

Sovrapposizione della bronchiolite respiratoria e della polmonite desquamativa interstiziale nella istiocitosi polmonare a cellule di Langherans*

Correlazioni quadri TC ad alta risoluzione, istologiche e funzionali

Robert Vassallo, MD; Eric A. Jensen, MD; Thomas V. Colby, MD, FCCP;
Jay H. Ryu, MD, FCCP; William W. Douglas, MD; Thomas E. Hartman, MD;
Andrew H. Limper, MD, FCCP

Obiettivi: Definire le caratteristiche funzionali, istologiche e HRTC della bronchiolite respiratoria (RB)/polmonite interstiziale desquamativa (DIP) nelle biopsie di adulti affetti da istiocitosi polmonare a cellule di Langherans (PLCH).

Metodi: Abbiamo studiato retrospettivamente 14 pazienti (tutti fumatori adulti) affetti da PLCH confermata con biopsia polmonare di cui erano disponibili sia la HR-TC che la biopsia polmonare. La presenza e l'estensione di alterazioni tipo RB/DIP nelle biopsie polmonari di pazienti affetti da PLCH è stata correlata con il totale dei pacchetti di sigarette fumate per anno, con i parametri di funzionalità respiratoria e con la presenza di quadri a vetro smerigliato alla TAC ad alta risoluzione (HR-TC).

Risultati: Vari gradi di alterazioni tipo RB/DIP sono state evidenziati su tutte le biopsie polmonari. L'estensione delle alterazioni tipo RB/DIP correlava con la dose cumulativa di sigarette fumate al momento della biopsia ($r = 0,61$, $p = 0,03$). La presenza di quadri a vetro smerigliato veniva evidenziata in tre HRCT, due delle quali avevano quadri tipo RB/DIP estesi (coinvolgimento $\geq 70\%$) all'esame istologico, suggerendo così come i quadri RB/DIP indotti dal fumo di sigaretta potevano essere la causa dei quadri a tipo vetro smerigliato della HRCT dei pazienti affetti da PLCH. Non è stata trovata nessuna correlazione tra l'estensione dei quadri tipo RB/DIP e alterazioni funzionali quali FVC, FEV₁ o con la capacità di diffusione alveolo capillare per il monossido di carbonio.

Conclusioni: Le alterazioni istologiche tipo RB/DIP sono molto comuni nei pazienti affetti da PLCH, possono essere sufficientemente gravi ed estese da causare la comparsa di quadri a vetro smerigliato alla HR-TC e correlano con l'esposizione cumulativa al fumo di sigaretta. Questo studio dimostra inoltre come la PLCH, la RB e la DIP formino uno spettro continuo di quadri interstiziali del danno polmonare da fumo di sigaretta.

(*CHEST Edizione Italiana 2003; 4:22-28*)

Parole chiave: fumo di sigaretta; polmonite interstiziale desquamativa; malattia polmonare interstiziale, istiocitosi polmonare a cellule di Langherans, bronchiolite respiratoria-associata a malattia polmonare interstiziale

Abbreviazioni: DIP = polmonite interstiziale desquamativa; DLCO = capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio; HRCT = TC ad alta risoluzione; ILD = malattia polmonare interstiziale; PLCH = istiocitosi polmonare a cellule di Langherans (PLCH); RB = bronchiolite respiratoria; RB-ILD = bronchiolite respiratoria associata a malattia polmonare interstiziale; TLC = capacità polmonare totale

L'istocitosi polmonare a cellule di Langherans (PLCH) è un disordine interstiziale polmonare non comune che ricorre quasi esclusivamente nei fumatori.¹⁻³ Il fumo di sigarette è stato implicato nello sviluppo della bronchiolite respiratoria (RB)-associata a patologia interstiziale polmonare (ILD) [RB-ILD] e della polmonite desquamativa interstiziale (DIP), due ILD non comuni con significative

sovrapposizioni cliniche e istopatologiche.⁴⁻⁷ Queste tre ILD sono spesso conosciute come ILD *fumo-correlate*, come un termine che suggerisce che PLCH, DIP, e RB-ILD potrebbero formare uno spettro di patterns di danno polmonare che può avvenire in alcuni individui che fumano.^{4,5,7} La RB è una lesione istologica che si può avere virtualmente in tutti i fumatori.⁸ Poiché la DIP è anche eziologi-

