

Anales Médicos

Volumen 47
Volume

Número 1
Number




Enero-Marzo 2002
January-March

Artículo:




Histiocitosis de células de Langerhans y tuberculosis pulmonar, ¿asociación fortuita? Presentación de un caso y revisión de la literatura

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

Others sections in
this web site:

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[Medigraphic.com](http://www.Medigraphic.com)

Histiocitosis de células de Langerhans y tuberculosis pulmonar, ¿asociación fortuita? Presentación de un caso y revisión de la literatura

Fernando Videgaray,* Marcela Martínez,*
Patricia Maldonado,* Hugo Zulaica,* Edgar Vázquez*

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas que contienen numerosas células de Langerhans. Puede existir afectación de pulmón, hueso, piel, hipófisis y ganglios linfáticos, así como de otros sitios menos frecuentemente afectados como sistema nervioso central, hígado, bazo y tiroides. Puede ser localizada o multifocal. La histiocitosis pulmonar de células de Langerhans se refiere a la enfermedad que afecta sólo al pulmón o al pulmón y a otros órganos. La única asociación comprobada para esta patología es el tabaquismo. Los síntomas más frecuentes son: tos no productiva, disnea, pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna y anorexia. El diagnóstico es clínico e histopatológico. El tratamiento consiste en suspender el factor predisponente, tratamiento sintomático y corticoesteroides. Presentamos el caso de un hombre de 44 años de edad, asintomático, al cual se le encontró como hallazgo en una radiografía de tórax un nódulo pulmonar. Éste se extirpó quirúrgicamente y el análisis histopatológico mostró necrosis caseosa compatible con tuberculosis e histiocitosis pulmonar de células de Langerhans. Intentamos probar una relación entre tuberculosis e histiocitosis pulmonar de células de Langerhans.

Palabras clave: Histiocitosis de células de Langerhans del pulmón, tuberculosis, interleucinas, necrosis caseosa, nódulo pulmonar.

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas destructivos que contienen numerosas células de Langerhans. La incidencia y prevalencia precisas son desconocidas.¹

* Servicios de Medicina Interna. Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 11/05/01. Aceptado para publicación: 28/11/01.

Dirección para correspondencia: Dr. Fernando Videgaray Ortega
Centro Médico ABC, Servicio de Medicina Interna
Sur 136 núm. 116, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.
Tel: 5523-08000, ext. 57

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis is a disease of unknown etiology characterized by the presence of granulomas that contain many Langerhans cells. There can be involvement of the lung, bone, skin, pituitary, lymph nodes and other less common sites such as Central Nervous System, liver, spleen and thyroid and it can manifest itself as a localized or multifocal disease. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis refers to disease which affects only the lungs or the lung and other organs as well. No factors such as genes or gender predominance have been related to the disease except for cigarette smoking, although an infectious etiology has been suggested. Non-productive cough, dyspnea, weight loss, fever diaphoresis and anorexia are the most common symptoms. The diagnosis is clinical and histopathological. Treatment consists of suspending cigarette smoking, and administration of corticosteroids and antiinflammatories. We present the case of a 44 year old male with the diagnosis of Pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. He was diagnosed because of the finding of a pulmonary nodule which was surgically removed and for which the anatomopathological result was: caseous necrosis compatible with tuberculosis and Langerhans cell Histiocytosis. We tried to correlate these two entities.

Key words: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis, tuberculosis, interleukin, caseous necrosis, pulmonary nodule.

Hasta el momento, la única asociación probada es con el tabaquismo. Se han realizado múltiples estudios en los cuales se ha tratado de asociar a la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) con diversos estímulos ambientales y/o antigénicos. Sin embargo, hasta ahora, sólo hay evidencia de que pudiera ser un proceso reactivo no neoplásico.¹

La histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HPCL) se presenta principalmente en adultos, siempre afecta pulmón y puede afectar otros órganos, tiene un curso benigno, mejora cuando se suspende el tabaquismo y no hay un tratamiento que haya demostrado claramente ser efectivo.²

En el Centro Médico ABC se han presentado ocho casos de HCL desde 1996, tres de éstos tuvieron histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HPCL).

El primero de estos tres pacientes correspondió a una mujer de 40 años de edad con antecedente de tabaquismo intenso que acudió al hospital por dificultad respiratoria secundaria a un neumotórax espontáneo. La radiografía de tórax mostró un infiltrado intersticial difuso y la tomografía computada (TC) una imagen compatible con histiocitosis. Se realizó toracoscopia con toma de biopsia y el diagnóstico histopatológico fue de HPCL. La paciente recibió tratamiento con esteroides y evolucionó en forma satisfactoria.

