

# Pneumothorax spontané et récidivant comme présentation initiale d'une histiocytose pulmonaire : à propos d'un cas clinique et revue de la littérature

Anne-Louise Kollegger<sup>1</sup>, Vi Doan<sup>2</sup>, Geneviève Derue<sup>3</sup>

Spontaneous and recurrent pneumothorax revealing pulmonary Langerhans cell histiocytosis: clinical case report and literature review

Langerhans cell histiocytosis is a rare disease that at times presents as an infiltrative lung disease, especially among smokers. We have herein reported the case of a young woman, who had been treated for histiocytosis in her childhood, presenting with spontaneous pneumothorax. CT scan revealed pulmonary Langerhans cell histiocytosis. A second pneumothorax episode with a permanent air leak made surgical treatment necessary. Given that the pneumothorax recurred, with the lung failing to expand, we conducted a literature review on this issue. This review revealed pneumothorax to occur in 10-20% of adult patients presenting pulmonary histiocytosis, with a high rate of recurrence.

## KEY WORDS

Langerhans cell histiocytosis, pulmonary histiocytosis, pneumothorax.

L'histiocytose de Langerhans est une maladie rare, qui peut se présenter sous plusieurs formes dont une forme pulmonaire chez les adultes fumeurs. Nous rapportons le cas d'une femme de 20 ans, traitée dans l'enfance pour une histiocytose, qui se présente pour pneumothorax spontané. Un CT-scan révèle une histiocytose pulmonaire. Une récurrence de pneumothorax avec une fuite aérienne persistante amène à réaliser un talcage pleural. Suite à la mauvaise évolution initiale, nous avons revu les cas rapportés dans la littérature. Le pneumothorax survient chez 10 à 20% des patients atteints d'histiocytose pulmonaire et le risque de récurrence est élevé.

## Que savons-nous à ce propos ?

L'histiocytose de Langerhans est rare et sa cause est mal connue. Une forme pulmonaire peut se développer, surtout en cas de tabagisme, et peut se présenter sous forme de pneumothorax

## Que nous apporte cet article ?

D'importantes avancées ont été réalisées ces dernières années en matière de compréhension de la maladie, ce qui laisse entrevoir de nouvelles possibilités thérapeutiques. Concernant les pneumothorax, qui sont à haut risque de récurrence, il n'existe pas encore de recommandations mais la littérature récente montre une efficacité supérieure du traitement chirurgical.

## What is already known about the topic?

Langerhans cell histiocytosis is rare, and its etiology is poorly understood. A pulmonary form may develop, especially in smokers, presenting as a pneumothorax.

## What does this article bring up for us?

In recent years, significant progress has been made in the understanding of the disease, which suggests new therapeutic possibilities. Concerning the pneumothorax, which has a high risk of recurrence, recommendations are still missing, but the recent literature reveals surgical treatment to exhibit superior efficacy.

## INTRODUCTION

L'histiocytose de Langerhans, autrefois appelée histiocytose X, est une maladie rare dont l'épidémiologie n'est pas précisée au vu de la paucité des cas et dont l'étiologie est actuellement encore inconnue. La maladie se caractérise par l'infiltration de divers tissus par des cellules de Langerhans, des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes présentes à l'état normal dans les épithéliums malpighiens et les voies respiratoires et dérivées de précurseurs médullaires spécifiques. Principalement décrite en pédiatrie, il s'agit d'une pathologie qui peut toucher de nombreux organes ; les atteintes les plus fréquentes sont osseuses, cutanéomuqueuses et hypothalamo-hypophysaires. L'atteinte pulmonaire se retrouve dans les formes multisystémiques mais peut aussi être isolée. Nous rapportons le cas d'une jeune patiente atteinte d'histiocytose de Langerhans rétro et sus-sternale traitée durant l'enfance et chez qui une histiocytose pulmonaire a été diagnostiquée dans un contexte de pneumothorax spontané récidivant.

## OBSERVATION CLINIQUE

Une jeune femme de vingt ans se présente aux urgences pour douleur latéro-thoracique gauche d'apparition brutale avec dyspnée aiguë. Elle est apyrétique. Elle souffre d'une toux sèche et de dyspnée à l'effort depuis deux ans, raison pour laquelle elle est désormais traitée

par une association de corticoïdes inhalés et d'un beta2-mimétique à longue durée d'action. Elle ne prend aucun autre médicament. Parmi ses antécédents, on retrouve une histiocytose de Langerhans rétro et sus-sternale à l'âge de 13 ans traitée par chimiothérapie, avec une récurrence 2 ans plus tard traitée par chirurgie d'exérèse et chimiothérapie. On note un tabagisme actif (entre 5 et 20 cigarettes par jour, de durée inconnue) et une allergie aux acariens.

