

## Plămân chistic la un fumător

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Diana Calaraș<sup>1\*</sup>, Doina Rusu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 10.08.2017  
Data acceptării spre publicare: 05.09.2017

### Autor corespondent:

Dr. Diana Calaraș

Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul medicină internă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: diana.calaras@usmf.md

Pacient de 42 de ani, fumător 23 de ani/pachet, internat în clinica de pneumologie pentru un sindrom de impregnare infecțioasă cu febră 38,5°C, debutat recent (4 zile), astenie marcată, tuse cu expectorație mucopurulentă circa 100 ml/zi, dispnee la efort fizic mic (MRC3). Este cunoscut de mai mulți ani cu tuse și expectorație rară, subfebrilitate periodică, însă, în vizorul medicilor a apărut în 2009 cu un proces pulmonar interstițial de etiologie neprecizată. Dispnee progresivă în ultimii 3 ani. Examenul obiectiv evidențiază un bărbat normoponderal (IMC=26 kg/m<sup>2</sup>) cu acrocianoză și pastozitate la gambe. Este normotensiv, tahicardic (105 b/min), tahipneic (22 r/min.), SaO<sub>2</sub> 80-82% cu suport de oxigen (FiO<sub>2</sub>=0,4 l/min). Auscultativ prezintă subcrepitante bazal bilateral. Examenul funcțional atestă un volum rezidual de 267% din prezis, cu o capacitate pulmonară totală de 128% și DLCO 17,9%. Radiografia cutiei toracice din 2009 și, respectiv, din 2017 se prezintă în Figura 1 cu reticulonodulație extinsă bilateral (Fig. 1A și B) și adenopatie hilară bilaterală (Fig. 1B).

Aspectul computer tomografic de rezoluție înaltă al parenchimului pulmonar în 2017 este ilustrat în Figura 2 și atestă chisturi multiple bilateral (Fig. 2A), adenopatie hilară (Fig. 2B) și baze intacte (Fig. 2C)

### Întrebări:

- 1) Considerând prezența procesului pulmonar interstițial și caracterul modificărilor chistice la un fumător de vârstă medie, care este diagnosticul mai probabil? Comentați evoluția aspectului radiografic.
- 2) Cum se stabilește un asemenea diagnostic?
- 3) Care este evoluția naturală a leziunilor imagistice atestate în această patologie?
- 4) Care sunt afecțiunile de pe lista de diagnostic diferențial?

## Cystic lung disease: the great masquerader

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Diana Calaras<sup>\*1</sup>, Doina Rusu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Discipline of pneumology and allergy, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Chiril Draganiuc Ftiziopneumology Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 10.08.2017  
Accepted for publication on: 05.09.2017

