

Istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans dell'adulto, fumo di tabacco e cessazione: un aggiornamento

Jean Perriot, Elsa Chapot, Morgane Rude-Bache, Michel Underner, Gérard Peiffer, Philippe Arvers

Riassunto

L'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans (PLCH), nota anche come istiocitosi X, appartiene allo spettro delle polmoniti cistiche interstiziali diffuse che di solito colpiscono giovani adulti, quasi esclusivamente fumatori di tabacco o co-utilizzatori di cannabis. Una migliore comprensione della patogenesi della PLCH ha permesso un approccio terapeutico più personalizzato. La potenziale severità della sua evoluzione giustifica una diagnosi precoce e una gestione specifica, compresa l'astinenza da inalanti che ne condizionano la prognosi. I pazienti affetti da PLCH sono spesso forti fumatori che hanno grandi difficoltà a smettere e necessitano il coinvolgimento di professionisti sanitari nella gestione della cessazione dal fumo.

Parole chiave: istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans; istiocitosi X; malattia cistica del polmone; cessazione dal fumo; forti fumatori; strategie di riduzione del rischio.

Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis, tobacco smoking and quitting: an update

Jean Perriot, Elsa Chapot, Morgane Rude-Bache, Michel Underner, Gérard Peiffer, Philippe Arvers

Abstract

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH), also known as histiocytosis X, belongs to the spectrum of diffuse interstitial cystic pneumonia that usually affects young adult, almost exclusively tobacco smokers or co-users of cannabis. A better understanding of the pathogenesis of PLCH has allowed a more individualized therapy approach. The potential severity of its evolution justifies an early diagnosis and a specific management including the abstinence from inhalants which conditions its prognosis. Patients suffering from PLCH often are hard-core smokers experiencing great difficulties to quit and require the involvement of healthcare professionals in smoking cessation management.

Keywords: pulmonary Langerhans cell histiocytosis; histiocytosis X; cystic lung disease; smoking cessation; hard-core smokers; risk-reduction strategies.

Introduzione

L'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans (PLCH), nota anche come istiocitosi X, è una malattia polmonare infiltrativa cistica diffusa. Questa rara malattia colpisce giovani di entrambi i sessi e quasi esclusivamente fumatori di tabacco e/o cannabis. Nonostante i recenti progressi nella comprensione della patogenesi della PLCH, essa rimane poco conosciuta. La cessazione del fumo rimane la componente principale del trattamento che determina la prognosi della malattia e aiuta a fermare il deterioramento della funzionalità respiratoria, limitando il rischio di insufficienza respiratoria o di tumore ai polmoni, tra le altre complicazioni. I pazienti sono fortemente dipendenti dal tabacco e spesso richiedono una gestione in cliniche per la cessazione dal fumo.

Istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans e fumo di tabacco

Istiocitosi a cellule di Langerhans (LCH)

L'istiocitosi a cellule di Langerhans (LCH) è una malattia rara riconosciu-

ta come neoplasia ematopoietica dall'Organizzazione Mondiale della Sanità [1]; l'incidenza nell'adulto è stimata tra gli 1-1,5 casi per milione di persone all'anno. Può colpire pazienti dall'età neonatale ai soggetti più anziani. La classificazione delle forme cliniche della LCH si basa sul numero e sul tipo di organi colpiti. Esiste un'ampia varietà di manifestazioni cliniche: forme unifocali o multifocali, LCH polmonare, malattia multisistemica che associa in varia misura coinvolgimento osseo, cutaneo, ipotalamo-ipofisario, linfonodale, epatico, della milza, polmonare e più raramente neurologico centrale [2]. La prognosi della LCH è variabile: le forme localizzate, che spesso interessano l'osso o il polmone, hanno un decorso più lento con un'alta frequenza di remissione spontanea nei non fumatori, mentre le forme sistemiche hanno spesso una prognosi più severa; un paziente può progredire da una forma localizzata a un coinvolgimento sistemico [1,2]. La LCH, la cui eziologia è al momento sconosciuta, è caratterizzata da un'infiltrazione dei tessuti da parte di cellule dendritiche con

le caratteristiche fenotipiche delle cellule di Langerhans (LC), spesso organizzate in granulomi. La mutazione *BRAF V600E* è presente in circa il 50% dei casi di LCH e alcuni studi hanno rivelato mutazioni della via di traduzione MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) e che la LCH di tipo *BRAF-wild* può ospitare altre mutazioni nei geni della traduzione MAPK-ERK. Tutte queste scoperte molecolari hanno implicazioni per la diagnosi e la gestione della LCH [1].

Istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans (PLCH)

Epidemiologia

Si stima che la PLCH coinvolga il 3-5% degli adulti con malattie infiltrative polmonari diffuse [1,2]. È più comunemente diagnosticata in pazienti di età compresa tra i 20 e i 40 anni, di entrambi i sessi; nel mondo i pazienti affetti da PLCH sarebbero 25-30.000, tra cui circa 1.100 negli Stati Uniti [3]. Un'indagine nazionale condotta in Giappone ha stimato la prevalenza della PLCH pari a 0,27 per 100.000 maschi e 0,07 per 100.000 femmine nella popolazione giapponese [4]. In Francia, l'incidenza annuale della PLCH è di 4-9 casi per

Introduction

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH), also known as histiocytosis X, is a diffuse cystic infiltrative lung disease. This rare disease affects young people of both sexes and almost exclusively smokers of tobacco and/or cannabis. Despite recent progress in understanding pathogenesis of PLCH, it remains poorly understood. Smoking cessation remains the cornerstone of treatment which determines the prognosis of the disease and helps to halt the deterioration of respiratory function by limiting the risk of respiratory failure or lung cancer, among other complications. Patients are highly dependent on tobacco and often require management in smoking cessation clinics.