camente legata al fumo, non è inaspettato che reazioni RB/DIP-simili frequentemente coesistono in campioni istologici di PLCH, come riportato in precedenti studi.^{1,9} Comunque, pochi studi descrivono il grado e il significato clinico di cambiamenti RB/DIP-simili nelle biopsie polmonari e TC ad alta risoluzione (HRCT) di pazienti con PLCH. Questo studio descrittivo retrospettivo è stato suggerito dall'osservazione che in due individui con PLCH istologicamente dimostrata, la HRCT del torace dimostrava un'attenuazione prominente a vetro smerigliato, accompagnato da marcata reazione RB/DIP-simile nei campioni di tessuto polmonare. Questo studio è stato disegnato per identificare la frequenza e il grado dei cambiamenti RB/DIP-simili in biopsie polmonari di pazienti con PLCH, e per correlare questi cambiamenti con la HRCT e la funzione polmonare. Abbiamo osservato che i cambiamenti RB/DIP-simili erano presenti in tutti i campioni di biopsie PLCH e correlavano con i pacchetti/anno cumulativi di sigarette fumate, ma non correlavano con le misurazioni della funzionalità polmonare. Di considerevole interesse è che in due pazienti, il grado di cambiamenti RB/DIP-simili era molto esteso, ed era accompagnato da attenuazione a vetro smerigliato alla HRCT.

MATERIALI E METODI

Sono stati rivisti e riassunti i registri medici di due pazienti con PLCH associata con marcati cambiamenti RB/DIP-simili nelle biopsie. Per meglio caratterizzare la relazione tra RB/DIP e PLCH, abbiamo studiato il database della Mayo Clinic e identificato 10 casi addizionali per i quali erano disponibili per essere revisionati sia i campioni chirurgici da biopsie polmonari che le scansioni HRCT. Questi 10 casi erano parte di una serie precedentemente riportata.³ I pazienti con biopsia transbroncoscopica che conferma la PLCH erano esclusi dallo studio perché la limitata quantità di tessuto era ritenuto inadeguata per lo scopo dello studio. Due casi aggiuntivi (con biopsia polmonare disponibile e HRCT) sono stati identificati mentre veniva condotto lo studio (durante il 1999). Tutte le biopsie polmonari erano eseguite

entro tre mesi dalle scansioni TC. La diagnosi di PLCH è stata stabilita con l'uso di microscopia ottica in tutti i casi. L'uso di colorazioni immunostochimiche in alcuni casi è stato usato come conferma ma non considerato necessario per la diagnosi. L'immunocolorazione è stata utilizzata in quattro casi (tutti positivi per la colorazione S-100 e due erano positivi usando sia la colorazioni CD1a che le S-100). La microscopia elettronica non è stata utilizzata in alcun caso. In questo studio è stato incluso un totale di 14 pazienti. Le registrazioni mediche sono state rivedute e sono stati registrati i dati riguardanti la storia di fumo e i risultati dei test di funzionalità polmonare (tutti eseguiti nei nostri laboratori usando tecniche standard).¹⁰ Tutti gli studi umani sono stati approvati dal comitato istituzionale di revisione.

Tutte le scansioni HRCT sono state rivedute in cieco da due radiologi (E.A.J. e T.E.H.) e valutate con un sistema a punti per quantificare le diverse anomalie radiografiche definite includenti aree di attenuazione a vetro smerigliato, cisti e noduli. La severità delle lesioni era segnata con un sistema a punti da 0 a 3 (0 = assente, 1 = medio, 2 = moderato, 3 = severo coinvolgimento). Quando presente, è stata registrata la distribuzione delle anomalie come adenopatia ed enfisema. Campioni di biopsia polmonare chirurgica sono stati riveduti da un patologo (T.V.C.) in cieco rispetto a ciò che era stato descritto alla HRCT. L'accumulo di macrofagi pigmentati negli spazi aerei e attorno ai bronchioli respiratori era associato ad una maggiore diffusione negli spazi aerei dell'accumulo di macrofagi (pattern DIP-simile) e descritto complessivamente come pattern RB/DIP-simile. Questo score permetteva una grossolana approssimazione del grado di riempimento degli spazi aerei (sia dei bronchioli respiratori che degli spazi alveolari) da parte dei macrofagi. Il grado di coinvolgimento delle biopsie da parte delle alterazioni RB/DIP-simili è stato classificato attraverso percentuali (da 0 al 100%). Un sistema di score simile (da 0 a 100% di coinvolgimento della biopsia) è stato usato per quantificare l'enfisema e la fibrosi settale alveolare. La percentuale stimata di cambiamenti RB/DIP-simile e la fibrosi erano basate sulla valutazione dell'area totale di tessuto coinvolto su tutte le sezioni di tessuto disponibile per la revisione. La fibrosi è stata considerata essere correlata alla PLCH quando era nodulare o stellata, come è classico per la PLCH. In molti casi, erano presenti cellule di Langerhans in queste zone di fibrosi. La fibrosi era considerata correlata alla RB/DIP quando essa era caratterizzata da un fine allargamento dei setti alveolari, con o senza associato allargamento degli spazi aerei. La severità delle cisti è stata segnata con un sistema a punti da 0 a 3 (0 = assente, 1 = medio, 2 = moderato, 3 = severo coinvolgimento).