### Corresponding author:

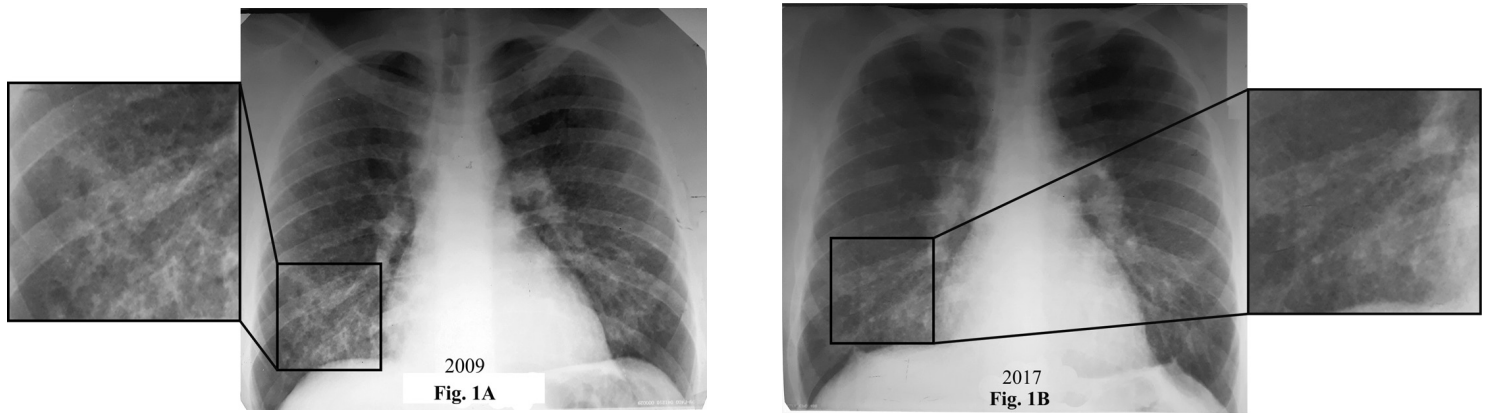
Dr. Diana Calaras

Discipline of pneumology and allergy discipline, Department of internal medicine  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: diana.calaras@usmf.md

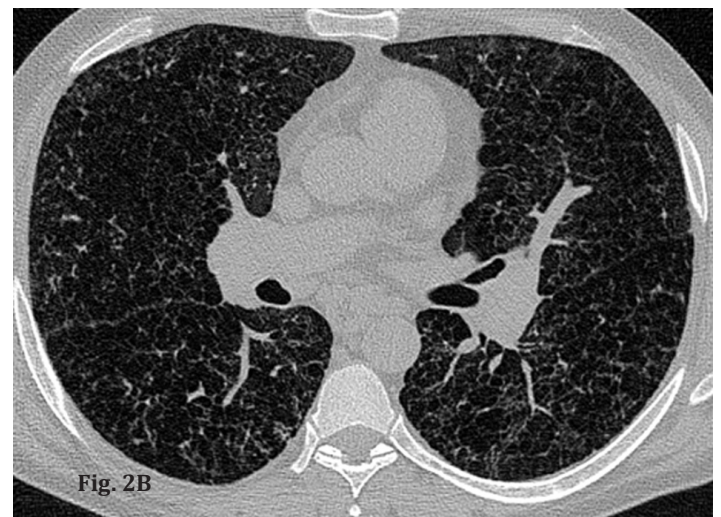
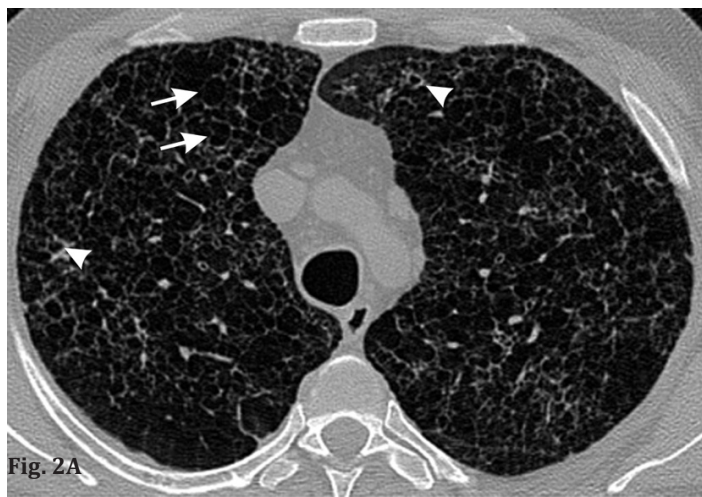
A 42-year-old male 23 year-pack smoker was admitted to the pneumology clinic for fever (t=38.5°C), marked fatigue, cough with mucopurulent sputum in amount of about 100 ml/day, dyspnea at low physical effort (MRC3). He has been ill for many years, but a chest X-ray examination in 2009 revealed an interstitial pulmonary disease of unknown etiology. He is an active smoker, 23 pack-years. He noticed a progressive dyspnea in the last 3 years. Physical examination revealed a normal body weight (BMI=26 kg/m<sup>2</sup>), acrocyanosis, slight lower leg edema, with normal blood pressure, heart rate 105 b/min, respiratory rate 22 r/min, SaO<sub>2</sub> 80-82% with oxygen support (FiO<sub>2</sub>=0.4 l/min), and crackles over the lower fields in both lungs. Functional tests pointed out a RV – 267% of the predicted, a TLC of 128%, and DLCO – 17.9%. The chest X-ray from 2009 (Fig. 1A) and the other one from 2017 showed an extensive bilateral reticulonodular pattern (Fig. 1A and 1B) with bilateral lymph node enlargement (Fig. 1B). Chest HRCT revealed a cystic pattern, presented by thick (arrowheads) and thin-walled cysts (arrows) (Fig. 2A) with spared costophrenic sinuses (Fig. 2C) and a moderate hilar adenopathy (Fig. 2B).