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis and tobacco smoking

Langerhans cell histiocytosis (LCH)

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease recognized as a hematopoietic neoplasm by the World Health Organization [1]; incidence in adult is estimated at 1-1.5 case per million population per year. It can affect patients from newborns to the elderly. The classification of clinical forms of LCH is based on the number and type of organs affected. There is a wide variety of clinical manifestations: unifocal or multifocal forms, pulmonary LCH, multisystem disease which combines to varying degrees bone, skin, hypothalamic-pituitary, lymph node,

liver, spleen, lung and more rarely central neurological involvement [2]. The prognosis of LCH is variable: localized forms often affecting the bone or the lung have more indolent course with a high frequency of spontaneous remission in non-smokers, systemic form have often severe prognosis; a patient may progress from a localised form to systemic involvement [1,2]. LCH, whose aetiology remains unknown, is characterised by infiltration of tissues by dendritic cells that have the phenotypic characteristics of Langerhans cells, often organised in granulomas. *BRAFV600E* mutation is present in about 50% of LCH cases and studies have revealed MAPK pathway (RAS-RAF-MEK-ERK) muta-

milione di persone, che corrisponde a 50-60 nuovi casi all'anno [5].

Ruolo del fumo nella patogenesi della PLCH

La patogenesi della PLCH è conosciuta solo parzialmente; tuttavia, il suo processo può essere descritto come segue [1-3]:

- 1) le cellule dendritiche (DC) che ospitano una mutazione MAPK attivante si accumulano nel parenchima polmonare, nei pazienti geneticamente predisposti;
- 2) si ha una seconda attivazione del sistema immunitario da parte di un antigene esterno (come il fumo di sigaretta) e la migrazione delle DC nei polmoni; le LC sono un sottogruppo delle DC caratterizzato dalla presenza dei marcatori di superficie cellulare CD1a e langerina;
- 3) si ha un accumulo di linfociti T e cellule immunitarie intorno alle piccole vie aeree con rilascio di mediatori citotossici ed enzimi degradanti a matrice che contribuiscono alla distruzione bronchiolare; le CD producono citochine (IL1- β , GM-CSF, TNF- α ,

TGF- β , etc.) e favoriscono il reclutamento di cellule immunitarie formando noduli gradualmente sostituiti da proliferazione fibroblastica con cicatrici centrali e tentacoli cellulari periferici [6];

- (4) i noduli di PLCH hanno la capacità di distruggere i tessuti circostanti attivando macrofagi e cellule cito-

tossiche che portano alla formazione di dilatazioni cistiche delle vie aeree; le lesioni predominano nella parte superiore e media dei polmoni e diventano più grandi e a pareti sottili con il progredire della malattia (Figura 1) [7].

Solo una minoranza dei fumatori di sigarette sviluppa la PLCH, sugge-

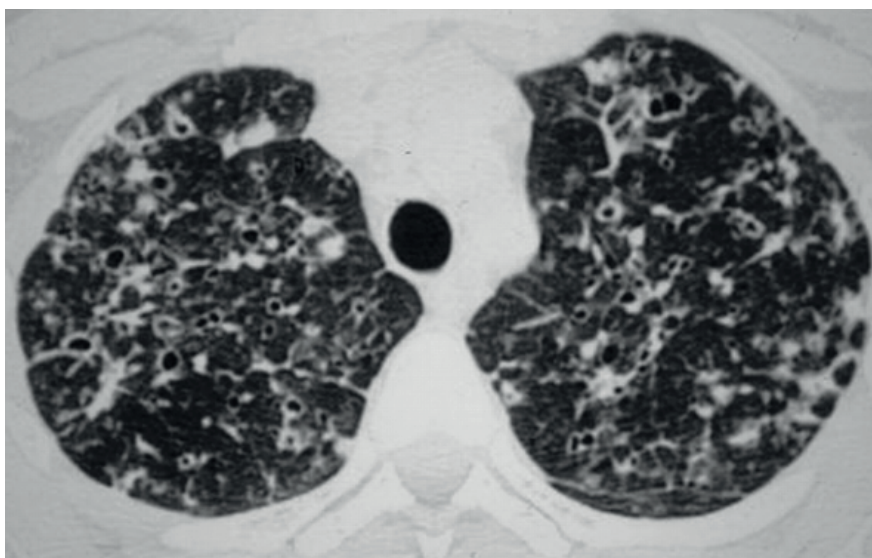


Figura 1 TC del torace in PLCH: noduli irregolari, alcuni di essi come fori scavati a parete sottile.

Figure 1 Chest CT in PLCH: irregular nodules, some of them excavated and thin-walled holes.

tions as well as that BRAF-wild type LCH may harbor other mutations in the MAPK-ERK pathway genes. All these molecular discoveries have implications for the diagnosis and the management of LCH [1].

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH)

Epidemiology

It is estimated that PLCH accounts for 3 to 5% of adults with diffuse lung infiltrative diseases [1-2]. It is most commonly diagnosed in patients aged 20 to 40 years, both sexes; 25 to 30,000 patients would be affected by PLCH in the world, including about 1,100 in the U.S.A. [3]. A national survey conducted in Japan estimated the prevalence of PLCH to

be 0.27 per 100,000 males and 0.07 per 100,000 females in the Japanese population [4]. In France, the annual incidence of PLCH is 4 to 9 cases per million, which corresponds to 50 to 60 new cases per year [5].

Role of smoking in the pathogenesis of PLCH

The pathogenesis of PLCH is incompletely known; however, its process can be described as follows [1-3]:

- 1) Dendritic cells (DCs) harboring activating MAPK mutation accumulate in the pulmonary parenchyma, in patients genetically susceptible.
- 2) A second immune system activation by external antigen (such as cigarette smoke) and migration of DCs to the lungs; Langerhans cells (LCs) are a subset of DCs charac-

terized by the presence of cell surface markers CD1a and langerine;