L'examen clinique objective une tachypnée de repos avec hypoxémie ; sous 2 litres d'oxygène, la saturation transcutanée en oxygène atteint 100%. L'auscultation révèle une hypoventilation gauche, et la radiographie du thorax objective un pneumothorax gauche incomplet mesurant 66 mm en apical et 72 mm en basal. Un drain pleural est mis en place aux urgences et la patiente est hospitalisée en pneumologie.

À la lumière des antécédents, un scanner thoracique (Figure 1) met en évidence de multiples images kystiques, à parois fines ou modérément épaissies, ainsi que des nodules et micronodules parfois excavés, autant de lésions évocatrices d'une histiocytose pulmonaire. Ce diagnostic nécessite de réaliser un bilan systémique, afin d'exclure une réactivation de la maladie dans d'autres organes ; celui-ci comprend une radiographie du squelette entier, une scintigraphie osseuse et une échographie abdominale. Ce bilan ne rapporte pas d'évidence de réaction d'histiocytose, un traitement systémique n'est donc pas nécessaire et le suivi pneumologique simple est conseillé.

Figure 1



Illustration du scanner thoracique qui montre de multiples images kystiques, parfois confluentes, à paroi fines ou modérément épaissies, et des nodules parfois excavés. Emphysème sous-cutané.

Au vu de la bonne évolution clinique et de la résorption du pneumothorax sous drainage, la patiente est autorisée à quitter l'hôpital.

15 jours après, notre jeune patiente revient aux urgences avec les mêmes plaintes ; douleur thoracique et dyspnée avec désaturation à l'air ambiant. Elle a arrêté de fumer. Un pneumothorax circonférentiel gauche quasi-complet est retrouvé à la radiographie, ce qui motive la mise en place d'un drain thoracique. L'évolution sera marquée par une absence de réexpansion pulmonaire ; une thoracoscopie avec talcage pleural est alors réalisée. Une biopsie pulmonaire est prélevée dans le même temps opératoire, et ne montre pas de lésions actives ni de cellules de Langerhans. Néanmoins l'aspect cicatriciel étoilé reste compatible avec le diagnostic, d'autant plus qu'il s'agit de l'image retrouvée chez les patients atteints qui arrêtent de fumer. L'évolution post-opératoire est favorable et la patiente quitte l'hôpital deux jours plus tard.

## DISCUSSION

L'histiocytose de Langerhans est une maladie rare, dont l'incidence est la plus élevée chez l'enfant, avec un pic entre un et trois ans, et diminue ensuite pour atteindre deux pour un million après dix ans (1). Les formes graves sont plus fréquentes chez le jeune enfant, tandis que la majorité des cas adultes montre une atteinte pulmonaire isolée. La cause est inconnue ; il s'agit d'une prolifération de cellules de Langerhans anormales dans certains tissus. Les facteurs qui mènent à la prolifération des cellules de Langerhans ont longtemps fait l'objet d'un débat concernant une origine monoclonale ou plutôt réactionnelle. D'une part, la démonstration d'une prolifération clonale d'histiocytes de Langerhans dans la maladie (2), l'efficacité des chimiothérapies et le caractère parfois agressif de la maladie plaident en faveur d'une étiologie tumorale. Une association avec les hémopathies malignes est observée. D'autre part, l'absence de mitoses et d'atypies cellulaires, et la description de cas de rémission spontanée semblent orienter vers une origine plutôt réactionnelle (3). A l'heure actuelle, l'origine clonale de la maladie semble établie (cf infra).

Les cellules de Langerhans sont un type de cellules dendritiques présentatrices d'antigènes présentes dans les épithéliums de revêtements et les voies aériennes. Physiologiquement, elles jouent un rôle crucial dans l'immunité cellulaire en stimulant les lymphocytes T, rôle particulièrement important au niveau du poumon en raison de son état d'interface avec le non-soi. Ces cellules dérivent d'un précurseur myéloïde spécifique et leur production est stimulée par de nombreuses cytokines, dont le GM-CSF mais aussi le TNF- $\alpha$ , qui est retrouvé en concentration élevée dans les lésions d'histiocytose (4).