### Questions:

- 1) Considering the presence of the interstitial lung disease with cysts in a middle aged smoker, what is the more likely diagnosis?
- 2) What investigations are necessary for a firm diagnosis?
- 3) How do the HRCT lesions evolve?
- 4) Differential diagnosis.



**Fig. 1** Radiografia cutiei toracice din 2009 (a) și 2017 (b).  
*Fig. 1 Chest Rx: 2009 (a) and 2017 (b).*



**Fig. 2** Aspectul TC al parenchimului pulmonar (2017).  
*Fig. 2 CT view of pulmonary parenchyma (2017).*

**Răspunsuri:**

1) Desenul pulmonar prezentat de un *pattern* chistic, însoțit sau nu de noduli, la fumătorii de vârstă tânără și medie, sugerează diagnosticul de histiocitoză pulmonară (HP) a adultului.

Radiografia pulmonară (Fig. 1A) în 2009 atestă opacități reticulonodulare extinse bilateral, iar în 2017 prezintă opacități nodulare discrete, pe fundalul opacităților reticulare și adenopatie hilară bilaterală. Explicația modificării *pattern*-ului radiologic vine din evoluția substratului morfologic al leziunii cu trecerea de la stadiul cu noduli și chisturi, la stadiul în care chisturile reprezintă leziunea dominantă.

Tomografia computerizată din 2017 relevă un *pattern* chistic bilateral, prezentat prin chisturi cu pereți groși (săgeți scurte) și cu pereți fini (săgeți lungi) de dimensiuni variate (de până la 2 cm) (Fig. 2A) cu respectarea sinusurilor costodiafragmatice bilateral (Fig. 2C). Adenopatie hilară moderată (Fig. 2B).

2) O radiografie toracică de rutină este cea care conduce spre diagnosticul de histiocitoză pulmonară într-un număr substanțial de cazuri [1, 2], *pattern*-ul cel mai frecvent întâlnit fiind cel al opacităților reticulomicronodulare [1-3]. Chisturile se pot vizualiza pe fundalul infiltratelor pulmonare, care implică simetric ambele arii pulmonare, cu predominanță în câmpurile superioare și medii și care nu atinge, ca regulă, sinusurile costofrenice [3]. Opacitățile sunt de obicei extinse, contrastând cu tabloul clinic sărac.

Examenul prin tomografie computerizată cupe fine (HRCT) este obligatoriu în evaluarea unui pacient suspect de histiocitoză pulmonară. Aspectul imagistic tipic combină noduli mici, nodulii cavitanți și chisturile cu pereți groși și subțiri. Aceste modificări afectează atât zonele periferice, cât și cele centrale ale câmpurilor pulmonare. Leziunile pulmonare pot alterna cu țesutul pulmonar intact, având predilecție pentru zonele superioare și medii, cu respectarea bazelor și sinusurilor costofrenice.

Un diagnostic cert de histiocitoză pulmonară necesită demonstrarea prezenței granuloamelor cu celule Langherhans în parenchimul pulmonar.

3) Distribuția nodulilor este centrilobulară, reflectând dezvoltarea bronhiolocentrică a leziunilor din histiocitoza pulmonară. Cu timpul, predominanța nodulară este înlocuită prin cea chistică. Chisturile pot avea dimensiuni variate, majoritatea mai mari de 1 cm în diametru, pot fi izolate sau confluențe, uneori mimând emfizemul centrilobular. O caracteristică importantă a evoluției leziunilor din histiocitoza pulmonară este că nodulii progresează spre nodulii cavitari, care se transformă în timp în chisturi cu pereții groși, apoi în chisturi cu pereții subțiri [4].

