

Histiocytóza z Langerhansových buněk u osob dospělého věku – zkušenosti jednoho pracoviště a přehled léčebných možností

Z. Adam¹, J. Vaníček², P. Šlampa³, P. Čoupek³, I. Mareschova¹, J. Neubauer⁴, L. Babičková⁵, Z. Adamová⁶, M. Tomáška¹, M. Navrátil¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.

³ Radioterapeutické oddělení Masarykova onkologického ústavu, Brno, přednosta doc. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

⁴ Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc.

⁵ Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednostka doc. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

⁶ Zdravotní středisko pro děti a dorost, Obilní trh č. 9, Brno, vedoucí MUDr. Zdenka Adamová

Souhrn: V průběhu 15 let bylo na Interní hematologické klinice LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice (IHOK) léčeno a sledováno 12 pacientů s prokázanou histiocytózou z Langerhansových buněk (LCH) a u jednoho pacienta byla tato nemoc diagnostikována na Klinice tuberkulózy a respiračních nemocí LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice (KTRN). Celkem 4 pacienti k nám byli předáni s LCH diagnostikovanou a léčenou v raném dětském věku a u 9 pacientů byla choroba diagnostikována až ve věku dospělém. U 3 ze 4 pacientů s diagnózou stanovenou v dětství došlo k recidivě nemoci, v jednom případě z nich k mnohočetným recidivám s následným neurodegenerativním poškozením CNS. Z 9 pacientů, u nichž byla nemoc diagnostikována v dospělosti, měla u 4 velmi agresivní průběh. U jednoho pacienta se kombinovalo poškození plic a skeletu, u 2 šlo o recidivující mnohočetné postižení skeletu a pouze u jednoho pacienta byla diagnostikována izolovaná plicní forma LCH. V prvním případě byla po selhání klasické léčby (vinca-alkaloidy a prednison a posléze etoposid s lokální radioterapií) použita opakovaná vysokodávkovaná chemoterapie (etoposid a melfalan) s autologní transplantací krevetvorných buněk. Po první vysokodávkované chemoterapii trvala remise 2,5 roku, po opakované vysokodávkované chemoterapii byla remise podstatně kratší. U dalších 2 pacientů s mnohočetným kostním postižením (v jednom případě s expanzí do CNS) byl podán v rámci iniciální léčby 2-chlordeoxyadenozin. Oba pacienti, léčení 2-chlordeoxyadenozinem, jsou sledováni déle než 2 roky a jsou v kompletní remisi. Naše zkušenosti potvrzují, že 2-chlordeoxyadenozin je velmi účinným lékem pro dospělé pacienty s agresivním multiložiskovým postižením. V rámci diskuse je podán přehled léčebných možností a jsou diskutovány naše zkušenosti s nimi.

Klíčová slova: Langerhansova histiocytóza – 2-chlordeoxyadenozin

Histiocytosis from Langerhans cell in adults – experience of one department and review of treatment alternatives

Summary: Thirteen patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) have been treated in hospital Brno Masaryk University during the last 15 years. In 4 cases of this total amount, the diagnosis was made in childhood and these young adults were referred to our department from Pediatric cancer center. In 9 cases, the diagnosis has been made in people elder than 18 years. The disease recided in 3 patients with LCH diagnosed in childhood, in one case with neurodegenerative impairment of brain. In 4 patients from the total of 9 with LCH diagnosed in age over 18 years, the disease had aggressive course with several recidives. In one case it was pulmonal and multifocal osseal manifestation, in two cases multifocal osseal disease. Isolated pulmonal form of LCH was diagnosed only in one patient. By the first patient, high dose melfalan and etoposide with peripheral blood stem cell transplantation was performed after failure of vincristin and prednison therapy and failure of etoposide therapy. The first remission after this high dose therapy lasted only 2.5 years. For relapse second cycle of the same high dose therapy was administered, but the next remission was much shorter. By the two patients with multifocal recidives in bones 2-chlordeoxyadenosine was administered as initial therapy. These patients are followed up for more then 24 months and they are without relapse of this disease. The 2-chlordeoxyadenosine is very efficient in multifocal bone form of LCH and has potential to reach long remission. Therefore in a case of aggressive multifocal disease we would prefer 2-chlordeoxyadenosine therapy as therapy of the first choice.

Key words: Langerhans cell histiocytosis – 2-chlordeoxyadenosine

Úvod

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) je vzácné onemocnění, jehož incidence se udává 0,5/100 000 oby-

vatel. Jiné prameny uvádějí incidenci v rozmezí 0,1–1,0/100 000 dětí do 15 let [42,67]. Většina případů je diagnostikována v dětském věku, ve

věku nad 18 let je LCH velmi vzácným onemocněním.

Pro nízkou incidenci není ani velký počet publikací o této nemoci.

Tab. 1. Klasifikace histiocytárních chorob.**Klasifikace histiocytárních chorob****dle WHO klasifikace krevního chorob (2001)**

- histiocytární sarkom
- histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)
- sarkom z Langerhansových buněk
- tumor z interdigitujících dendritických buněk
- sarkom z folikulárních dendritických buněk

Klasifikace histiocytárních chorob**dle International Histiocyte Society**

- I. třída** – sem řadí histiocytózu z Langerhansových buněk
- II. třída** – hemofagocytující lymfohistiocytózy:
 - familiární erytrofagocytující lymfohistiocytóza
 - hemofagocytární lymfohistiocytóza
 - s infekcí asociovaný hemofagocytární syndrom
- III. třída** – maligní histiocytózy:
 - akutní monocytární leukemie
 - pravý histiocytární lymfom

Neexistují žádné prospektivní randomizované studie u dospělých osob, které by vyhodnocovaly jednotlivé léčebné postupy. U dětí je tomu o něco lépe, ale ani zde není počet randomizovaných klinických studií vysoký. Informace o této nemoci v dospělém věku lze získat dominantně z popisů případů [101] či nerandomizovaných studií, či z obecnějším informací, získaných v pediatrických studiích, i na dospělé. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli popsat zkušenosti Interní hematologické kliniky LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, s léčbou této nemoci a doufáme, že střípky informací zde předložené mohou pomoci jiným lékařům, když se s touto výjimečnou diagnózou setkají. Úvodem několik slov ke klasifikaci.