Les cellules de Langerhans se distinguent des autres cellules dendritiques par des caractéristiques anatomopathologiques telles que la présence de CD1a, E-cadhérine, langérine (CD207) et de granules de Birbeck. Dans l'histiocytose de Langerhans, les cellules possèdent ces caractéristiques mais la E-cadhérine est absente ou peu

exprimée (5). Elles expriment également des molécules d'adhésion, comme CD2, CD11a et CD11b dans certains cas, et CD54 et CD58 toujours, et ce contrairement aux cellules normales (6). Cela évoque ainsi le rôle éventuel d'un stimulus qui serait à l'origine de la migration des cellules vers les tissus atteints (7). Celles-ci recrutent alors des lymphocytes T activés et des cytokines, concourant à une réaction inflammatoire. De plus, il est désormais avéré que les cellules responsables de la maladie forment une entité à part : les molécules d'adhésion mentionnées plus haut en sont un exemple, ainsi que la mise en évidence de l'expression de gènes différents des cellules de Langerhans normales (8), ou encore la découverte récente de JAG2, ligand qui promeut la différenciation des cellules dendritiques en cellules spécifiques de la maladie (5).

Récemment, de grandes avancées sur la compréhension de la physiopathologie ont été réalisées. En 2010, il a été mis en évidence (9) une activation constitutive de la voie des MAP-Kinases (RAS-RAF-MEK-ERK) suggérant une prolifération clonale. Cette activation, retrouvée de manière constante dans la maladie, est associée dans près de la moitié des cas à la mutation V600E de l'oncogène BRAF, et moins fréquemment à une mutation MAP2K1, ou encore NRAS (10).

En 2015, des chercheurs (11) vont plus loin en révélant la présence de la mutation BRAF V600E dans les précurseurs hématopoïétiques CD34+ et certaines cellules médullaires circulantes dans les formes à haut risque d'histiocytose de Langerhans, alors que chez les patients ayant une forme peu agressive (bas-risque) la mutation n'est retrouvée que dans les cellules différenciées au niveau des tissus périphériques. Cela suggère non seulement le rôle étiologique de la mutation dans la pathogénie de l'histiocytose de Langerhans, mais permet également de donner un premier élément de compréhension sur la variabilité des lésions et de leur gravité. Ces avancées récentes ont conduit à une nouvelle vision de la maladie qui est désormais considérée comme une néoplasie myéloïde (non maligne) (12).

La mutation BRAF V600E peut également être retrouvée dans la maladie d'Erdheim-Chester : cette histiocytose se caractérise par l'infiltration des tissus par des histiocytes CD207 et CD1a négatifs, ce qui les différencie des histiocytes de Langerhans. La maladie se présente plus tard que l'histiocytose de Langerhans, vers 55-60 ans en moyenne, et les cas pédiatriques sont rares. Dans plus de 95% des cas, le squelette est atteint, et les hommes sont préférentiellement atteints (70%) (12). Néanmoins, 20% des cas sont en réalité des atteintes mixtes entre l'histiocytose de Langerhans et la maladie d'Erdheim-Chester. Selon une étude récente (13) ces atteintes mixtes se caractérisent par la présence systématique de la mutation BRAF, contrairement aux atteintes isolées d'Erdheim-Chester ou d'histiocytose de Langerhans où la mutation n'est présente que dans 50% des cas. La mise en évidence du rôle étiopathogénique de la mutation BRAF a entre autres mené à une révision de la classification des histiocytoses, la maladie d'Erdheim-Chester étant maintenant considérée comme une histiocytose de type



L (Langerhans) (12) au vu des similarités cliniques et de la fréquence d'activation de la voie des MAP-kinases dans les deux maladies.

Cliniquement, l'histiocytose de Langerhans se décline en trois formes : mono-systémique, multi-systémique et multi-systémique avec atteintes d'organes à risque, ceux-ci étant la moelle hématopoïétique, le foie et la rate (14). L'atteinte d'un organe à risque fait automatiquement passer la maladie en « haut-risque », avec une augmentation de la mortalité aux alentours de 20% (11). Bien que cette classification ne retienne pas le poumon comme un organe à risque (15), certaines études montrent que l'atteinte pulmonaire en tant que telle peut être responsable d'une morbidité et mortalité plus importante que dans la population générale, notamment par insuffisance respiratoire ou suite à une complication mécanique (16), souvent après une longue évolution. Cette évolution péjorative semble être fortement liée au tabagisme persistant après le diagnostic (17).