4) La pacienții cu simptome sistemice, în special când nodulii cavitari sunt leziunea de bază, sau în cazurile care se prezintă cu leziuni nodulare, lista de diagnostic diferențial poate include și infecția cu micobacterii sau cu alți germeni ce ar putea cauza cavitatea, sarcoidoza, granulomatoza cu poliangiită

**Answers:**

1) A cystic pattern, accompanied or not by nodules, found in middle-aged smokers, is highly suggestive of pulmonary Langherhans cell histiocytosis (LCH).

The posterioranterior chest X-ray from 2009 revealed bilateral extensive reticulonodular opacities, while in 2017, there is an enlarged hilum, the nodular opacities are discrete, and the reticular lesions prevail. This can be explained by the progression of the disease from the stage of nodules to the stage of cysts.

Chest HRCT in 2017 stated a cystic pattern in both lungs, presented by thin (arrows) and thick walled cysts (arrowheads) that vary in size (Fig. 2A) with spared costophrenic recesses (Fig. 2C), and a moderate bilateral hilar adenopathy (Fig. 2B).

2) A routine chest X-ray usually leads to the diagnosis of pulmonary histiocytosis in a substantial number of cases [1, 2]. Reticulomicronodular is the most frequently encountered pattern [1-3]. Pulmonary lesions are represented by cysts and nodules usually seen symmetrically in both lungs, predominantly in the upper and middle fields, which spare the costophrenic sinuses [3]. The pulmonary lesions are usually extended, contrasting with less impressive clinical symptoms.

Chest HRCT is a mandatory investigation for a patient suspected of pulmonary histiocytosis. A typical pattern combines small nodules, cavitory nodules, and both thick and thin wall cysts. These changes affect both the peripheral and central areas of the lung fields. Pulmonary lesions alternate with intact lung tissue having a predilection for upper and middle areas, while the bases and the costophrenic sinuses are usually spared.

A certain diagnosis of pulmonary histiocytosis is usually sustained by the presence of Langherhans cells granulomas in the lung parenchyma.

3) The nodule distribution is centrilobular, reflecting the bronchiolocentric development of lesions from pulmonary histiocytosis. In time, the nodular predominance is replaced by the cystic one. Cysts can vary in size, most of them are larger than 1 cm in diameter; they can be isolated or confluent, sometimes mimicking centrilobular emphysema. An important feature of these lesions is that the nodules slowly progress to cavitory nodules, which turn into thick-walled cysts and then into thin-walled cysts [4].

4) In patients with systemic symptoms, especially when cavitory nodules are the most prominent lesion or in cases with nodular lesions, the differential diagnosis list may also include tuberculosis, sarcoidosis, Wegener's disease, cavitating pulmonary metastases, septic emboli, adenocarcinoma *in situ*, excavated pneumocystis infection, and hypersensitivity pneumonitis with cysts. When the dominant lesions are cysts without nodules, it should also be differentiated by centrilobular emphysema. Women with cystic lesions should be evaluated for lymphangiomyomatosis [5].

(boala Wegener), metastaze pulmonare cu distrucție, embolii septice, adenocarcinomul *in situ*, pneumocistoza excavată sau pneumonita prin hipersensibilitate cu chisturi. În stadiul de chisturi fără noduli, ar fi necesară diferențierea și de emfizemul centrilobular. Femeile cu leziuni pulmonare exclusiv chistice vor fi evaluate pentru a diferenția histiocitoza de limfangioleiomiomatoză [5].

### Discuții

Histiocitoza cu celule Langherhans (LCH) definește un grup de patologii de etiologie necunoscută cu aspect clinic variat, caracterizat prin infiltrarea organelor afectate de un număr mare de celule Langherhans (LC), adeseori organizate în granuloame. În majoritatea cazurilor, histiocitoza cu celule Langherhans, în diversele ei forme (LCH acută diseminată – boala Letterer-Siwe, LCH multifocală – sindromul Hand-Schüller-Christian) este o afecțiune multisistemică ce apare, preponderent, la copii și adolescenți. Spre deosebire de aceste forme ale histiocitozei, histiocitoza pulmonară primară este caracterizată de implicarea izolată sau predominant pulmonară, fiind identificată, de obicei, de către pulmonologi la adulți [1].