Per correlare i ritrovamenti tra istologia e HRCT, sono stati correlati il grado delle lesioni RB/DIP osservate alla HRCT e l'istologia. Specificamente abbiamo voluto definire la frequenza e il grado di coinvolgimento dei campioni di biopsia polmonare con RB/DIP e correlare il grado e la severità dei cambiamenti RB/DIP-simili con la presenza di attenuazione a vetro smerigliato alla HRCT. In aggiunta, poiché le RB/DIP sono lesioni associate al fumo, abbiamo correlato il grado di cambiamenti RB/DIP-simili con il totale di pacchetti/anno fumati al tempo della biopsia. Correlazioni tra il grado di cambiamenti RB/DIP-simili (da 0 al 100% di coinvolgimento alla biopsia) e il totale di pacchetti/anno fumati è stato effettuato usando una analisi di regressione lineare e il coefficiente di correlazione di Pearson. Allo stesso modo, correlazioni tra il grado di cambiamenti RB/DIP-simili e funzionalità polmonare con variabile capacità polmonare totale [TLC], FEV₁, e capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio [DLCO] sono state effettuate con una regressione lineare e coefficiente di correlazione di Pearson. L'analisi statistica è stata effettuata usando un software JMP, versione 4 (SAS Institute, Cary, NY, USA) con valori di $p < 0,05$ considerati statisticamente significativi.

*Dalla Thoracic Diseases Research Unit, Division of Pulmonary, Critical Care and Internal Medicine (Dr. Vassallo, Ryu e Douglas), Department of Radiology (Dr. Jensen e Hartman) e Department of Biochemistry and Molecular Biology (Dr. Limper), Mayo Clinic Foundation, Rochester MN; e Division of Anatomic Pathology (Dr. Colby) Mayo Clinic Scottsdale, AZ, USA. Finanziato da fondi della Mayo Clinic e fondi della Robert N. Brewer Family Foundation.

Manoscritto ricevuto il 27 novembre 2002; revisione accettata il 28 marzo 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza a: Robert Vassallo, MD, Stabile Building 8-54, Mayo Clinic, Rochester MN 55905; e-mail: vassallo.robert@mayo.edu

Tabella 1—Sommario della storia di fumo di sigarette, alterazioni istologiche e test di funzionalità polmonare

N. pazienti/ sesso*	Storia di fumo, pacchetti/anno	Fumatore vs ex-fumatore†	Estensione % RB/DIP	Estensione % fibrosi settica alveolare	Alterazioni cistiche punteggio da 0 a 3	Estensione % enfisema	Test di funzionalità polmonare‡
1/femmine	70	Fumatore	80	60	0	10	Restrittivo
2/maschi	30	Ex-fumatore	70	10	0	10	Restrittivo
3/femmine	15	Fumatore	70	10	1	60	Normale
4/maschi	NA	Fumatore	70	90	1	80	Restrittivo
5/femmine	60	Fumatore	60	50	0	50	Ostruttivo
6/maschi	25	Fumatore	60	0	0	40	Ostruttivo
7/femmine	25	Fumatore	50	0	1	20	Normale
8/femmine	20	Fumatore	30	10	1	20	Normale
9/maschi	30	Fumatore	30	10	0	10	Restrittivo
10/maschi	15	Ex-fumatore	20	10	1	10	Restrittivo
11/femmine	15	Ex-fumatore	20	10	3	60	Ostruttivo
12/femmine	37	Ex-fumatore	20	50	1	30	Restrittivo
13/femmine	1	Ex-fumatore	10	0	0	0	Restrittivo
14/maschi	2	Ex-fumatore	10	0	2	30	Ostruttivo

*Pazienti 1 e 2 nella serie corrispondono ai pazienti riportati come i casi indici 1 e 2 rispettivamente.

†Al momento della biopsia.

‡Un'anormalità di tipo restrittivo viene definita come una TLC misurata tramite pletismografia < 80% del predetto e un'alterazione ostruttiva come una TLC normale o aumentata con un rapporto FEV₁/FVC < 0,75.