- 3) Accumulation of T-cells and immune cells around small airways with release cytotoxic mediators and matrix-degrading enzymes which contribute to bronchiolar destruction; CDs produce cytokines (IL1- β , GM-CSF, TNF- α , TGF- β , etc.) and help recruitment of immune cells forming nodules gradually replaced by fibroblastic proliferation with central scarring and peripheral cellular tentacles [6];
- 4) PLCH nodules have the ability for destruction of surrounding tissues by activating macrophages and cytotoxic-cells which leads to formation of cystic airspace dilations; lesions predominate in the

rendo che il fumo di sigaretta non è un singolo agente causale ma un potenziatore nella patogenesi in persone suscettibili. L'insorgenza quasi esclusiva della PLCH nei fumatori suggerisce il ruolo determinante del tabacco nella patogenesi [1-3]. Più del 95% dei pazienti con diagnosi di PLCH è rappresentato da fumatori o ex fumatori ed è stato dimostrato che i bambini con LCH extrapolmonare hanno un rischio molto più elevato di sviluppare un coinvolgimento polmonare in età adulta se iniziano a fumare nell'adolescenza [2,3]. Il fumo di tabacco provoca il reclutamento, la promozione delle DC e la loro sopravvivenza attraverso meccanismi che si oppongono alla apoptosi nel polmone, stimolando la produzione locale di citochine (TNF- α , TGF- β , GM-CSF, chemochine CCL20, CCL7); nel liquido di lavaggio broncoalveolare dei fumatori con PLCH si riscontrano

alti livelli di osteopontina che può attrarre leucociti, macrofagi e DC [1-4]. L'azione del fumo in combinazione con le conseguenze dell'accumulo di cellule dendritiche sembra essere essenziale per lo sviluppo della malattia nei pazienti geneticamente suscettibili che ospitano mutazioni MAPK attivanti nelle DC (80% delle PCLH), in particolare la mutazione *BRAF* V600E (50% delle PCLH) [1]. Uno studio non ha mostrato un aumento di fenotipi con deficit di alfa-1 antitripsina in una serie di pazienti con PLCH [8]. Una delezione omozigote del gene della glutatione S-transferasi M1 nei pazienti con PCHL non è stata studiata (il genotipo *GSTM1* 0/0 è spesso associato a Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva - BPCO grave nei fumatori) [9]. Sarebbe utile indagare la presenza di mutazioni a carico del locus *CHRNA2/CHRNA3/CHRN4* del cromosoma 15q25 che codifica

le subunità $\alpha 5$, $\alpha 3$, $\beta 4$ dei recettori nicotinici, che sono associate alla dipendenza da nicotina (e al rischio di tumore del polmone o di BPCO) [10] e che potrebbero spiegare la ragione per cui molti pazienti con PCHL sono forti fumatori.

Diagnosi e gestione della PLCH

La PLCH viene generalmente identificata tramite sintomi respiratori aspecifici (tosse, dispnea, respiro sibilante), pneumotorace spontaneo (talvolta ricorrente) o radiografie del torace di routine [2,3,11]. Tuttavia, la diagnosi può essere effettuata in un'ampia varietà di situazioni: nei bambini, dove la forma isolata di PLCH è più rara che negli adulti [12]; nei fumatori anziani [13]; nell'esposizione al fumo passivo [14]; associata a tubercolosi polmonare [15] o a infezione da HIV [16]. La comparsa di emottisi è insolita e giustifica la ricerca di una complicanza (bronchite

upper and middle parts of the lungs and become larger and thin-walled as the disease progresses (Figure 1) [7].

Only a minority of cigarette smokers develop PLCH suggesting that cigarette smoke is not single causative agent but potentiator in pathogenesis in susceptible people. The almost exclusive occurrence of PLCH in smokers suggests the involvement of tobacco in pathogenesis [1-3]. More than 95% of patients diagnosed with PLCH are current or former smokers and It has been shown that children with extrapulmonary LCH have a much higher risk of developing pulmonary involvement in adulthood if they become smokers in adolescence [2,3]. Tobacco smoke causes recruitment, promotion of DCs and their survival by anti-apoptotic mechanisms in the lung, stimulating the local production of cytokines (TNF- α , TGF- β , GM-CSF, chemokine CCL20, CCL7); high levels of osteopontin that

may attract leukocytes, macrophages and DCs is found in bronchoalveolar lavage fluid in smokers with PLCH [1-4]. The action of smoking in combination with the consequences of dendritic cell accumulation seems to be essential for the development of the disease in genetically susceptible patients harboring activating MAPK mutation in DCs (80% of PCLH), in particular the *BRAF* V600E mutation (50% of PCLH) [1]. One study showed no increase in alpha-1 antitrypsin-deficient phenotypes in a series of patients with PLCH [8]. A homozygous deletion of the glutathione S-transferase M1 gene in patients with PCHL has not been investigated (the *GSTM1* 0/0 genotype is frequently associated with severe COPD in smokers) [9]. It would be useful to investigate the presence of mutations affecting the *CHRNA2/CHRNA3/CHRN4* locus of chromosome 15q25 encoding the $\alpha 5$, $\alpha 3$, $\beta 4$ subunits of the nicotinic receptors, which

are associated with nicotine addiction (and risk of lung cancer or COPD) [10] which could explain that many patients with PLCH are heavy smokers.

Diagnosis and management of PLCH

PLCH generally is identified in the context of nonspecific respiratory symptoms (cough, dyspnea, wheezing), spontaneous pneumothorax (sometimes recurrent) or on routine chest X-ray [2,3,11]. However, the diagnosis can be made in a wide variety of situations: in children where the isolated form of PLCH is rarer than in adults [12], in elderly smokers [13], in second hand smoking exposure [14], associated with pulmonary tuberculosis [15] or HIV infection [16]. The occurrence of hemoptysis is unusual and justifies the search for a complication (infectious bronchitis, lung cancer or *Aspergillus* colonization) [2,3,11]. Bronchial fibroscopy with bronchoalveolar lavage may show macrophagic alveolitis with a moderate increase in eosinophils

infettiva, tumore polmonare o colonizzazione da *Aspergillus*) [2,3,11]. La fibroscopia bronchiale con lavaggio broncoalveolare può mostrare un'alveolite macrofagica con un moderato aumento degli eosinofili (<10%) e poca utilità del test delle cellule CD1a. La biopsia polmonare rivela un accumulo di LC (che esprimono CD1a e langerina) organizzate in granulomi nella parete dei bronchioli distali [2,3,11]. I test di funzionalità polmonare (PFT) identificano un disturbo ventilatorio ostruttivo nel 90% dei pazienti, con una diminuzione della capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio (DL_{CO}) nel 70% dei pazienti. I test di funzionalità polmonare possono identificare una funzione normale (10%), difetti restrittivi o combinati [2,3,11]. Il *check-up* cerca l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) e altre localizzazioni viscerali della LCH [1-3,11].

