCH einsetzen ließe [52]. Es sind aber bislang keine Untersuchungen dazu veröffentlicht worden. Im Gegensatz zu der LHCH lassen sich die histiozytären Sarkome leichter abgrenzen: Diese zeigen ein infiltratives Wachstum, weisen eine erhöhte Zahl an Mitosen auf, ein irreguläres Chromatinmuster in den Kernen (■ Abb. 9, 10). Sie können aber auch Langerin und CD1a exprimieren (Langerhans-Zell-Sarkom). Eine besondere Form kommt als diffuser Typ mit Multiorganbefall im Kindesalter vor und wurde als maligne Histiozytose oder auch Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung beschrieben (■ Abb. 11). Diese Form kann ebenfalls CD1a und Langerin exprimieren.

Therapeutische Aspekte

Bei der pulmonalen Form ist eine strikte Nikotinkarenz die beste Therapie. Unter Karenz kommt es zu einer Rückbildung der akuten und subakuten Veränderungen. Langfristig können sich sogar Narben teilweise rückbilden oder verkleinern (Beobachtungen von persönlich betreuten Patienten und [24]). Eine Therapie mit BRAF-Inhibitoren ist bei der pulmonalen Form nicht sinnvoll, da diese molekulare Veränderung nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten vorkommt und außerdem an der Ursache der pulmonalen

LHCH nichts ändert. Bei der systemischen Form ist eine Tyrosinkinasehemmertherapie in den BRAF-positiven Fällen sinnvoll – darauf wird aber in einem gesonderten Artikel in diesem Heft eingegangen.