El segundo caso fue una mujer de 30 años de edad que acudió con insuficiencia respiratoria. En la radiografía de tórax se encontró una imagen intersticial reticular y nodular de predominio basal. Se tomó una biopsia pulmonar y se diagnóstico HPCL. No conocemos la evolución posterior de esta enferma.

Por último, el caso que presentamos corresponde a un paciente con un nódulo pulmonar en donde coexiste la asociación entre HPCL y tuberculosis pulmonar.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 44 años de edad que acudió al Centro Médico ABC para una revisión médica dos semanas antes de ser ingresado al hospital. Tenía los siguientes antecedentes: tabaquismo intenso con un índice tabáquico de 40 paquetes por año, hipertensión arterial tratada con amlodipina e hipercolesterolemia tratada con dieta. En la radiografía de tórax se detectó un área de mayor opacidad proyectada hacia el segundo arco costal anterior derecho. La tomografía computada de tórax evidenció, en la región apical derecha, un nódulo pulmonar único de 9 mm de diámetro, sin calcificación, de bordes regulares y sin captación de material de contraste. Una radiografía de tórax tomada 18 meses antes no mostraba esta lesión.

Al momento de su ingreso estaba asintomático y la exploración física fue normal. Se le aplicaron estudios de laboratorio. La biometría hemática reportó hemoglobina de 16.8 g/dL, leucocitos de 8,600/mL, con diferencial normal. La velocidad de sedimentación globular fue de 7.0 mm/H. La química sanguínea, las pruebas de función hepática, de función tiroidea y el examen general de orina resultaron normales, lo mismo que una prueba enzimática para detección del virus de inmunodeficiencia humana, la cual fue negativa.

Se realizaron pruebas de función respiratoria que reportaron obstrucción pulmonar leve con disminución del flujo mesoexalatorio, VEF 25-75 de 2.30 litros (56%); después de aplicado el broncodilatador aumentó a 2.82 litros (69%), la capacidad de difusión fue normal y no se detectó restricción pulmonar.

Se realizó broncoscopia y lavado bronquial. Se detectó histiocitos espumosos con hemosiderina. No se logró el acceso a la lesión por lo que se programó para toracoscopia. Durante el procedimiento quirúrgico se extirpó la lesión ya conocida y se encontró otra lesión de 2 cm de diámetro en lóbulo inferior derecho, la cual también fue extirpada.

El estudio de la pieza histológica evidenció neumonitis granulomatosa con extensa necrosis caseosa compatible con tuberculosis. Además, había inflamación crónica inespecífica con fibrosis intersticial y un aumento de macrófagos intraalveolares con pigmento. Focalmente se identificó un conglomerado de histiocitos con hendidura nuclear y numerosos eosinófilos. Esto correspondió a histiocitosis de células de Langerhans (granuloma eosinofílico) pulmonar (HCL focal). Las tinciones para microorganismos fueron negativas. Tres días después, se inició tratamiento con isoniazida.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

Definición

La HCL es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas destructivos que contienen numerosas células de Langerhans (CL). La enfermedad puede ser localizada o multifocal.³ Puede involucrar pulmón, hueso, piel, hipófisis, hígado, ganglios linfáticos y tiroides.⁴ El término de histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HPCL) se utiliza para la enfermedad en adultos, que afecta solamente pulmón o al pulmón y otros órganos.⁵

Aspectos históricos y clasificación

Las células de Langerhans (CL) fueron descritas por Paul Langerhans en 1893. Las describió como: "unas células dendríticas que se encontraban en la epidermis". Las células dendríticas no recibieron mucha atención hasta 1965. En ese año, por medio de la microscopia electrónica se identificaron unas estructuras laminares, llamadas "gránulos de Birbeck", en el citoplasma de las células de Langerhans en pacientes con la enfermedad antes llamada histiocitosis X. Desde entonces se identificó a las células dendríticas como un elemento proliferativo predominante en pacientes con HCL.^{1,5}

En 1971, se elucidó el mecanismo por el cual las células de Langerhans funcionan como macrófagos primarios decisivos que presentan los antígenos externos de la piel a los linfocitos T. En 1953, Louis Lichtenstein, al analizar muchos casos reportados de enfermedades que

por sus diferentes manifestaciones clínicas parecían de etiologías diversas, creó el concepto de que las enfermedades antes llamadas: granuloma eosinofílico del hueso, enfermedad de Letterer-Siwe y enfermedad de Shüller-Christian, tenían manifestaciones relacionadas a la misma enfermedad y propuso el término de histiocitosis X (X por no saber la etiología).¹

En 1973, Christian Nezelof y colaboradores propusieron a las células de Langerhans como el origen de la histiocitosis X.¹ Para evitar confusiones, la Sociedad de Histiocitosis elaboró un sistema simplificado de clasificación basada en el hecho de que esta enfermedad tiene un espectro de manifestaciones clínicas diferentes, de acuerdo al órgano afectado o a la afección de múltiples órganos² (*Cuadro I*).