RISULTATI

Sommario dei due casi indici

Il primo paziente era una donna di 52 anni (paziente 1 nelle Tabelle 1, 2), di razza bianca con una storia di fumo di 70 pacchetti/anno che si è rivolta a noi per una valutazione della dispnea e della tosse. L'esame obiettivo del torace rilevava la presenza di rantoli crepitanti basali tele-inspiratori bilaterali. Le prove funzionali polmonari mostravano un quadro

restrittivo con una TLC, misurata attraverso il pletismografo, del 70% del predetto e una DLCO pari al 48% del predetto (Tabella 1). La TC ad alta risoluzione del torace metteva in evidenza estese aree a vetro smerigliato bilateralmente, più marcate nei lobi medi e superiori (Figura 1 *in alto*). Minuscoli noduli venivano apprezzati nelle zone polmonari medie e superiori. Le diagnosi cliniche provvisorie erano di polmonite da ipersensibilità, RB-ILD o DIP. La biopsia videotoracoscopica del lobo inferiore destro dimostrava lesioni tipiche di PLCH

Tabella 2—Reperti HRCT

N. pazienti/ sesso*	Noduli, punteggio da 0 a 3	Cisti, punteggio da 0 a 3	Adenopatia†	Immagine a vetro smerigliato†	Enfisema†	Impressione del refertante‡
1/femmine	1	0	+	+	0	HP
2/maschi	1	0	+	+	0	HP
3/femmine	2	2	0	0	0	PLCH
4/maschi	0	3	+	0	0	PLCH
5/femmine	1	3	0	0	0	PLCH
6/maschi	2	0	0	0	+	Non specifico
7/femmine	1	1	0	0	0	PLCH
8/femmine	1	0	0	0	0	BOOP
9/maschi	1	2	0	0	0	PLCH
10/maschi	1	0	0	+	0	Non specifico
11/femmine	2	0	0	0	0	PLCH
12/femmine	0	3	0	0	0	Non specifico
13/femmine	1	2	0	0	+	PLCH
14/maschi	0	1	0	0	0	PLCH

*Pazienti 1 e 2 nella serie corrispondono ai pazienti riportati come i casi indici 1 e 2 rispettivamente.

†Registrato come 0 (assente) o + (presente).

‡BOOP = bronchiolite obliterante organizzante polmonite; HP = polmonite da ipersensibilità.