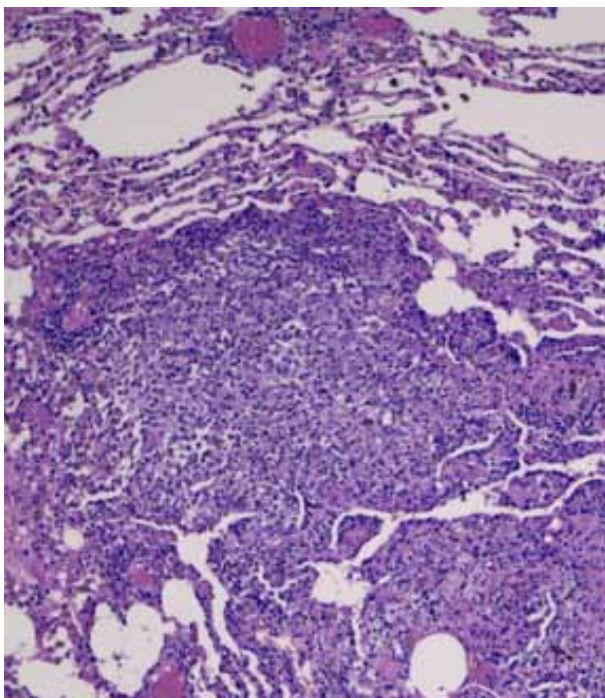
L'histiocytose pulmonaire se rencontre principalement dans une forme isolée chez l'adulte, fumeur dans 90% des cas. Il s'agit d'une maladie rare, dont l'épidémiologie exacte n'est pas connue, avec un pic d'incidence entre 20 et 40 ans. Différents arguments permettent de penser qu'il s'agit d'une forme d'histiocytose de Langerhans : a) l'histiocytose pulmonaire reste une maladie rare, ce qui concorde peu avec la prévalence élevée du tabagisme, évoquant fortement la présence d'un autre facteur favorisant que le tabac. b) on observe que les enfants atteints d'histiocytose de Langerhans qui commencent à fumer à l'adolescence ou après ont plus de risque de développer une atteinte pulmonaire (18). c) des récides

après greffe des deux poumons ont été décrites (19), évoquant un terrain sous-jacent.

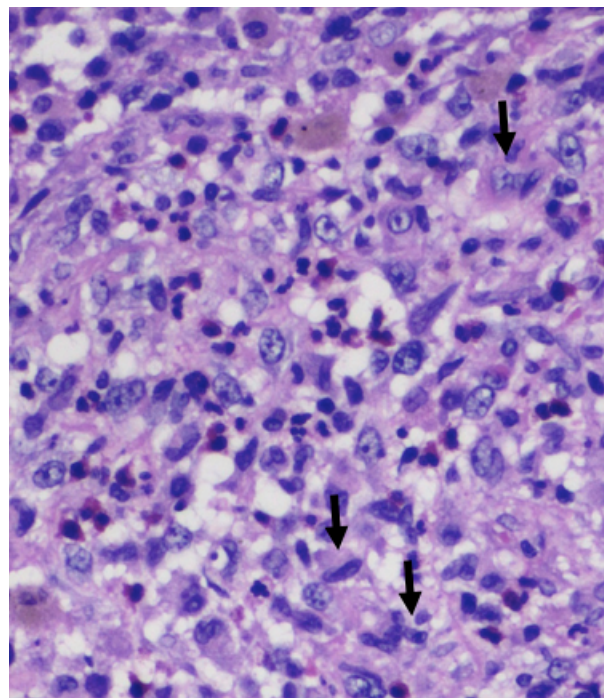
Le diagnostic d'histiocytose pulmonaire est rarement posé au vu de la rareté de la pathologie mais sans doute également du caractère aspécifique des symptômes : toux et dyspnée d'effort (20), pneumothorax spontané, fébricules ou amaigrissement ; 10 à 25% des cas sont asymptomatiques. L'auscultation pulmonaire est souvent normale et un hippocratisme digital peut être présent à des stades plus avancés. Aux épreuves fonctionnelles respiratoires, on observe un syndrome obstructif et plus rarement restrictif, avec une diffusion du CO fréquemment abaissée. Le diagnostic de certitude est posé par la biopsie pulmonaire ou par une biopsie extra-pulmonaire montrant une histiocytose de Langerhans, mais des lésions typiques au CT scan dans un contexte clinique évocateur, après exclusion des autres possibilités, permettent de retenir le diagnostic (21). De même, un lavage bronchoalvéolaire (BAL) ramenant une proportion d'histiocytes CD1a+ supérieure à 5% et en cas de clinique évocatrice ou de lésions radiologiques suspectes pourrait être un argument diagnostique positif (22). S'il est spécifique, le BAL est d'une faible valeur prédictive négative, avec une sensibilité de l'ordre de 25% selon certains auteurs (23,24). Le BAL garde un intérêt lorsque les données radiologiques sont atypiques, afin d'exclure d'autres pathologies interstitielles ou infectieuses.