HISTIOCITOSIS PULMONAR DE CÉLULAS DE LANGERHANS

Incidencia

La incidencia y prevalencia precisas de la HPCL son desconocidas. En un estudio en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial a los que se les realizó biopsia, se encontró HPCL en 5%, lo que sugiere que es una entidad rara.⁶ En adultos, la enfermedad pulmonar es más frecuente que en niños.

Características demográficas

No existen asociaciones familiares o factores genéticos predisponentes, pero por alguna razón es más frecuente en la raza blanca.⁷ No hay un predominio claro en algún sexo. Al principio se creía que era más frecuente en hombres y después que lo era en mujeres; esto probablemente debido al cambio en los hábitos de tabaquismo en ambos sexos.⁷⁻⁹

No se asocia a exposiciones ambientales, la única asociación probada es con el tabaquismo, la gran mayoría, 90% o más de los pacientes con HPCL son fumadores. Además, la enfermedad mejora cuando se suspende el tabaquismo.¹⁰

Células de Langerhans y características histopatológicas de la HPCL

Las células de Langerhans (CL) son células diferenciadas de la línea de los histiocitos que funcionan como presentadoras de antígenos. El término *histiocitos*, corresponde a dos grupos de células del sistema inmunológico: macrófagos y células dendríticas (CD). Las células dendríticas incluyen a su vez a las células indeterminadas, los den-

drocitos dérmicos, las células dendríticas interdigitantes y a las células de Langerhans. Los histiocitos provienen de la médula ósea y desarrollan sus características fenotípicas bajo la influencia de diferentes citocinas como: El factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), la interleucina-3 (IL-3) y la IL-4.^{11,12}

El FEC-GM tiene un papel reconocido en reclutar células de Langerhans hacia los diferentes tejidos.³ En condiciones normales, las células de Langerhans o células que son CD1+ se encuentran en la epidermis, el epitelio oral, el epitelio vaginal, la tráquea, los bronquios, los alvéolos, el intersticio pulmonar, el timo, los ganglios linfáticos y los vasos sanguíneos.¹¹ Después del contacto con algún antígeno, las células de Langerhans migran a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos regionales para presentar el antígeno a las células T; después de esto, aparentemente se convierten en células dendríticas interdigitantes.¹

La acumulación de células de Langerhans es la característica histopatológica esencial para el diagnóstico de HPCL. Además, al ser examinadas mediante microscopía electrónica, las células de Langerhans presentan gránulos de Birbeck y con estudios de inmunohistoquímica expresan CD1a y proteína S-100. Estos marcadores no se detectan en otras células de origen histiocítico. El CD68 no es específico de las células de Langerhans.¹²

Las lesiones clásicas de la HPCL son focales, de aproximadamente 0.4-13 mm, con infiltrados nodula-

Cuadro I. Sistema de clasificación simplificado de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) en adultos.*

Afección de un solo órgano
Pulmón (afección única en más del 85% de los casos con afección pulmonar)
Hueso
Piel
Hipófisis
Ganglios linfáticos
Otros sitios: tiroides, hígado, bazo, sistema nervioso central.
Enfermedad multisistémica
Enfermedad multisistémica con afección pulmonar (5-15% de los casos con afección pulmonar)
Enfermedad multisistémica sin afección pulmonar
Enfermedad histiocítica de múltiples órganos

* Los términos antes usados eran: granuloma eosinofílico (para la HCL con afección de un solo órgano), enfermedad de Letterer-Siwe (para la enfermedad sistémica agresiva que rara vez se presentaba en adultos) y enfermedad de Hand-Schüller-Christian (para la tríada de exoftalmos, diabetes insípida y lesiones óseas que rara vez se presentaba en adultos).