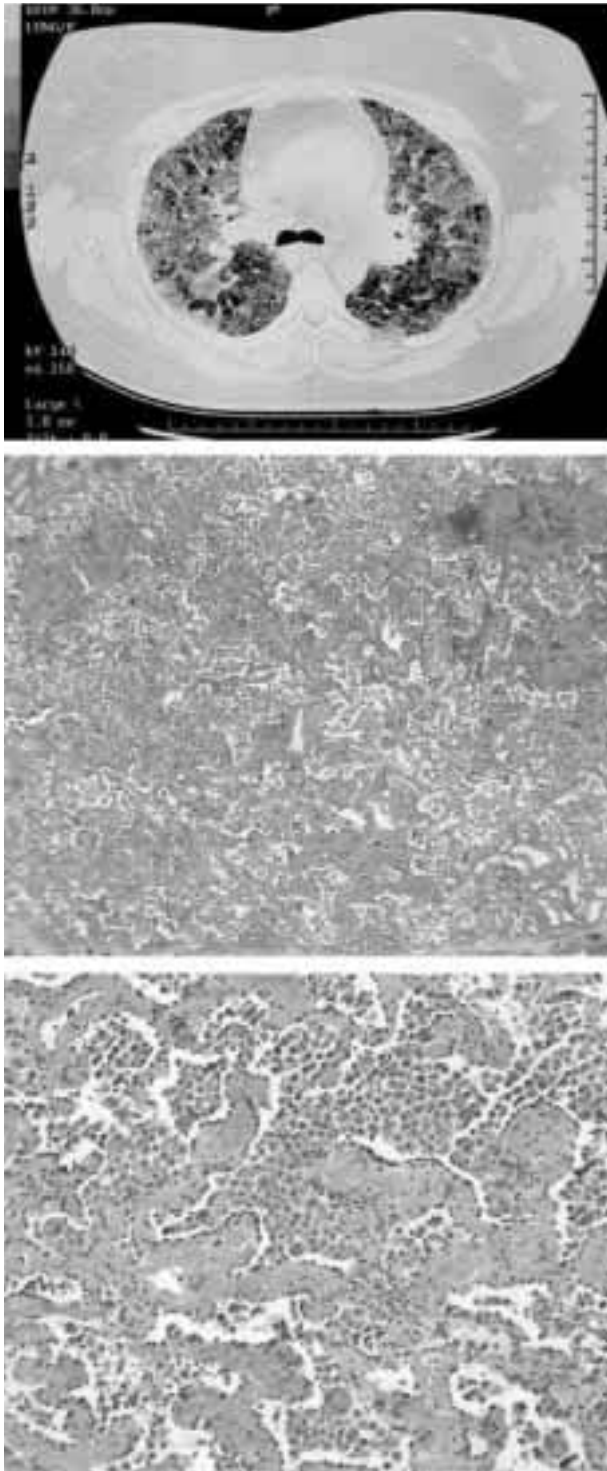


FIGURA 1. *In alto*: HRCT del paziente indicato come caso indice mostrante aree bilaterali di attenuazione a vetro-smerigliato (ground-glass) con sparsi noduli. *Al centro*: la visione al microscopio mostra un moderato e diffuso riempimento degli spazi aerei da parte dei macrofagi con irregolare medio ispessimento interstiziale senza noduli ben definiti (ematossilina-eosina). *In basso*: dettagli ad alto potere di risoluzione mostrano negli spazi aerei un marcato accumulo di macrofagi che presentano una debole pigmentazione tipica dei fumatori. I settori alveolari sono ispessiti con presenza di tessuto fibrotico ialinizzato (ematossilina-eosina).

(scoperta di cellule di Langerhans confermate dalla colorazione specifica con S-100 e CD1a) associate ad una marcata reazione DIP-simile nel parenchima polmonare circostante (Figura 1, *al centro e in basso*). Nonostante i ripetuti tentativi di cessare di fumare, la paziente era incapace di smettere e non traeva alcun beneficio dalla terapia costituita da prednisone orale. Nonostante continuasse a fumare la sua funzionalità polmonare era stabile e la paziente rifiutava qualsiasi ulteriore terapia specifica per la sua malattia polmonare.

Il secondo paziente (paziente 2 nelle Tabelle 1, 2) era un uomo di 48 anni, di razza bianca con una storia di fumo di 30 pacchetti/anno giunta alla nostra attenzione per la valutazione della progressiva dispnea. Sebbene affermasse di aver smesso di fumare parecchi mesi prima della valutazione, l'emogasanalisi rivelava una concentrazione di monossido di carbonio del 2%. L'esame obiettivo del torace rilevava la presenza di rantoli basali bilaterali diffusi e le prove funzionali polmonari mostravano un quadro restrittivo con una TLC, misurata attraverso il pletismografo, del 70% del predetto e una DLCO pari al 55% del predetto. La HRTC del torace metteva in evidenza aree non uniformi a vetro smerigliato in entrambi i polmoni ritenuti la maggior parte essere confacenti con una diagnosi di polmonite da ipersensibilità o RB-ILD. La biopsia videotoracoscopica del lobo medio destro dimostrava lesioni tipiche di PLCH con caratteristiche prominenti di RB. Il paziente era trattato con prednisone, 40 mg/die, ma morì per cause non correlate appena alcune settimane dopo che la diagnosi era stata effettuata.

Caratteristiche cliniche e radiografiche della popolazione studiata

La popolazione studiata consisteva di 6 uomini e 8 donne, con una età media di 49,3 anni (Tabella 1). Tutti erano fumatori al momento della diagnosi effettuata mediante biopsia polmonare o avevano smesso di fumare entro l'anno precedente la biopsia polmonare (media dei pacchetti fumati all'anno al momento della diagnosi 26,9; con un range da 1 a 70 pacchetti-anno). I risultati delle prove di funzionalità polmonare (Tabella 1) erano normali in 3 pazienti, mostravano un quadro ostruttivo in 4 pazienti (TLC normale o aumentata con un $FEV_1/FVC < 0,75$), e un quadro restrittivo in 7 pazienti (TLC $< 80\%$ del predetto). La DLCO era ridotta ($< 72\%$ del valore normale predetto) in 7 pazienti (media del 70,3%; con un range dal 40 al 98%).

I noduli polmonari erano la più frequente scoperta alla HRCT (Tabella 2), trovandosi in combinazione con alterazioni cistiche in 5 casi e in assenza di modificazioni cistiche in 6 casi. In 3 casi le variazioni

cistiche erano state identificate alla HRCT come la sola anomalia presente. Il quadro a vetro smerigliato era stato rilevato alla HRCT in 3 pazienti (Tabella 2). L'enfisema era stato rilevato alla HRCT in 2 casi (14%). Una lieve adenopatia sottocarenale e pretracheale (da 1 a 2 cm) era stata rilevata alla CT in 3 casi (21%).