Histiocitoza pulmonară la adult este o afecțiune rară care apare aproape exclusiv la fumători. Persoanele afectate sunt ca regulă tineri (20-40 ani) [6].

În pofida afectării pulmonare difuze, simptomele pot fi minore sau absente, pacienții frecvent atribuind aceste simptome fumăturii. Intervalul dintre debutul simptomelor clinice și momentul diagnosticului este foarte variabil, datorită tabloului paucisimptomatic. Diagnosticul, de regulă, este stabilit fie în urma unui examen radiografic de rutină la un pacient asimptomatic (în 20-25% din cazuri), fie la un pacient ce se prezintă cu tuse seacă, relativ rară, dispnee la efort fizic (prezente în cca. 2/3 din cazuri), eventual asociate cu manifestări generale (astenie, febră, transpirații nocturne, pierdere ponderală) sau la un pacient cu pneumotorace spontan, ce se prezintă cu junghi toracic – situație întâlnită la cca 10-20% din pacienți. Una dintre cele mai tranșante caracteristici epidemiologice ale histiocitozei pulmonare este faptul că 90-100% dintre pacienți sunt fumători [7].

În marea majoritate a cazurilor de histiocitoză pulmonară la adult, nu există afectare de alte organe. Atunci, însă, când ele sunt depistate, printre cele mai frecvente se enumeră leziunile osoase (20% dintre pacienți), diabetul insipid cu poliurie și polidipsie, ca rezultat al infiltrării hipofizei posterioare (5% din pacienți) și manifestările cutanate [8, 9].

Morfologic HP este caracterizată prin infiltrarea focală cu granuloame constituite din celule Langherhans și distrucția bronhiolilor distale [10].

Aspectul radiografic tipic presupune prezența opacităților reticulonodulare, iar HRCT prezintă noduli, noduli excavați, chisturi cu pereți groși și cu pereți fini, de dimensiuni și forme diferite.

Rezultatele testelor funcționale sunt variabile și se află în concordanță directă cu leziunile anatomice și durata bolii [1, 2]. Cea mai frecventă tulburare funcțională este scăderea difuziunii gazelor, găsită la 70-90% dintre pacienți [6, 11]. La

### Discussion

Langherhans cell histiocytosis (LCH) is a group of diseases of unknown cause with a wide range of clinical manifestations, characterized by infiltration of the affected organs by a large number of Langherhans cells (LC), frequently organized in granulomas. In most cases, Langherhans cell histiocytosis, in its various forms (acute disseminated LCH – Letterer-Siwe disease, multifocal LCH – Hand-Schüller-Christian syndrome) is a multisystemic disorder that occurs commonly in children and adolescents. Unlike these forms of histiocytosis, primary pulmonary histiocytosis is characterized by isolated or predominantly pulmonary involvement, usually identified by pulmonologists in adults [1].

Pulmonary histiocytosis in adults is a rare condition, that occurs almost exclusively in young smokers (20-40 years) [6]. In previous studies, a predominance of men has been reported, although lately, an epidemiological research has noted an equal incidence among men and women, possibly due to changes in smoking habits in society. One of the most prominent epidemiological feature of pulmonary histiocytosis is that 90-100% of patients are smokers [7].

Despite the fact that lung lesions are diffuse, symptoms can be mild or absent. Due to symptoms paucity, there is a wide range of time between the onset of clinical manifestations and diagnosis establishment. The diagnosis is made following a routine chest X-ray examination in an asymptomatic patient – in 25% of cases; or in a patient with a dry cough, dyspnea – in more than 2/3 of cases and can associate general manifestations such as: fatigue, fever, night sweats and weight loss, or in a patient with pneumothorax – found in 10-20% of cases [8, 9].

The histological hallmark of pulmonary LCH is focal infiltration with Langherhans cell granuloma and distal bronchioles destruction [10].

The typical radiographic appearance consists of the presence of reticulonodular opacities. HRCT presents with nodules, cavitating nodules, thick and thin wall cysts that vary in size and shapes.