D'un point de vue anatomopathologique, le diagnostic est posé à la biopsie suite à la découverte de granulomes formés de cellules de Langerhans (Fig. 2-A et 2-B). L'immunohistochimie est indispensable pour confirmer le diagnostic. L'expression de S100, toujours recherchée,

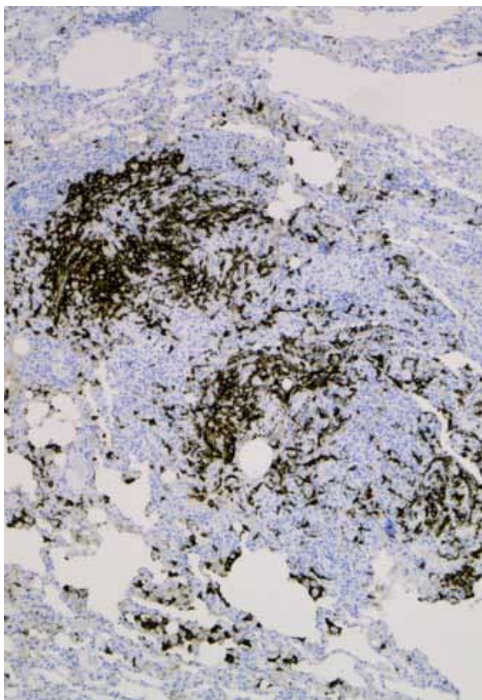
Figures 2 : Images anatomopathologiques de lésions actives d'histiocytose de Langerhans



2-A : lésion étoilée cellulaire sous-pleurale (5x, HE)



2-B : fort grossissement (20x, HE) : présence histiocytes langerhansiens (flèches) mêlés à quelques éosinophiles



2-C : même lésion (5x, Immunohistochimie CD1a).

est peu spécifique car retrouvée dans d'autres lésions et différents types de cellules. L'expression de CD1a est très spécifique des lésions (Fig. 2-C), tout comme la langérine (CD207). La visualisation des granules de Birbeck au microscope électronique est pathognomonique des cellules de langerhans, mais fastidieuse et peu réalisée (25).

Le pronostic est très variable, avec nombre de patients presque asymptomatiques. Certains patients vont se dégrader rapidement après le diagnostic (26). La mortalité est due à l'insuffisance respiratoire et aux complications, à savoir les pneumothorax spontanés et l'hypertension artérielle pulmonaire (27). De plus, l'association possible avec des hémopathies malignes contribue à élever la mortalité par rapport à la population générale (16), sans oublier les cancers bronchiques, plus fréquents dans cette population principalement tabagique.

Le traitement de l'histiocytose pulmonaire est assez controversé. Certains auteurs conseillent les associations de beta2mimétiques et de corticoïdes inhalés pour l'hyperréactivité bronchique (1). La greffe pulmonaire peut s'avérer nécessaire dans des cas de maladie progressive. L'arrêt du tabac semble être bénéfique, tant sur le plan clinique qu'histologique (17,28-30).