Correlazioni radiografiche, istologiche e funzionali della RB/DIP nella PLCH nella popolazione studiata

Tutti i campioni bioptici mostravano lesioni diagnostiche di PLCH. L'evidenza istopatologica delle alterazioni RB/DIP-simili era stata identificata in tutti i campioni bioptici con un coinvolgimento importante che si estendeva dal 10 all'80% del campione bioptico (Tabella 1). Una separata riesamina delle HRCT del torace ha dimostrato tre casi con quadro a vetro smerigliato con una distribuzione casuale (Tabella 2), due dei quali erano risultati avere estese alterazioni RB/DIP-simili (dal 70 all'80%) all'esame istologico, evidenziando che in questi casi la presenza di estese alterazioni RB/DIP-simili potrebbe aver determinato l'aspetto radiografico del quadro a vetro smerigliato. Le diagnosi provvisorie (e differenziali) basate sui risultati della HRCT in questi tre casi associati ad un quadro a vetro smerigliato non includevano PLCH ma erano a favore di una polmonite da ipersensibilità (Tabella 2). Sebbene parecchi casi abbiano dimostrato alla biopsia al-

terazioni RB/DIP-simili moderate o estese (> 60%) (Tabella 1), il quadro a vetro smerigliato veniva riscontrato in solo due di questi casi ed in un altro caso con lieve (20%) coinvolgimento istologico.

I dati riguardanti i pacchetti cumulativi fumati all'anno al momento della biopsia polmonare erano ricavati da 13 pazienti. L'ammontare cumulativo dei pacchetti per anno fumati al momento della diagnosi correlavano con l'estensione delle alterazioni RB/DIP-simili riportati dai patologi (Fig. 2; $r = 0,61$, $p = 0,027$). Una marcata correlazione positiva era riscontrata anche tra i pacchetti cumulativi di sigarette fumate per anno e l'estensione della fibrosi settale alveolare rilevata sui campioni bioptici ($r = 0,86$, $p = 0,001$). Nessuna correlazione era stata riscontrata tra il grado di alterazioni RB/DIP-simili e i parametri funzionali polmonari incluso la TLC ($r = -0,22$, $p = 0,45$) DLCO ($r = -0,42$, $p = 0,13$), o FEV₁ ($r = 0,11$, $p = 0,71$). Sebbene i pazienti avessero un quadro restrittivo alle prove di funzionalità polmonare, l'estensione delle alterazioni RB/DIP-simili alla biopsia non correlavano con la presenza o l'assenza di un quadro restrittivo in tutto il gruppo (Tabella 1).

DISCUSSIONE

Sebbene il fumo di sigaretta sia associato con la COPD e il cancro al polmone, è altrettanto ben riconosciuta l'associazione del fumo con certeILD. Il fumo di sigaretta causa tutta una varietà di altera-

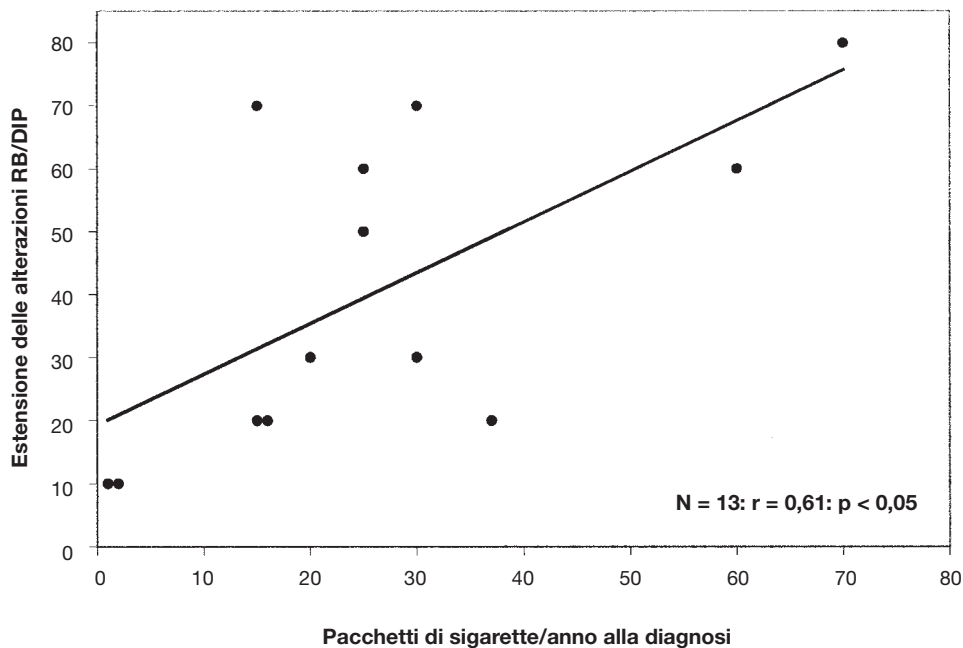


FIGURA 2. Correlazione tra i pacchetti di sigarette fumate per anno al momento della biopsia polmonare e l'estensione della alterazioni RB/DIP simili.