La gestione della PLCH [1-3,11] comprende la prevenzione delle infezioni, il trattamento con broncodilatatori, la riabilitazione respiratoria e persino l'ossigenoterapia a lungo termine. Trattamento dello pneumotorace. La cladribina è un citostatico analogo della purina utilizzato nelle forme progressive; allo stadio di PAH grave, alcuni pazienti possono beneficiare del trapianto di polmone. Smettere di fumare è indispensabile per arrestare la progressione della PLCH.

PLCH e cessazione del fumo

Benefici della cessazione del fumo

Il decorso della PLCH è variabile [5]. Uno studio retrospettivo multicentrico [17] ha dimostrato che il 50% dei pazienti presentava una compromissione della funzione ventilatoria a 5 anni; il 40% dei pazienti sviluppava un disturbo ventilatorio ostruttivo che precedeva l'estensione delle le-

sioni visibili alla TC del torace. Alcuni di loro hanno avuto una rapida diminuzione del FEV_1 dopo la diagnosi; essere fumatore è risultato un fattore prognostico per il rapido deterioramento della funzione respiratoria. Uno studio condotto su pazienti con PLCH ha rilevato che la PAH si manifesta entro 10 anni [18]. Uno studio prospettico multicentrico [19] ha incluso 58 pazienti con nuova diagnosi di PLCH con un *follow-up* di due anni. Gli obiettivi dello studio erano stimare l'incidenza della progressione precoce della malattia e valutare l'impatto del fumo sulla funzione polmonare rispetto ai valori basali. A ogni visita (ogni 3 mesi) lo stato di fumo è stato registrato sulla base delle autodichiarazioni dei pazienti e della misurazione della cotinina urinaria. L'incidenza cumulativa del deterioramento della funzione polmonare a 24 mesi è stata del 38% (22% per FEV_1 e DL_{CO} , 9% per FVC). Nell'a-

(<10%) and little benefit from CD1a cell testing. Lung biopsy reveals accumulation of Langerhans cells (expressing CD1a and langerin) organised in granulomas in the wall of the distal bronchioles [2,3,11]. Pulmonary function tests (PFTs) identify an obstructive ventilatory disorder in 90% of patients with decreased diffusing capacity of lung for carbon monoxide (DL_{CO}) in 70% of patients PFTs can identify normal function (10%), restrictive or combined defects [2,3,11]. The check-up looks for pulmonary arterial hypertension (PAH) and other visceral locations of LCH [1-3,11]. The management of PLCH [1-3,11] includes infection prevention, treatment with bronchodilators, respiratory rehabilitation, and even long-term oxygen therapy. Treatment of pneumothorax. Cladribine is a purine analogue cytostatic used in progressive forms; at the stage of severe PAH, some patients may benefit from lung transplantation.

Stopping smoking is imperative to halt the progression of PLCH.

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis and smoking cessation

Benefits of stopping smoking

The course of PLCH is variable [5]. A retrospective multicenter study [17] has shown that 50% of the patients had an impairment of their ventilatory function at 5 years; 40% of the patients developed an obstructive ventilatory disorder preceding the extension of the lesions visible on the chest CT scan. Some of them had a rapid decrease in FEV_1 after diagnosis, smoking status was a prognostic factor for the rapid deterioration of respiratory function. A study conducted in patients with PLCH has found that PAH occurs within 10 years [18]. A prospective, multicentre study [19] has included 58 patients newly diagnosed PLCH with a two

year follow-up. The aims of the study were to estimate the incidence of early progression of the disease and to evaluate the impact of smoking status on lung function outcomes compared with baseline values. At each visit (every 3 months) smoking status was recorded on the patients' self-reports and urinary cotinine measurements. The cumulative incidence of lung function deterioration at 24 months was 38% (22% for FEV_1 and DL_{CO} , 9% for FVC). In the multivariate analysis, smoking status and PaO_2 at inclusion were the only factors associated with the risk of lung function defect. Being a non-smoker was associated with a decreased risk of lung function deterioration. Cases reports have described improvement or complete resolution of extensive lesions visible on the chest CT scan of PLCH associated with normalization of the clinic after a few months of smoking abstinence [20-24]. Others have reported regres-

nalisi multivariata, fumare e la PaO₂ al momento dell'inclusione sono stati gli unici fattori associati al rischio di difetto della funzione polmonare. L'essere non fumatore è risultato associato a un minor rischio di deterioramento della funzione polmonare. Alcuni case report hanno descritto un miglioramento o una completa risoluzione delle lesioni estese visibili alla TC del torace della PLCH, associata alla normalizzazione della clinica dopo alcuni mesi di astinenza dal fumo [20-24]. Altri hanno riportato la regressione del coinvolgimento polmonare ed extrapolmonare dopo la cessazione del fumo [25]. Alcuni studi sottolineano il ruolo determinante del fumo nella prognosi della PLCH [26-27]. Ciò giustifica l'astinenza dal fumo che sottrae i pazienti all'esposizione al fumo di sigaretta, interrompendo la cascata fisiopatologica che porta al danno tissutale.

Ostacoli alla cessazione

Uno studio trasversale ha incluso pazienti adulti con LCH visitati in un centro di riferimento francese tra gennaio 2012 e gennaio 2013 [28]. I pazienti hanno completato test auto-riportati: la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD), la *Barratt Impulsivity Scale*, versione 10 francese (BIS-10), il *Cannabis Use Disorders Identification Test* (CUDIT) per determinare la prevalenza puntuale di sintomi psicologici significativi e di disturbi da uso di sostanze. Sui 71 pazienti, di cui 49 con PLCH (45 di loro erano fumatori attivi), sono stati rilevati numerosi disturbi: ansia (31%), sintomi depressivi (6%), impulsività (14%), abuso di alcool (14%), il 17% dei pazienti era consumatore regolare di cannabis (il 50% aveva un punteggio CUDIT suggestivo di un disturbo da uso di cannabis). Suggestire la cessazione del fumo può aiutare i pazienti a smettere da

soli alla diagnosi di PLCH. Tuttavia, smettere di fumare è spesso una sfida per i fumatori cronici [29]; in uno studio prospettico multicentrico, solo il 20% dei pazienti con PLCH ha smesso di fumare dopo 24 mesi di follow-up [17].