Fazit für die Praxis

- Zu unterscheiden ist bei der LHCH eine systemische von der isolierten pulmonalen Form.
- Tabakrauchexposition ist ursächlich für die pulmonale LHCH.
- Die systemische Form ist eher den Tumorerkrankungen zuzurechnen.
- Ein Befall von 2 oder mehr Organsystemen ebenso ein Auftreten im Kindesalter sprechen für die tumoröse Form.
- Möglicherweise ermöglichen neben der BRAF-Mutation, die in beiden Formen nachzuweisen ist, zusätzliche genetische Veränderungen bei der tumorösen Form eine diagnostische Separierung.
- Die Bestätigung der Diagnose LHCH erfolgt durch Immunhistologie.
- Die Abstinenz von Tabakrauch führt bei den meisten Patienten bei der reaktiv isoliert pulmonalen Form zu einer Regression der Infiltrate und einer Besserung der Symptome.
- Bei der pulmonalen Form ist eine Therapie mit BRAF-Inhibitoren nicht sinnvoll.
- Bei der systemischen Form ist eine Tyrosinkinasehemmertherapie bei den BRAF-positiven Fällen sinnvoll.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. H.H. Popper
Forschungseinheit Molekulare Lungen- & Pleurapathologie, Institut für Pathologie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 25, 8036 Graz
helmut.popper@medunigraz.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H.H. Popper gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Ackerman AJ (1947) Eosinophilic granuloma of bones associated with involvement of the lungs and diaphragm. *Am J Roentgenol Radium Ther* 58(6):733–740
- Parkinson T (1949) Eosinophilic xanthomatous granuloma with honeycomb lungs. *Br Med J* 1(4614):1029
- Dickson DD (1948) Eosinophilic granuloma of bone with diffuse pulmonary involvement. *Calif Med* 69(1):51–53
- Nadeau PJ, Ellis FH Jr, Harrison EG Jr, Fontana RS (1960) Primary pulmonary histiocytosis X. *Dis Chest* 37:325–339
- Weiss W, Johnston DG (1957) Pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Tuberc* 75(2):319–325
- Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J (1981) Eosinophilic granuloma of lung. Clinical aspects of primary histiocytosis in the adult. *Medicine (Baltimore)* 60(6):385–396
- Knudson RJ, Badger TL, Gaensler EA (1966) Eosinophilic granuloma of the lung. *Med Thorac* 23(4):248–262
- Lichtenstein L (1964) Histiocytosis X (Eosinophilic Granuloma of Bone, Letterer-Siwe Disease, and Schueller-Christian Disease). Further observations of pathological and clinical importance. *J Bone Joint Surg Am* 46:76–90
- Cline MJ (1994) Histiocytes and histiocytosis. *Blood* 84(9):2840–2853
- Nezelof C, Basset F (1998) Langerhans cell histiocytosis research. Past, present, and future. *Hematol Oncol Clin North Am* 12(2):385–406
- Chikwava KR, Hunt JL, Mantha GS, Murphy JE, Jaffe R (2007) Analysis of loss of heterozygosity in single-system and multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Pediatr Dev Pathol* 10(1):18–24
- Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA et al (2010) Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 116(11):1919–1923
- van Nieuwenhuijze AE, Coghill E, Gray D et al (2014) Transgenic expression of GM-CSF in T cells causes disseminated histiocytosis. *Am J Pathol* 184(1):184–199
- Chilosi M, Facchetti F, Calio A et al (2014) Oncogene-induced senescence distinguishes indolent from aggressive forms of pulmonary and non-pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Leuk Lymphoma* 55(11):2620–2626
- Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC (2003) Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 123(5):1673–1683
- Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH et al (2008) Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics* 28(5):1383–1396 (discussion 96–98)
- Popper HH (2000) Bronchiolitis, an update. *Virchows Arch* 437(5):471–481
- Egeler RM, Favara BE, van Meurs M, Laman JD, Claassen E (1999) Differential In situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis: abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment. *Blood* 94(12):4195–4201
- Uebelhoer M, Bewig B, Sternberg K et al (1995) Alveolar macrophages from bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary histiocytosis X: determination of phenotypic and functional changes. *Lung* 173(3):187–195
- Costabel U, Guzman J, Bonella F, Oshimo S (2007) Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 28(5):514–524
- Dziegpiel P, Dolinska-Krajewska B, Dumanska M et al (2007) Coexpression of CD1a, langerin and Birbeck's granules in Langerhans cell histiocytoses (LCH) in children: ultrastructural and immunocytochemical studies. *Folia Histochem Cytobiol* 45(1):21–25
- Wilejto M, Ablu O (2012) Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. *Curr Opin Rheumatol* 24(1):90–96
- Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ (2012) Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 156(2):163–172
- Routy B, Hoang J, Gruber J (2015) Pulmonary langerhans cell histiocytosis with lytic bone involvement in an adult smoker: regression following smoking cessation. *Case Rep Hematol* 2015:201536
- Yousem SA, Dacic S, Nikiforov YE, Nikiforova M (2013) Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: profiling of multifocal tumors using next-generation sequencing identifies concordant occurrence of BRAF V600E mutations. *Chest* 143(6):1679–1984
- Roden AC, Hu X, Kip S et al (2014) BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol* 38(4):548–551
- Shahla A, Parvaneh V, Hossein HD (2004) Langerhans cells histiocytosis in one family. *Pediatr Hematol Oncol* 21(4):313–320
- Arceci RJ (2014) Biological and therapeutic implications of the BRAF pathway in histiocytic disorders. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e441–e445
- Wei R, Wang Z, Li X, Shu Y, Fu B (2013) Frequent mutation has no effect on tumor invasiveness in patients with Langerhans cell histiocytosis. *BioMed Rep* 1(3):365–368
- Hutter C, Kauer M, Simonitsch-Klupp I et al (2012) Notch is active in Langerhans cell histiocytosis and confers pathognomonic features on dendritic cells. *Blood* 120(26):5199–5208
- Murakami I, Morimoto A, Oka T et al (2013) IL-17A receptor expression differs between subclasses of Langerhans cell histiocytosis, which might settle the IL-17A controversy. *Virchows Arch* 462(2):219–228
- Coury F, Annels N, Rivollier A et al (2008) Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion. *Nat Med* 14(1):81–87
- Nelson DS, van Halteren A, Quispel WT et al (2015) MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Genes Chromosomes Cancer* 54(6):361–368
- Kawauchi Y, Kuroda Y, Kojima N (2012) Preferences for uptake of carbohydrate-coated liposomes by C-type lectin receptors as antigen-uptake receptors. *Glycoconj J* 29(7):481–490
- Chabrol E, Nurisso A, Daina A et al (2012) Glycosaminoglycans are interactants of Langerin: comparison with gp120 highlights an unexpected calcium-independent binding mode. *PLoS One* 7(11):e50722
- Salazar F, Ghaemmaghami AM (2013) Allergen recognition by innate immune cells: critical role of dendritic and epithelial cells. *Front Immunol* 4:356
- Lambrecht BN, Hammad H (2014) Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 134(3):499–507
- Santiago-Schwarz F (1999) Positive and negative regulation of the myeloid dendritic cell lineage. *J Leukoc Biol* 66(2):209–216
- Bartlett JA, Fischer AJ, McCray PB Jr (2008) Innate immune functions of the airway epithelium. *Contrib Microbiol* 15:147–163
- Karo JM, Sun JC (2015) Novel molecular mechanism for generating NK-cell fitness and memory. *Eur J Immunol* 45(7):1906–1915
- Satpathy AT, Chang HY (2015) Long noncoding RNA in hematopoiesis and immunity. *Immunity* 42(5):792–804
- Haniffa M, Bigley V, Collin M (2015) Human mononuclear phagocyte system reunited. *Semin Cell Dev Biol* 41:59–69
- Fischer A (2015) Recent advances in understanding the pathophysiology of primary T cell immunodeficiencies. *Trends Mol Med* 21(7):408–416
- Egeler RM, van Halteren AG, Hogendoorn PC, Laman JD, Leenen PJ (2010) Langerhans cell histiocytosis: fascinating dynamics of the dendritic cell-macrophage lineage. *Immunol Rev* 234(1):213–232
- Koethe SM, Kuhnmuellen JR, Becker CG (2000) Neutrophil priming by cigarette smoke condensate and a tobacco anti-idiotypic antibody. *Am J Pathol* 157(5):1735–1743
- Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z, Chang CJ, Rosenstreich DL (1995) Decreased tobacco-glycoprotein-induced lymphocyte proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Respir Crit Care Med* 151(1):145–150
- Popper HH (1999) Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16(1):32–46
- Fisher GM, Iqbal S, Knight SC (1999) Gene expression during differentiation of human dendritic cells from cord blood cd34 stem cells. *Cytokine* 11(2):111–117
- Popper HH (2013) Interstitial lung diseases-can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 462(1):1–26
- Hyman DM, Diamond EL, Vibat CR et al (2015) Prospective blinded study of BRAFV600E mutation detection in cell-free DNA of patients with systemic histiocytic disorders. *Cancer Discov* 5(1):64–71
- Emile JF, Diamond EL, Helias-Rodzewicz Z et al (2014) Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim-Chester disease. *Blood* 124(19):3016–3019
- Park HJ, Jeon YK, Lee AH et al (2012) Use of the J1 epitope, which encompasses the nonglycosylation site of CD43, as a marker of immature/neoplastic Langerhans cells. *Am J Surg Pathol* 36(8):1150–1117