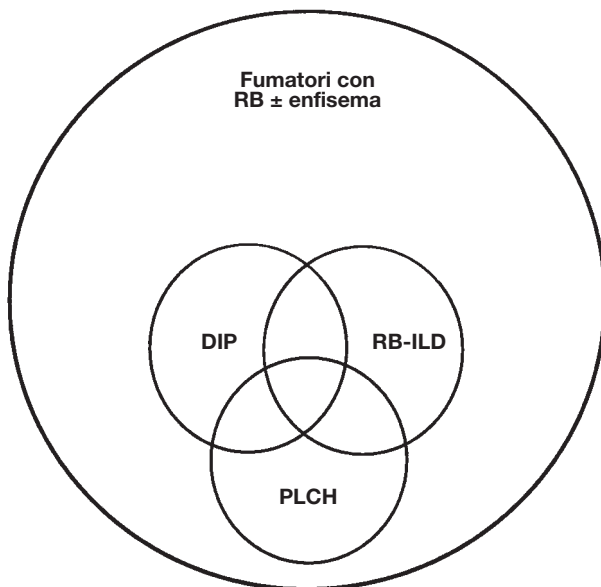


FIGURA 3. Diagramma non-proporzionale di Venn illustrante lo spettro dei danni polmonari e bronchiali associati al fumo di sigarette. Il cerchio più esterno rappresenta l'evenienza virtualmente universale di RB nei fumatori. L'enfisema si svilupperà approssimativamente nel 20% di questi fumatori nel corso della loro vita. ILD si svilupperà in una piccola percentuale di fumatori a causa di DIP o PLCH. In una significativa percentuale di questi pazienti in cui DIP o PLCH sviluppano (o sovrappongono entrambi i quadri) è presente anche enfisema (come è risultato evidente nella nostra serie). RB-ILD si sviluppa quando un fumatore ha un'esagerata reazione RB associata a ILD.

zioni non neoplastiche istologiche e radiografiche nel polmone (Fig. 3).^{7,11-13} In alcuni fumatori, la combinazione di questi quadri può essere identificata nello stesso soggetto, così come dimostrato in questo studio (Fig. 3). ILD *fumo-correlata* è un termine usato per descrivere le relazioni tra RB-ILD, DIP e PLCH come disordini interstiziali che sono etiologicamente correlati al fumo di sigaretta.⁵ Il nostro studio fornisce inoltre un approfondimento sulla sovrapposizione di questi quadri, dimostrando che nelle PLCH diagnosticate con biopsia, coesistono anomalie simili ai quadri RB/DIP e che queste sono ubiquitarie, correlando inoltre con la dose cumulativa di sigarette fumate. Inoltre, abbiamo dimostrato come in alcuni individui l'estensione dei quadri RB/DIP alla biopsia polmonare possa essere davvero massiva, e che questo può causare la comparsa di quadri tipo vetro smerigliato alla HRCT, creando quadri radiologici suggestivi di altre patologie.

Più studi istopatologici descrittivi^{1,9,14,15} documentano l'associazione di alterazioni nonspecifiche DIP-simili in biopsie di pazienti affetti da PLCH. È generalmente accettato che la diagnosi di DIP viene posta tramite la sistematica esclusione di altre patologie polmonari che possono essere accompagnate

da alterazioni DIP-simili.⁸ Similmente, la scoperta di RB su biopsie polmonari non è equivalente alla diagnosi di RB/DIP. Sebbene la RB sia una lesione estremamente comune che viene riferita all'universo di reazioni infiammatorie trovate nei bronchioli di soggetti fumatori,^{8,16,17} la RB-ILD è una ILD poco comune che colpisce una piccola percentuale di soggetti fumatori.^{8,17} In analogia alla DIP, la diagnosi di RB-ILD può essere posta solo escludendo con cura altre entità istopatologiche che possano spiegare la presenza di una ILD.⁸