Aiutare i fumatori con PCLH a smettere di fumare?

Individuazione precoce delle malattie respiratorie croniche nei giovani fumatori

Molti studi riportano una minore autoefficacia a smettere di fumare associata a disturbi depressivi con un impatto negativo sulla cessazione del fumo nei fumatori con malattie respiratorie croniche [30]. La diagnosi di difetti respiratori che designa questi fumatori come forti fumatori viene spesso fatta troppo tardi. Tuttavia, una recente metanalisi ha chiaramente dimostrato l'efficacia e la sensibilità degli spirometri portatili (NEO-6,

sion of pulmonary and extra-pulmonary involvement occurring after smoking cessation [25]. Studies emphasize the determining role of smoking in the prognosis of PLCH [26-27]. This justifies smoking abstinence which removes patients from exposure to cigarette smoke, which interrupts the pathophysiological cascade leading to tissue damage.

Barriers to quitting

A cross-sectional study included adult patients with LCH seen at a French referral center between January 2012 and January 2013 [28]. Patients completed self-reported tests: the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), the Barratt Impulsivity Scale, French version 10 (BIS-10), the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) to determine the point prevalence of significant psychological symptoms and substance use disorders. Of the 71 patients whom 49 with PLCH (45 of them were active smokers), numerous disorders were

detected: anxiety (31%), depressive symptoms (6%), impulsivity (14%), alcohol abuse (14%), 17% of the patients were regular cannabis users (50% had a CUDIT score suggestive of a cannabis use disorder). Brief advice to stop smoking may help patient to quit on their own at the diagnosis of PLCH. However, stopping smoking often is a challenge in heavy chronic smokers [29]; in a prospective, multicenter study, only 20% of patients with PLCH quit smoking after 24 months of follow-up [17].

Helping smokers with PCLH to quit smoking?

Early detection of chronic respiratory disease in young smokers

Many studies report less self-efficacy to stop smoking associated to depressive disorders with a negative impact on quitting in smokers with chronic respiratory diseases [30]. The diagnosis of respiratory defects which designates these smokers as

hard-core smokers is often made too late. However, a recent meta-analysis has clearly demonstrated the efficacy and sensibility of portable spirometers (NEO-6, PIKO-6) in the diagnosis of early obstructive ventilatory disorder [31].

A multicenter survey of smokers (n=1,918) seeking treatment for the first time in smoking cessation clinics to assess predictors of smoking cessation analysed self-reported questionnaires (Richmond test, *Fagerström Test for Nicotine Dependence*, *Hospital Anxiety Scale*), clinical signs and the results of miniaturized spirometry. 7.5% of smokers presented an obstructive ventilatory disorder; they were more addicted to tobacco [32]. Professionals involved in the care of smokers should use these breath measurement tools as part of their support for smoking cessation.

Smoking cessation management

Smokers with PLCH require management in smoking cessation clinics.

PIKO-6) nella diagnosi precoce dei disturbi ventilatori ostruttivi [31].

Un'indagine multicentrica su fumatori ($n = 1.918$) che si rivolgevano per la prima volta a cliniche per la cessazione dal fumo per valutare i fattori predittivi della cessazione dal fumo ha analizzato questionari auto-riferiti (test di Richmond, *Fagerström Test for Nicotine Dependence*, *Hospital Anxiety Scale*), segni clinici e risultati della spirometria miniaturizzata. Il 7,5% dei fumatori presentava un disturbo ventilatorio ostruttivo; essi erano maggiormente dipendenti dal tabacco [32]. I professionisti coinvolti nella gestione

dei fumatori dovrebbero utilizzare questi strumenti di misurazione del respiro come parte del loro supporto per la cessazione del fumo.

Gestione della cessazione del fumo
I fumatori con PLCH devono essere seguiti in cliniche per la cessazione del fumo. La completa cessazione è l'unico modo per ridurre il rischio di un rapido deterioramento della funzione polmonare, che non può essere raggiunto con una semplice riduzione del consumo [33]. L'intervento di cessazione (Figura 2) inizia dopo una valutazione esaustiva del consumo di fumo [34]. Nella popolazione generale, le terapie sostitutive della nicotina

(NRT) forniscono un tasso di astinenza a 6 mesi più elevato (rischio relativo, $RR = 1,55$; intervallo di confidenza, 95% CI: 1,49-1,1) rispetto ai controlli [35]; la combinazione di due forme di dosaggio fornisce tassi di astinenza dal fumo più elevati ($RR = 1,25$; 95% CI: 1,15-1,36) rispetto a una singola forma [35], il bupropione fornisce un tasso di astinenza simile a quello del cerotto (odds ratio, $OR = 1,88$; 95% CI: 1,60-2,06) [36], la vareniclina è il farmaco più efficace per smettere di fumare ($OR = 2,88$; 95% CI: 2,40-3,47) [36]. La combinazione di farmacoterapia e interventi comportamentali migliora il tasso di astinenza ($RR = 1,83$;