Functional disturbances are variable, and correlate with anatomical lesions and disease duration [1, 2]. The most common functional disorder is the decrease of gas diffusion, found in 70-90% of patients [6, 11]. In most of the cases, obstruction can be observed. The typical functional abnormality reveals a low vital capacity, slightly altered TLC and increased RV/TLC.

A firm diagnosis consists of isolation in the lung parenchyma of Langherhans cell granulomas. Although the diagnosis can be established based on transbronchial biopsy, video-assisted thoracoscopy is usually preferred [12]. In certain cases, open lung biopsies are advised, especially in patients with pneumothorax requiring surgery, in women with multiple cystic lesions (to differentiate from lymphangioleiomyomatosis), in symptomatic patients with nodular pulmonary lesions more likely to receive corticosteroid therapy, and also in patients with atypical radiological signs.

However, a diagnosis can be established without morphological confirmation. These are the cases where the HRCT aspect reveals nodular opacities and cavitary nodules with thick and thin wall cysts, especially in patients with modest symp-

majoritatea pacienților poate fi observată obstrucția. Profilul funcțional tipic relevă o capacitate vitală scăzută, alterări ușoare ale TLC și un raport RV/TLC majorat.

Un diagnostic de certitudine presupune identificarea granulamelor cu celule Langherhans. Deși diagnosticul poate fi stabilit în baza pieselor obținute prin biopsia transbronșică, de obicei este de preferat biopsia prin toracoscopie videoasistată [12]. Biopsia prin toracotomie este recomandată la pacienții cu pneumotorace necesitând intervenție chirurgicală, la femeile cu leziuni chistice multiple (pentru a diferenția de limfangioleiomiomatoză), la pacienții simptomatici cu leziuni pulmonare nodulare care, mai probabil, vor beneficia de tratament cu corticosteroizi, dar și la pacienții cu tablou atipic.

De multe ori, însă, un diagnostic poate fi stabilit fără confirmare morfologică. Acestea sunt cazurile, în care aspectul HRCT pulmonare atestă opacități nodulare și noduli cavitari cu chisturi cu pereți groși și subțiri, în special la pacienții cu simptome modeste, la care conduita va presupune doar urmărirea în dinamică. La pacienții cu leziuni pulmonare chistice extinse, biopsia pulmonară nu este justificată din cauza riscului chirurgical sporit. În cazurile cu implicare extrapulmonară, biopsia din aceste locuri ar putea fi utilizată pentru a susține diagnosticul la pacienții cu aspect clinic și radiologic tipic.

toms, who are to be followed with no corticosteroid treatment. Similarly, in patients with extensive cystic lung lesions, pulmonary biopsy is not justified due to the high surgical risk. In cases with extrapulmonary involvement, biopsy from these sites could be used to support diagnosis in patients with typical clinical and radiological features.

### Referințe / references

1. Tazi A., Soler P., Hance A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax*, 2000; 55: 405-416.
2. Vassallo R., Ryu J., Colby T., Hartman T., Limper A. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1969-1978.
3. Lacronique J., Roth C., Battesti J., Basset F., Chretien J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. *Thorax*, 1982; 37: 104-109.
4. Brauner M., Grenier P., Tijani K., Battesti J., Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology*, 1997; 204: 497-502.
5. Ferreira Francisco F., Soares Souza A., Zanetti G., Marchiori E. Multiple cystic lung disease. *Eur. Respir. Rev.*, 2015; 24: 552-564.
6. Watanabe R., Tatsumi K., Hashimoto S., Tamakoshi A., Kuriyama T. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern. Med.*, 2001; 40: 998-1003.
7. Hance A., 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: 643-656.
8. Schonfeld N., Frank W., Wenig S. *et al.* Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration*, 1993; 60: 38-44.
9. Delobbe A., Durieu J., Duhamel A., Wallaert B. Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur. Respir. J.*, 1996; 9: 2002-2006.
10. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27 (6): 1272-85.
11. Vassallo R., Ryu J., Schroeder D., Decker P., Limper A. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 484-490.
12. Howarth D., Gilchrist G., Mullan B. *et al.* Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer*, 1999; 15: 2278-2279.