Quale è quindi il significato clinico delle alterazioni RB/DIP nelle biopsie dei pazienti affetti da PLCH? Sebbene nella maggior parte dei pazienti affetti da PLCH, la presenza di alterazioni RB/DIP sia di scarso significato clinico se escludiamo l'associazione con l'esposizione al fumo, il nostro studio suggerisce che occasionalmente, l'estensione delle alterazioni tipo RB/DIP possa essere sufficientemente estesa da causare la comparsa di un ispessimento interstiziale sostanziale e da causare un riempimento parziale alveolare tale da causare la comparsa di quadri a vetro smerigliato alla HRCT. Sebbene poco comune, questa osservazione ha delle implicazioni cliniche interessanti. Come già detto, nonostante la presenza di quadri RB e DIP su campioni biotici, non si dovrebbe porre una diagnosi di DIP o RB-ILD in presenza di altre distinte lesioni istopatologiche come la PLCH. Quindi, tradizionalmente, non si dovrebbero considerare questi pazienti come affetti da due malattie, ad es. DIP o RB-ILD e PLCH, ma piuttosto definire questa PLCH con alterazioni tipo RB o DIP. Questo è analogo alla dimostrazione di come sebbene una parte di pazienti con UIP abbiano aree di NSIP in lobi differenti, la lesione di tipo UIP prende la precedenza come diagnosi principale perché è questa la lesione che determina la prognosi.¹⁸ Il ruolo relativo delle alterazioni tipo RB/DIP e delle lesioni della PLCH sulle alterazioni fisiologiche e funzionali osservate in questi pazienti non è chiaro. Il nostro studio suggerisce che in alcuni soggetti affetti da PLCH, le alterazioni tipo RB/DIP, più delle lesioni proprie della PLCH, potrebbero essere considerate le lesioni responsabili della maggior parte delle anomalie fisiologiche e cliniche. Independentemente da come vengano poi definite le lesioni patologiche finali, è chiaro che l'intero spettro di alterazioni polmonari indotte dal fumo può coesistere nello stesso paziente anche se con gradi differenti (Fig. 3).

Molti studi hanno dimostrato l'utilità dell'esame HRTC nella diagnosi di PLCH.^{19,20} Questo ed altri studi^{5,21} mostrano la sovrapposizione tra diversi quadri radiologici di malattie interstiziali polmonari indotte dal fumo di sigaretta e come sia necessaria molta cautela nel porre una diagnosi senza biopsia

polmonare. Noi abbiamo riscontrato la comparsa di quadri tipo vetro smerigliato che potrebbero essere indicativi di associazioni significative di RB/DIP. L'unico altro studio che descrive la presenza di alterazioni a vetro smerigliato alla HRCT in soggetti affetti da PLCH è quello di Brauner e altri,¹⁹ che riportano la comparsa di quadri a vetro smerigliato in 4 di 18 pazienti affetti da PLCH. Nonostante l'identificazione di 3 casi sugli attuali 14 pazienti esaminati, una review retrospettiva dei nostri casi di PLCH indica che la presenza di quadri a vetro smerigliato sia un rilievo poco comune. Nel nostro database, abbiamo identificato ulteriori 34 pazienti con PLCH che eseguirono HRCT nel corso dell'iter diagnostico: 15 di questi hanno effettuato HRCT solo per diagnosi, 19 eseguirono invece sia la HRCT che la biopsia, ma le lastre e/o le biopsie erano non disponibili per la revisione. Di questo ulteriore gruppo di pazienti, solo un paziente ebbe diagnosticato un quadro HRCT a vetro smerigliato (paziente che peraltro eseguì anche biopsia polmonare a cielo aperto che confermava la diagnosi di PLCH). Quindi la presenza di quadri a vetro smerigliato è probabilmente un rilievo poco comune nei pazienti affetti da PLCH.

In conclusione, questo studio conferma che le alterazioni istologiche tipo RB/DIP sono veramente comuni nei pazienti affetti da PLCH, costituendo la manifestazione del danno polmonare causato dal fumo. Alcuni pazienti con PLCH hanno una componente molto marcata di quadri tipo RB/DIP, che potrebbe essere associata con quadri di tipo vetro smerigliato alla HRCT. La contemporanea presenza di quadri tipo RB/DIP e di tipo a vetro smerigliato alla HRCT potrebbe causare delle difficoltà diagnostiche. Questo studio fornisce ulteriore evidenza al fatto che il fumo possa causare l'intero spettro di RB, DIP e PLCH in soggetti predisposti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Travis WD, Borok Z, Roum JH, et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X): a clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:971-986
- 2 Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342:1969-1978
- 3 Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346:484-490
- 4 American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304
- 5 Moon J, du Bois RM, Colby TV, et al. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54:1009-1014
- 6 Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:1373-1380
- 7 Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, et al. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17:122-132
- 8 Fraig M, Shreesha U, Savici D, et al. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:647-653
- 9 Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of lung: clinical aspects of primary histiocytosis in the adult. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60:385-396
- 10 Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-1218
- 11 Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21:11-35,vii
- 12 Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszek A, et al. Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results. *Radiology* 2001; 218:695-702
- 13 Remy-Jardin M, Edme JL, Boulenguez C, et al. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 2002; 222:261-270
- 14 Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983; 14:847-856
- 15 Housini I, Tomaszefski JF Jr, Cohen A, et al. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma: comparison with findings on open lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:523-530
- 16 Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291:755-758
- 17 Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:880-884
- 18 Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1722-1727
- 19 Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM, et al. Pulmonary histiocytosis X: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989; 172:255-258
- 20 Bonelli FS, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1507-1512
- 21 Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, et al. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:1617-1622