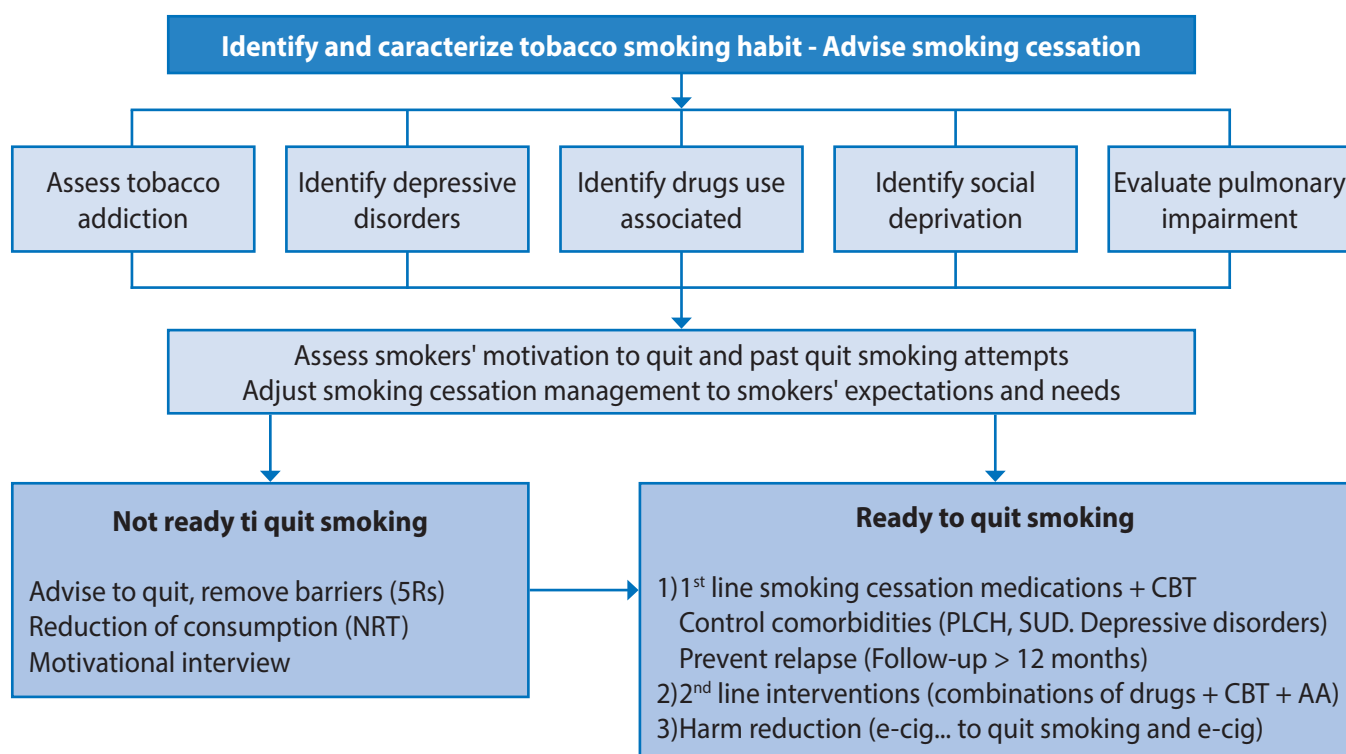


Figura 2 Gestione della cessazione del fumo nei fumatori con PLCH. Abbreviazione: 5R = Rilevanza, incoraggiare il paziente indicandogli perché smettere è personalmente rilevante. Rischi, chiedere al paziente di identificare le potenziali conseguenze negative del fumo. Ricompense, chiedere al paziente di identificare i potenziali benefici della cessazione. Resistenze, chiedere al paziente di identificare barriere o impedimenti a smettere. Ripetizione, ripetere l'intervento motivazionale a ogni interazione tra clinico e paziente; CBT = terapia cognitiva e comportamentale; SUD = disturbo da uso di sostanze; PLCH = istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans; NRT = terapia sostitutiva della nicotina; e-cig = sigaretta elettronica; AA = assistenza aggiuntiva (esercizio fisico, stimolazione cerebrale non invasiva, tecnologie di realtà virtuale).

Figure 2 Management of smoking cessation in smokers with PLCH. Abbreviation: 5Rs = Relevance, encourage the patient to indicate why quitting is personally relevant. Risks, ask the patient to identify potential negative consequences of smoking. Rewards, ask the patient to identify potential benefits of quitting. Roadblocks, ask the patient to identify barriers or impediments to quitting. Repetition, repeat the motivational intervention at every interaction of clinician and patient; CBT = Cognitive and behavioral therapy; SUD = substance use disorder; PLCH = Pulmonary Langerhans cell histiocytosis; NRT = Nicotine replacement therapy; e-cig = Electronic cigarette; AA = Additional assistance (physical exercise, non-invasive brain stimulation, virtual reality technologies).

95% CI: 1,01-3,31) rispetto alla singola farmacoterapia [37]. È stato osservato che i pazienti con disturbi psichiatrici tollerano bene questi farmaci rispetto al placebo [38].

Gli interventi standard possono essere insufficienti nei forti fumatori e vale la pena provare strategie alternative. Esse comprendono le farmacoterapie (trattamento pre-cessazione, riduzione assistita con NRT per smettere, farmaci estesi o combinati: NRT con bupropione, vareniclina o altri farmaci, vareniclina con bupropione, sertralina con buspirona) [39]. L'esercizio fisico [40], le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva [41] riducono il *craving* dopo l'intervento, le tecnologie di realtà virtuale [42] e gli interventi comportamentali aiutano a prevenire le ricadute dopo aver smesso.

La riduzione del danno è efficace nei fumatori con PLCH?

I prodotti a tabacco riscaldato sono forme di somministrazione di nicotina considerate come alternativa meno dannosa alle sigarette; essi hanno il potenziale di aumentare lo stress ossidativo e le infezioni del tratto respiratorio e non sembrano essere un'opzione valida per una strategia di riduzione del rischio [43]. Le sigarette elettroniche (e-cig) generano un aerosol contenente nicotina che, se usato esclusivamente, è meno tossico del fumo di sigaretta tradizionale e può aiutare alcuni fumatori a smettere [44]. La sua nocività a lungo termine non è ben nota; l'aerosol delle e-cig potrebbe generare stress ossidativo, risposte infiammatorie e danni al DNA [45] e un caso di HLP è stato riportato in un utilizzatore di e-cig [46]. Tuttavia, la potenziale tossicità della sigaretta elettronica deve essere bilanciata con le conseguenze deleterie del fumo prolungato [46].