res separados por zonas de pulmón sano. En la mayoría de las lesiones hay eosinófilos, neutrófilos y macrófagos. La presencia de células gigantes, de linfocitos y de células plasmáticas es variable. En 18% de los casos hay cavitación central o formación de quistes, pero la necrosis central es poco común. Con el paso del tiempo hay proliferación de fibroblastos, los cuales depositan colágena y la lesión se torna fibrosa.^{8,9} Los pacientes con enfermedad progresiva muestran confluencia de cicatrices focales y un patrón en panal de abeja, que no se distingue claramente de la fibrosis intersticial idiopática o de otras enfermedades intersticiales del pulmón.¹

Patogénesis

Los histiocitos tienen una capacidad enorme para cambiar tanto funcionalmente como morfológicamente, para secretar citocinas e interactuar entre ellos y otras células. Los histiocitos, incluyendo a las células dendríticas, son sujetos de regulación a la “baja” o a la “alta” por activadores que producen la liberación de citocinas.¹¹

El tabaquismo produce un incremento del número de células de Langerhans en el pulmón, tanto en los pacientes con HPCL, como en los fumadores asintomáticos.¹⁰ El origen del aumento en la población de células de Langerhans se desconoce; sin embargo, se han reconocido algunas citocinas que se producen localmente, éstas son el FNT- α y FEC-GM, entre otras.⁵

Fundamental al problema de la patogénesis es la lesión en sí. ¿Cuál es la naturaleza de este proceso que forma granulomas con colecciones de células de Langerhans y eosinófilos? y ¿cuál puede ser su relación con la tuberculosis, como lo observado en este caso? La tuberculosis forma granulomas con necrosis e histiocitos epitelioides. Estos histiocitos liberan diversas linfocinas, como la interleucina 4 (IL-4) y FEC-GM, que pueden inducir la proliferación de células de Langerhans. Si este estímulo es sostenido y constante, pueden proliferar las células de Langerhans que forman los nódulos.¹³

Algunos estudios indican que esta enfermedad es, probablemente, un trastorno neoplásico clonal, con un comportamiento biológico altamente variable. A pesar de esto, no se han identificado mutaciones genéticas que promuevan la expansión clonal de las células de Langerhans.¹⁴ Además, la HCL no tiene un comportamiento maligno en la mayoría de los pacientes.⁵

El hecho de encontrar numerosas células de Langerhans sin figuras mitóticas y eosinófilos congregados en una configuración granulomatosa, parece sugerir un estímulo antigénico como etiología de la HCL. Se han realizado numerosos cultivos para micobacterias y para

otros microorganismos y no se ha encontrado alguna asociación infecciosa consistente.¹⁵

Maureen A y colaboradores encontraron cierta asociación entre la HCL y la infección por herpesvirus 6; sin embargo, se requieren más estudios para confirmar esto.¹⁶

Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar la asociación entre la HPCL y el tabaquismo. El humo de cigarro induce la secreción de péptidos de células neuroendocrinas pulmonares (péptidos “semejantes a bombesina”) y de glucoproteínas. Estos pueden promover la secreción de citocinas, estimulando histiocitos y fibroblastos, lo que parece preceder a la fibrosis pulmonar.^{16,17}

Características clínicas y diagnóstico

Hasta un 25% de los pacientes con HPCL están asintomáticos. Los síntomas más frecuentes son tos no productiva y disnea. Pueden presentar pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna, anorexia y hemoptisis. Por otra parte, se puede asociar otra sintomatología no pulmonar de acuerdo al órgano afectado.⁷ De 10 a 20% de los casos se presentan como neumotórax espontáneo; esto es más frecuente en hombres jóvenes. La exploración física generalmente es normal, pero puede dar algunos datos auscultatorios de acuerdo a lo avanzado de la enfermedad y a la fibrosis que pudiera existir. Los exámenes de laboratorio no son específicos, con frecuencia se eleva la velocidad de sedimentación globular.^{5,7}

Las pruebas de función pulmonar pueden mostrar obstrucción, restricción o un patrón mixto. Esto depende en gran parte del tabaquismo y no de la HPCL. Lo más característico es la reducción en la capacidad de difusión del monóxido de carbono.¹⁸

En la radiografía de tórax es común encontrar infiltrados, micronodulares e intersticiales, de predominio en el lóbulo medio y en el lóbulo superior. Los infiltrados generalmente son bilaterales y simétricos; en etapas tardías, lo más frecuente es encontrar cambios quísticos. Puede observarse una imagen en panal de abeja o presentarse con neumotórax. El neumotórax, como se había mencionado antes, es frecuente que ocurra como primera manifestación y que sugiera el diagnóstico de HPCL. Los volúmenes pulmonares son normales o están aumentados.^{7,19}