Les pneumothorax sont une complication décrite de la maladie, plus fréquents au fur et à mesure de la progression des lésions suite à l'excavation des kystes, mais pouvant aussi faire partie de la présentation initiale. Leur récurrence est quasiment systématique, (31-35) ce qui pose un challenge thérapeutique important. Il n'y a pas à notre connaissance de cas rapportés de récurrence de pneumothorax après la chirurgie (36). De rares cas de décès sur pneumothorax

bilatéral dans le cadre d'une histiocytose pulmonaire ont été décrits (31). Certains auteurs suggèrent de traiter dès le premier épisode si le diagnostic est établi (36), mais il n'existe pas de recommandations à l'heure actuelle. Il est néanmoins prudent d'éviter la pleurectomie, qui rend plus délicate une éventuelle transplantation pulmonaire future.

Outre ces traitements adaptés à la forme pulmonaire, il est intéressant de mentionner les traitements systémiques. En effet, les chimiothérapies sont souvent nécessaires chez les enfants ou en cas de maladie systémique, le schéma classique reposant sur l'association de vinblastine et de corticoïdes. D'autres traitements cytotoxiques peuvent être utiles, notamment la cladribine, un analogue des purines qui a parfois montré un bénéfice majeur (37), effet qui mérite d'être étudié à plus long terme ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) : NCT01473797). D'autres études sont en cours avec l'étanercept, la clofarabine ou encore le lénalidomide.

Les avancées récentes dans la compréhension de la physiopathologie ont dévoilé de potentielles cibles thérapeutiques, certaines molécules étant déjà à l'étude. La mutation BRAF V600E suscite évidemment un grand intérêt, avec des inhibiteurs tels que le vémurafénib ou le dabrafénib qui ciblent BRAF muté. Plusieurs séries (38-40) ont déjà démontré l'efficacité du vémurafénib dans l'histiocytose de Langerhans et la maladie d'Erdheim-Chester présentant la mutation V600E. Un cas pédiatrique a également montré une amélioration clinique sous vémurafénib (41). Des études cliniques sont en cours ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) : NCT02089724, NCT01677741) et pourront mettre en évidence un éventuel bénéfice à long terme et préciser la toxicité, ces inconnues limitant pour le moment l'utilisation du médicament à des cas avancés et après échec des premières lignes de traitement. Plus bas sur la voie des MAP-Kinases se trouvent d'autres molécules à cibler (42) : c'est le cas de MEK, ciblé par le tramétinib et le cobimétinib ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) : NCT02649972). D'autres voies thérapeutiques liées à la meilleure connaissance de la physiopathologie pourront sans doute voir le jour ces prochaines années.

## CONCLUSION

Nous rapportons le cas d'une jeune femme présentant une histiocytose pulmonaire, découverte suite à un pneumothorax spontané et récidivant. Une revue de la littérature révèle de nombreuses avancées récentes dans la compréhension de la maladie, notamment concernant l'activation de la voie des MAP-Kinases suite à des mutations, avec un arsenal thérapeutique potentiel à la clé, surtout représenté par les inhibiteurs de BRAF muté. La recherche récente a également défini l'histiocytose de Langerhans comme une néoplasie myéloïde et a entraîné une nouvelle classification des histiocytoses. Ces découvertes, ainsi que de nombreuses études en cours méritent notre attention ces prochaines années. L'histiocytose de Langerhans est une maladie rare, mais potentiellement fatale, même dans sa forme pulmonaire ;



une bonne connaissance de la pathologie et la recherche sont indispensables afin d'adapter la pratique clinique aux découvertes récentes. L'attitude thérapeutique devant les pneumothorax notamment, mérite d'être étudiée de manière randomisée en vue de créer des recommandations solides.

- Un suivi à long terme de ces patients est souhaitable, la progression de la maladie se faisant parfois vers l'insuffisance respiratoire. De plus, de nouveaux traitements permettront peut-être un meilleur contrôle de la maladie dans les années à venir.

## RECOMMANDATION PRATIQUES

- Il est indispensable de préconiser l'éviction du tabac chez les jeunes patients atteints d'histiocytose de Langerhans, au vu du risque important de développer plus tard une forme pulmonaire.
- Dans ce contexte, les pneumothorax sont à haut risque de récurrence et il est prudent de considérer un traitement chirurgical, si possible en évitant la pleurectomie.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le professeur Birgit Weynand du service d'anatomo-pathologie de la KUL pour les illustrations anatomo-pathologiques adjointes à cette publication ainsi que pour son avis diagnostique.