Complete smoking cessation is the only way to reduce the risk of rapid lung function deterioration, which cannot be achieved by simply reducing consumption [33]. The cessation intervention (Figure 2) begins after an exhaustive assessment of smoking [34]. In the general population, nicotine replacement therapies (NRT) provide higher 6-months abstinence rate (RR = 1.55; 95% CI: 1,49-1,1) vs. control [35]; combining two dosage forms provides higher smoking abstinence rates (RR = 1.25; 95% CI: 1.15-1.36) vs a single form [35], bupropion provides a similar abstinence rate to the patch (OR = 1.88; 95% CI: 1.60-2.06) [36], varenicline is the most effective smoking cessation medication (OR = 2.88; 95% CI: 2.40-3.47) [36]. Combined pharmacotherapy and behavioral interventions improves the abstinence rate (RR = 1.83; 95% CI: 1.01-3.31) vs single pharmacotherapy [37]. Patients with psychiatric disorders tolerate these drugs well compared to placebo [38].

Standard interventions may be insufficient in hard-core smokers and alternative strategies are worth trying. They include pharmacotherapies (pre-quit treatment, assisted reduction with NRT to quit, extended or combined medications: NRT with bupropion, varenicline or other drugs, varenicline with bupropion, sertraline with buspirona) [39]. Physical exercise [40], non-invasive brain stimulation techniques [41] reduce craving after intervention, virtual reality technologies [42] and behavioral interventions help prevent relapse after quitting.

Is harm reduction efficient in smokers with PLCH?

Heated tobacco products are forms of nicotine delivery intended as a less harmful alternative to cigarettes; they have the potential to increase oxidative stress and respiratory tract infections and do not appear to be a compelling option for a risk reduction strategy [43].

Electronic cigarettes (e-cig.) generate a nicotine-containing aerosol that is

Conclusioni

La diagnosi di PLCH dovrebbe essere discussa nei giovani fumatori di tabacco o consumatori di cannabis che presentano sintomi respiratori aspecifici, pneumotorace spontaneo o disfunzioni respiratorie. La cessazione del fumo è essenziale per controllare il decorso della malattia. I fumatori con PLCH spesso hanno difficoltà a smettere di fumare; questo giustifica il coinvolgimento degli operatori sanitari nelle cliniche per la cessazione del fumo per aiutarli a smettere.

[*Tabaccologia* 2022; XX(3):14-23]

<https://doi.org/10.53127/tblg-2022-A020>

Jean Perriot

Dispensaire "Emile Roux",
Centre départemental de santé,
Clermont-Ferrand, Francia

✉ perriotjean@gmail.com

much less toxic than conventional cigarette smoke when used exclusively and may help some smokers quit [44]. Its long-term harmfulness is not well known; e-cig aerosol could generate oxidative stress, inflammatory responses, and DNA damage [45] and a case of HLP has been reported in an e-cig user [46]. However, the potential toxicity of e-cig. must be balanced against the deleterious consequences of continued smoking [46].

Conclusion

The diagnosis of PLCH should be discussed in young tobacco smokers or cannabis users presenting nonspecific respiratory symptoms, spontaneous pneumothorax or breathing dysfunction. Smoking cessation is essential to control the course of the disease. Smokers with PLCH often experience difficulties in stopping smoking; this justifies the involvement of health care professionals in smoking cessation clinics to support them to quit.

Elsa Chapot

Dispensaire "Emile Roux",
Centre départemental de santé,
Clermont-Ferrand, Francia

Morgane Rude-Bache

Service de Pneumologie,
Centre Hospitalier Universitaire,
Clermont-Ferrand, Francia

Michel Underner

Unité de Recherche Clinique, Centre
Hospitalier Henri Laborit, Université de
Poitiers, Poitiers, Francia

Gérard Peiffer

Service de Pneumologie, Centre
Hospitalier Régional de Metz-Thionville,
Metz, Francia

Philippe Arvers

Université Grenoble-Alpes, Institut
Rhône-Alpes-Auvergne de Tabacologi,
Saint-Martin d'Hyères, Francia