Hay pocos casos reportados de HPCL que se presentan como un nódulo pulmonar solitario en la radiografía de tórax. Fichtebaum CJ y colaboradores reportaron en 1990 el segundo caso de nódulo pulmonar solitario en un paciente con HPCL como única manifestación. Actualmente hay alrededor de cinco casos registrados en la

literatura.²⁰⁻²² En tomografía computada lo más frecuente es encontrar cambios nodulares y quísticos, pueden presentarse adenopatías mediastinales o una imagen en vidrio despolido.^{23,24}

Tratamiento

Suspender el tabaquismo es parte esencial del tratamiento, esto hace que se estabilicen los síntomas en la mayoría de los pacientes con HPCL.^{25,26} Los corticosteroides han sido la piedra angular del tratamiento médico de la HPCL; sin embargo, hay pocos datos que apoyen una mejoría significativa.^{5,7}

El tratamiento sintomático con broncodilatadores y oxígeno suplementario puede ser útil cuando existe deterioro rápido de la función pulmonar.

Se ha sugerido que los medicamentos antiinflamatorios como los esteroides inhalados e inmunosupresores como la ciclofosfamida, podrían retrasar la progresión de la enfermedad, aunque esto no se ha estudiado en detalle. Recientemente, también se han investigado medicamentos que frenan el proceso fibrótico pulmonar como los inmunomoduladores (interferón alfa) y la colchicina.¹

El tratamiento de elección para la enfermedad pulmonar terminal es el trasplante de órgano, aun cuando la enfermedad se encuentre activa. Existe la preocupación de que el órgano donado sea también afectado; sin embargo, esto parece ser extremadamente raro. La supervivencia es mayor al 50%, pero el número total de casos aún es pequeño y los resultados a largo plazo son poco valorables.⁵

DISCUSIÓN

La HPCL es una patología poco frecuente. El humo del cigarro ha sido implicado como el factor causal. El caso que presentamos aquí corresponde a un paciente en el que coexiste tuberculosis pulmonar e histiocitosis de células de Langerhans. Esta asociación es rara y ha sido descrita en la literatura en una sola ocasión.²⁸ ¿Esta asociación puede ser fortuita?

Los granulomas son producidos por partículas no solubles capaces de inducir una respuesta inmune mediada por células. En esta respuesta, los macrófagos fagocitan el material extraño, lo procesan y lo presentan a los linfocitos T. Los linfocitos T se activan y producen citocinas, las cuales forman y mantienen a los granulomas. En el caso de la tuberculosis, los granulomas típicamente se caracterizan por la presencia de necrosis caseosa central. La necrosis caseosa es rara en otras enfermedades granulomatosas. Los patrones morfológicos de los

granulomas son lo suficientemente diferentes como para permitir un diagnóstico razonablemente acertado (efectuado por un patólogo experimentado). Sin embargo, puede haber presentaciones atípicas, por lo que es importante realizar tinciones especiales, cultivos y estudios serológicos. En el caso que presentamos, desafortunadamente no se realizaron cultivos, específicamente para micobacterias, lo cual hubiera confirmado el diagnóstico. Como se mencionó antes, el diagnóstico fue histopatológico.

Durante las últimas décadas, se ha conocido el papel de algunas de las diferentes citocinas involucradas en la formación de granulomas. En el caso de la tuberculosis, dentro de los granulomas se producen IL4 y FEC-GM. La producción de estas citocinas puede generar proliferación de células de Langerhans.¹³

En un estudio reciente se analizaron las citocinas presentes en granulomas pulmonares de siete pacientes con tuberculosis pulmonar. Los siete enfermos fueron positivos para interferón gamma, FNT- α e IL-12p40. De éstos, cuatro fueron positivos para IL-4. En el mismo estudio se analizaron 141 granulomas y se encontró una relación entre FNT- α y necrosis caseosa. Esta asociación estaba modulada por IL-4.²⁹

El paciente que presentamos tiene dos condiciones por las cuales podríamos explicar la coexistencia de tuberculosis e HPCL. En primer lugar el antecedente de tabaquismo (40 paquetes/año), que como explicamos en la patogenia, estimula la proliferación de células de Langerhans. Por otro lado, los granulomas por tuberculosis que se encontraron adyacentes al nódulo de HPCL podrían haber liberado interleucinas que fueran las responsables de la proliferación de las células de Langerhans. Las células de Langerhans coexisten en otras lesiones pulmonares como en la alveolitis fibrosante, en la neumonía intersticial descamativa y en la sarcoidosis. En esta última, la implicación de interleucinas en la proliferación de células de Langerhans es similar por la producción de granulomas, como lo observado en tuberculosis. Incluso en tumores pulmonares primarios se pueden encontrar, como componentes celulares reactivos, células de Langerhans.