## RÉFÉRENCES

1. Néel A, Artifoni M, Donadieu J, Lorillon G, Hamidou M, Tazi A. Histiocytose langerhansienne de l'adulte. *Rev Med Intern*, 2015 ; 36: 658 – 667. doi : 10.1016/j.revmed.2015.04.015.
2. Willman C, Busque L, Griffith B, Favara B, McClain K, Duncan M. *et al.* Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) - a clonal proliferative disease. *N Eng J Med* 1994 ; 331 : 154-160.
3. Obert J, Tazi A. Manifestations pulmonaires de l'histiocytose langerhansienne. *Rev Mal Respir* 2015 ; 32 : 850 - 866. doi : 10.1016/j.rmr.2015.01.005.
4. Vermaelen K, Pauwels R. State of the Art. Pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172:530-551. doi : 10.1164/rccm.200410-1384SO.
5. Hutter C, Kauer M, Simonitsch-Klupp I, Jug G, Schwentner R, Leitner J. *et al.* Notch is active in Langerhans cell histiocytosis and confers pathognomonic features on dendritic cells. *Blood* 2012 ; 120: 5199-5208. doi : 10.1182/blood-2012-02-410241.
6. de Graaf J, Tamminga R, Kamps W, Timens W. Langerhans' cell histiocytosis : expression of leukocyte cellular adhesion molecules suggests abnormal homing and differentiation. *Am J Pathol* 1994 ; 144: 466-472.
7. Lam KY. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X). *Postgrad Med J* 1997 ; 73: 391 - 394.
8. Allen C, Li L, Peters T, Leung HC, Yu A, Man TK *et al.* Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 2010 ; 184: 4557-4567. doi : 10.4049/jimmunol.0902336.
9. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar B, MacConaill L, Brandner B, Calicchio M. *et al.* Recurrent *BRAF* mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010 ; 116: 1919-1923. doi : 10.1182/blood-2010-04-279083.
10. Brown N, Furtado L, Betz B, Kiel M, Weigelin H, Lim M. *et al.* High prevalence of somatic *MAP2K1* mutations in *BRAF* V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2014 ; 124: 1655-1658. doi : 10.1182/blood-2014-05-577361.
11. Berres ML, Lim K, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H *et al.* *BRAF*-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells define clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 669-683. doi : 10.1084/jem.20130977.
12. Emile JF, Ablu O, Fraitag S, Home A, Haroche J, Donadieu J. *et al.* Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016 ; 127 : 2672-2681. doi : 10.1182/blood-2016-01-690636.
13. Hervier B, Haroche J, Arnaud L, Charlotte F, Donadieu J, Néel A. *et al.* Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the *BRAF*-V600E mutation. *Blood* 2014 ; 124: 1119-1126. doi : 10.1182/blood-2013-12-543793.
14. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R. *et al.* Langerhans cell histiocytosis (LCH) : guidelines for diagnosis, clinical work-up and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60: 175-184. doi : 10.1002/pbc.24367.
15. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M. German Society for pediatric hematology and oncology, Langerhans cell histiocytosis study group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis : effect on course and outcome. *J Pediatr* 2012 ; 161: 129-133. doi : 10.1016/j.jpeds.2011.12.035.
16. Vassallo R, Ryu J, Schroeder D, Decker P, Limper A. Clinical Outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Eng J Med* 2002 ; 346: 484-490.
17. Tazi A, de Margerie C, Naccache J, 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. doi : 10.1186/s13023-015-0249-2.
18. Bernstrand C, Cederlund K, Sandstedt B, Ahström L, Lundell M, Dahlquist G, Henter JI. Pulmonary Abnormalities at long-term follow-up of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2001 ; 36: 459 - 468.
19. Habib S, Congleton J, Carr D, Partridge J, Corrin B, Geddes D *et al.* Recurrence of recipient Langerhans' cell histiocytosis following bilateral lung transplantation. *Thorax* 1998 ; 53, 323 - 325.
20. Cheng-Wei L, Man-Hui L, Jiang-Xiong L, Ru-Jia T, Jin-Fu X, Wei-Jun C. Pulmonary langerhans cell histiocytosis : analysis of 14 patients and literature review. *J Thorac Dis* 2016 ; 8, 1283 – 1289. doi : 10.21037/jtd.2016.04.64