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

Bibliografia

- Goyal G, Tazi A, Go RS, Rech KL, Pircarsic JL, Vassallo R, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* 2022;139:2601-21. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014343>
- Vassallo R, Harari S, Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax* 2017;72:937-45. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210125>
- Shaw B, Borchers M, Zander D, Gupta N. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41:269-79. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700996>
- Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Tamakoshi A, Kuriyama T; Respiratory Failure Research Group of Japan. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001;40:998-1003. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.40.998>
- Obert J, Tazi A. Pulmonary manifestations of Langerhans cell histiocytosis. *Rev Mal Respir* 2015;32:850-66. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.01.005>
- Poellinger A, Berezowska S, Myers JL, Huber A, Funke-Chambour M, Guler S, et al. The octopus sign - A new HRCT sign in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:937. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040937>
- Radzikowska E. Update on pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Front Med (Lausanne)* 2021;7:582581. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.582581>
- McCarthy C, Bugnet E, Benattia A, Keane MP, Vedie B, Lorillon G, et al. Clarifying the relationship between pulmonary Langerhans cell histiocytosis and alpha 1 antitrypsin deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:72. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01720-9>
- Baranova H, Perriot J, Albuissou E, Ivaschenko T, Baranov VS, Hemery B, et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis. *Hum Genet* 1997;99:822-6. <https://doi.org/10.1007/s004390050455>
- Santoro A, Tomino C, Prinzi G, Lammona P, Cardaci V, Fini M, et al. Tobacco smoking: risk to develop addiction, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2019;14:39-52. <https://doi.org/10.2174/157489281466190102122848>
- Lorillon G, Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017;26:170070. <https://doi.org/10.1183/16000617.0070-2017>
- Barclay M, Devaney R, Bhatt JM. Paediatric pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Breathe* 2020;16:200003. <https://doi.org/10.1183/20734735.0003-2020>
- Jeelani HM, Ehsan H, Sheikh MM, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in an elderly smoker. *Cureus* 2020;12:e10377. <https://doi.org/10.7759/cureus.10377>
- Sawalha L, Kumar A, Arshad A, Riaz A, Mahboob H. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: radiologic resolution following cessation of second hand smoking. *Clin Respir J* 2017;11:1063-7. <https://doi.org/10.1111/crj.12445>
- Gao L, Li H, Li G, Liu W, Li J, Zhang W. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis with cervical lymph node involvement, and coexistence with pulmonary tuberculosis and right pneumothorax: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:2146-52.
- Kuhnert C, Humblot S, Chaouat A, Lalanne H, Pasquali JL, Martin T, et al. Pulmonary histiocytosis, then bronchiolo-alveolar cancer in HIV-1 infection. *Presse Med* 2002;31:885-7.
- Tazi A, Marc K, Dominique S, de Bazelaire C, Crestani B, Chinet T, et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2012;40:905-12. <https://doi.org/10.1183/09031936.00210711>
- Le Pavée J, Lorillon G, Jaïs X, Tchekrakian C, Feuillet S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012;142:1150-7. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2490>
- Tazi A, de Margerie C, Naccache JM, Fry S, Dominique S, Jouneau S, et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:30. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0249-2>
- Chong SG, Samaha M, Samaha G, Casserly B. Rapid resolution of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013009948. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009948>
- Wang FF, Liu YS, Zhu WB, Liu YD, Chen Y. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: a case report. *World J Clin Cases* 2019;7:1892-8. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i14.1892>
- Wolters PJ, Elicker BM. Subacute onset of pulmonary Langerhans cell histiocytosis with resolution after smoking cessation. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:e64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0974IM>
- Li Y, Cai HR, Ma M, Wang LJ, Yang J, Ding JJ, et al. A case of pulmonary Langerhans cell histiocytosis with BRAF V600E-negative and MAP2K1-positive mutations presenting as diffuse nodules in chest high-resolution computed tomography after smoking cessation. *Chin Med J (Engl)* 2016;129:1384-6. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.182844>
- Ninaber M, Dik H, Peters E. Complete pathological resolution of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Respirol Case Rep* 2014;2:76-8. <https://doi.org/10.1002/rcr2.54>
- Routy B, Hoang J, Gruber J. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis with lytic bone involvement in an adult smoker: regression following smoking cessation. *Case Rep Hematol* 2015;2015:201536. <https://doi.org/10.1155/2015/201536>
- Aydoğdu K, Günay E, Fındık G, Günay S, Ağaçkiran Y, Kaya S, et al. Pul-

monary Langerhans cell histiocytosis; characteristics of 11 cases. *Tuberk Toraks* 2013;61:333-41. <https://doi.org/10.5578/tt.5944>

27. Perriot J, Underner M, Peiffer G, Arvers P. Smoking cessation in smokers with pulmonary Langerhans cell histiocytosis - considerations from the management of ten patients. *Rev Mal Respir* 2021;38:157-63. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.10.005>

28. Bugnet E, Gupta N, Lorillon G, Arabzadeh-Bouchez S, Lemogne C, Chevret S, et al. Psychological features of adult patients with Langerhans cell histiocytosis. *PLoS One* 2021;16:e0246604. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246604>

29. Perriot J, Underner M, Peiffer G, Le Houezec J, Samalin L, Schmitt A, et al. Helping the "hard-core" smokers. *Rev Mal Respir* 2012;29:448-61. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.09.048>

30. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J* 2015;46:61-79. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092614>

31. Zhou J, Li X, Wang X, Yu Na, Wang W. Accuracy of portable spirometers in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease a meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2022;32:15. <https://doi.org/10.1038/s41533-022-00275-x>

32. Pougnet R, Heno G, Zanin A, Christine L, Maryline le B, Ronan G, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease in smoking cessation clinics in France. *Addict Health* 2016;8:1-8.

33. Berlin I. Is harm and risk reduction efficient and what are its limits for tobacco? *Addictologie* 2017;39:S107-16.

34. Perriot J, Underner M, Peiffer G, et al. Helping smoking cessation in COPD, asthma, lung cancer, operated smokers. *Rev Pneumol Clin* 2018;74:170-80. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.03.008>

35. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD000146. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub5>

36. Cahill K, Stevens S, Perera R, Dautzenberg B. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.03.008>

37. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD008286. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008286.pub3>

38. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)

39. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Harika-Germaneau G, Jaafari N. Smoking cessation: pharmacological strategies different from standard treatments. *Rev Pneumol Clin* 2018;74:205-14. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.04.008>

40. Abrantes AM, Farris SG, Minami H, Strong DR, Riebe D, Brown RA. Acute effects of aerobic exercise on affect and smoking craving in the weeks before and after a cessation attempt. *Nicotine Tob Res* 2018;20:575-82. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntx104>

41. Song S, Zilverstand A, Gui W, Pan X, Zhou X. Reducing craving and consumption in individuals with drug addiction, obesity or overeating through neuromodulation intervention: a systematic review and meta-analysis of its follow-up effects. *Addiction* 2022;117:1242-55. <https://doi.org/10.1111/add.15686>

42. Keijsers M, Vega-Corredor MC, To-mintz M, et al. Virtual reality technology use in cigarette craving and smoking interventions (I "virtually" quit): systematic review. *J Med Internet Res* 2021;23:e24307. <https://doi.org/10.1111/add.15686>

43. Znyk M, Jurewicz J, Kaleta D. Exposure to heated tobacco products and adverse health effects, a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:6651. <https://doi.org/10.3390/ijerph18126651>

44. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub4>

45. Wang L, Wang Y, Chen J, Liu P, Li M. A review of toxicity mechanism studies of electronic cigarettes on respiratory system. *Int J Mol Sci* 2022;23:5030. <https://doi.org/10.3390/ijms23095030>

46. McCormick W, Baykara Y, Siddique A, Islam T, Kechter A, Krueger EA, et al. Lung findings in a patient with a history of nicotine vaping and cannabis smoking. *R I Med J* 2022;105:36-40. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30189>

47. Bates CD. POINT: e-cigarette use for harm reduction in tobacco use disorder? Yes. *Chest* 2021;160:807-9. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.046>



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CCBY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>