CONCLUSIÓN

Presentamos a un paciente con coexistencia de tuberculosis e HPCL. Consideramos que la explicación fisiopatológica consiste en la producción de interleucinas por los granulomas tuberculosos, posiblemente haya habido estimulación de células de Langerhans. Sin embargo, otro factor implicado en este paciente puede ser el tabaquismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nezelof C, Basset F. Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 213-458.
2. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29.
3. Bravencova E, Abdellatif T et al. Langerhans cell granulomatosis are not actively proliferating cells. *Am J Pathol* 1998; 152.
4. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmondson J, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: Diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 85.
5. Vassallo R, Jay H, Ryu, et al. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342.
6. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: Clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30.
7. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of lung: Clinical aspects of primary histiocytosis in the adult. *Medicine* (Baltimore) 1981; 60: 385-396.
8. Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983; 14: 847-856.
9. 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.
10. Zeid NA, Muller HK. Tobacco smoke induced lung granulomas and tumors: Association with pulmonary Langerhans' cells. *Pathology* 1995; 27: 247-254.
11. Blaise E, Favara. Langerhans cell histiocytosis pathobiology and pathogenesis. *Semin Oncol* 1991; 18 (1): 3-7.
12. Chistine H, Cheryl L et al. Langerhans cell histiocytosis immunophenotype and growth fraction. *Human Pathology* 1993; 24: 840-845.
13. Mechanism of necrotizing granuloma formation and its function. *Kekkaku* 1994; 69: 627-649.
14. Willman CL, Busque L, Griffith BB, et al. Langerhans-cell histiocytosis (Histiocytosis X)-A clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 154-160.
15. Liberman, et al. Langerhans cell (Eosinophilic) granulomatosis a clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 519-551.
16. Maureen A, et al. Human herpesvirus 6 is present in lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 642-645.
17. Francus T, Klein RF, Staiano-Coico L, Becker CG, Siskind GW. Effects of tobacco glycoprotein (TGP) on the immune system. II. TGP stimulates the proliferation of human T cells and the differentiation of human B cells into Ig secreting cells. *J Immunol* 1988; 140: 1823-1829.
18. Crausman RS, Jennings CA, Tudor RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr. Pulmonary histiocytosis X: Pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426-435.
19. Lacronique J, Roth C, Battesti JP, Basset F, Chretien J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: A report based on 50 adult cases. *Thorax* 1982; 37: 104-109.
20. Minghini A, et al. Recurrent spontaneous pneumothorax in pulmonary histiocytosis X. *Am Surgeon* 1998; 64: 1040-1042.
21. Velde GP, Thunnissen FB, van Engelshoven JM, Wouters EF. A solitary pulmonary nodule due to eosinophilic granuloma. *Eur Respir J* 1994; 7: 1539-1540.
22. Fichtenbaum CJ, Kleinman GM, Haddad RG. Eosinophilic granuloma of the lung presenting as a solitary pulmonary nodule. *Thorax* 1990; 45: 905-906.
23. Bonelli FS, Hartman TE, Swenson SJ, Sherrick A. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1507-1512.
24. Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM, Mompoin D, Lenoir S. Pulmonary histiocytosis X: Evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989; 172: 255-258.
25. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: Radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452-1455.
26. Von Essen S, West W, Sitorius M, Rennard SI. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. *Chest* 1990; 98: 765-767.
27. Cruthirds TP, Johnson HR. Solitary primary eosinophilic granuloma of lung. *JAMA* 1966; 196: 295-296.
28. Zolotarev VP, Krylov VV, Platonov IuF, Ershov VN. Recurrence of pulmonary tuberculosis in a patient with histiocytosis X. *Probl Tuberk* 1989; 9: 74-75.
29. Fenhalls G, Stevens L, Bezuidenhout J, Amphiett GE, Duncan K, Bardin P, Lukey PT. Distribution of IFN-gamma, IL-4 and TNF-alpha protein and CD8T cells producing IL-12p40 mRNA in human lung tuberculous granulomas. *Immunology* 2002; 105 (3): 325-335.