## RÉFÉRENCES

21. Castoldi M, Verrioli A, De Juli E, Vanzulli A. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis : the many faces of presentation at initial CT scan. *Insights Imaging* 2014; 5: 483 - 492. doi : 10.1007/s13244-014-0338-0
22. Takizawa Y, Taniuchi N, Ghazizadeh M, Enomoto T, Sato M, Jin E. *et al.* Bronchoalveolar Lavage Fluid analysis provides diagnostic information on Pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. *J Nippon Med Sch* 2009; 76, 84-92.
23. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006 ; 27 : 1272-1285. doi : 10.1183/09031936.06.00024004.
24. Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-DaSilva A, Moss J. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangiomyomatosis. *Respir Med* 2012; 106: 1286-1292. doi : 10.1016/j.rmed.2012.06.012.
25. Roden A, Yi E. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. An update from the pathologists' perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 230-240.
26. 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: 905-912. doi : 10.1183/09031936.00210711.
27. Sundar K, Gosselin M, Chung H, Cahill B. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis : Emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of Disease. *Chest* 2003 ; 123 : 1673 - 1683.
28. Negrin-Dastis S, Butenda D, Dorzee J, Fastrez J, d'Odémont JP. Complete disappearance of lung abnormalities on high-resolution computed tomography : A case of histiocytosis X. *Can Respir J* 2007; 14, 235-237.
29. Mogulkoc N, Veral A, Bishop P, Bayindir Ü, Pickering A, Egan J. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Radiologic Resolution Following Smoking Cessation. *Chest* 1999; 115: 1452 - 1455.
30. Kinoshita Y, Watanabe K, Sakamoto A, Hidaka K. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis associated pulmonary hypertension showing a drastic improvement following smoking cessation. *Intern Med* 2016; 55: 491 - 495. DOI: 10.2169/internal-medicine.55.5152.
31. Ciuche A, Nistor C, Pantile D, Marin D, Tudose A. Spontaneous Pneumothorax in a case of Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Maedica* 2011; 6: 204-209.
32. Dejima H, Morita S, Takahashi Y, Matsutani N, Iinuma H, Kondo F *et al.* A case of invasive Langerhans cell histiocytosis localizing only in the lung and diagnosed as pneumothorax in an adolescent female. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8, 3354-3357.
33. Gelfand E, Sheiner N. Pneumothorax in pulmonary eosinophilic granuloma. *CMAJ* 1974; 110: 937-939
34. Kim C, Park C, Jin U, Seob E. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis presented with recurrent pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 512 - 513. Doi : 10.1510/icvts.2005.125765.
35. Khanbabaee G, Yeganeh M, Tabatabaei S, Khatami A, Bazrafshan S, Rezaei N. Langerhans cell histiocytosis with pulmonary involvement and unilateral pneumothorax. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 638-641.
36. Mendez J, Nadrous H, Vassallo R, Decker P, Ryu J. Pneumothorax in Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Chest* 2004 ; 125 : 1028-1032.
37. Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C, Tazi A, Cottin V, Cordier JF. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. *Thorax* 2009; 64: 274 -275. doi:10.1136/thx.2008.108944.
38. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile J-F, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F. *et al.* Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013; 121: 1495-1500. doi : 10.1182/blood-2012-07-446286.
39. Charles J, Beani JC, Fiandrino G, Busser B. Major response to vemurafenib in-patient with severe cutaneous Langerhans cell histiocytosis harboring BRAF V600E mutation. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 97 - 99.
40. Hyman D, Puzanov I, Subbiah V, Faris J, Chau I, Blay JY *et al.* Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600E mutations. *N Engl J Med* 2015; 373: 726-736. doi : 10.1056/NEJMoa1502309.
41. Héritier S, Jehanne M, Leverger G, Emile JF, Alvarez JC, Haroche J *et al.* Vemurafenib use in an infant for high-risk Langerhans cell histiocytosis. *JAMA Oncol* 2015; 1: 836-837.
42. Hutter C, Minkov M. Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis : the development of targeted therapies. *Immunotargets Ther* 2016 ; 5 : 81-91. doi : 10.2147/ITT.S91058.

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Stagiaire en Médecine interne, Université catholique de Louvain
- <sup>2</sup> Service de Pneumologie, Centre hospitalier de Jolimont
- <sup>3</sup> Service de Médecine interne, Centre hospitalier de Jolimont

## CORRESPONDANCE

Dr ANNE-LOUISE KOLLEGGER  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Département de Pédiatrie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
anne-louise.kollegger@student.uclouvain.be