Klasifikace histiocytárních chorob

Termín histiocytóza X byl poprvé použit Lichtensteinem v roce 1953. Vzhledem k nejasné etiologii a rozpakům, zdali toto onemocnění řadit k nádorovým či infekčním onemocněním, nebo k lipidovým tezurismózám, byla tato klinická jednotka původně nazvána histiocytóza X. V posledních letech se vedla dlouhá diskuse, zda jde o atypický reaktivní granulomatózní proces na neznámé vyvolávající agens, nebo zde jde o klonální proliferaci maligního onemocnění. Teorie atypického zánětlivého onemocnění byla podkladem klinického testování imusupresiv, která se

v této indikaci neosvědčila. Dnes již byl prokázán klonální původ Langerhansových buněk, takže v současnosti se tato choroba spíše považuje za maligní nemoc než za reaktivní zánětlivé onemocnění, a tak je i uvedena v platné WHO klasifikaci maligních chorob. Reaktivní původ se stále zvažuje u hemofagocytující lymfohistiocytózy [99].

Proto byl původní název, histiocytóza X, přeměněn na termín histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis – LCH). Tato nemoc je řazena WHO klasifikací krevních chorob do skupiny maligních histiocytárních chorob [34].

Klasifikaci histiocytárních chorob shrneme v tab. 1.

LCH se manifestuje širokou škálou příznaků, počínaje náhodným RTG-nálezem jednoložiskového lytického procesu v kosti (označovaného také termínem eozinofilní granulom), až po generalizované systémové postižení. To, jakou formou se choroba projeví, souvisí zatím z neznámého důvodu s věkem první manifestace.

LCH je tedy dominantně chorobou dětského věku a v dětském věku má také podstatně agresivnější průběh, obvykle multisystémový, zatímco LCH, která je poprvé diagnostikována v dospělosti, má průběh méně agresivní a v této věkové skupině dominuje poškození kostí, takže vzdá-

leně může LCH připomínat svým chováním mnohočetný myelom.

V dětském věku popisují pediatrické učebnice dvě formy nemoci, byť mezi nimi může být kontinuální přechod, v dospělosti dominuje eozinofilní granulom. Charakteristiku těchto jednotek uvádíme v přehledné tab. 2.

V dospělosti LCH postihuje dominantně kosti formou osteolytických ložisek (**eozinofilní kostní granulom**) a s menší frekvencí potom kůže, plíce nebo lymfatické uzliny. V životě však vždy existují výjimky, a tak i v dospělosti byly popsány případy s dominujícím kožním postižením, následujícím diabetes insipidus, pleurálním výpotkem a osteolýzou či izolovaným postižením jater [35,51]. Centrální diabetes insipidus může být tedy v každém věku příznakem LCH, proto považujeme za velmi účelné se v tom případě řídit diferencially diagnostickým schématem dle Prosche (2004) [72].

Z hlediska biologického chování můžeme tedy LCH rozdělovat na chorobu multisystémovou (převažující v dětství) a monosystémovou (převažující v dospělosti). V případě monosystémového postižení rozlišovat formu unifokální či multifokální.

Pokud se hovoří souhrnně o manifestaci jak u dětí, tak u dospělých, tak u 80 % bývají postiženy kosti, u 60 % kůže, u 33 % játra, slezina a uzliny, u 30 % kostní dřev, u 25 %

Tab. 2. Klinické formy histiocytózy z Langerhansových buněk.

| Nemoc Lettererova-Siweho | Nemoc Handova-Schüllerova-Christianova | Eozinofilní kostní granulom |
|--|---|--|
| Vzniká obvykle v raném věku, do 2 let. | Je typická pro věk 2–6 let | Dospělý věk |
| Vyznačuje se postižením kůže a sliznic až generalizovaným exantémem, otoky, generalizovanou lymfadenopatií, anémií, někdy pancytopenií, postižením jater, sleziny i plic, a případně lytickými kostními ložisky [63] | Je charakterizována následující triádou: 1. polyurie – diabetes insipidus z postižení pituitární a hypotalamické oblasti 2. exoftalmus – způsobený přítomností retroorbitálních infiltrátů, a 3. lytické defekty plochých kostí, mohou však být i kožní projevy jako u předchozí formy. Infiltrace hypotalamické pituitární oblasti LCH granulomy způsobuje nejen diabetes insipidus, ale také deficit hormonů předního laloku hypofýzy. Častý je deficit růstového hormonu a v těchto případech se jeho substituce považuje za vhodnou [27,40]. Nemoc, i když vyléčená, může mít trvalé neuropsychické důsledky v dospělosti: snížení intelektu, obtížné učení, horší výsledky ve škole, emoční poruchy [65]. Proto všichni nemocní s diabetes insipidus musí být komplexně vyšetřeni a sledováni endokrinologem. | Izolované jedno nebo i více kostní ložisek |

Tab. 3. Mikroskopické změny v ložisku v průběhu času, k nimž nutno přihlížet při interpretaci histologického nálezu a morfologické znaky LCH.

| Histologický vývoj ložiska LCH v průběhu času | Typické morfologické znaky LCH |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • proliferativní stadium (převažují Langerhansovy buňky) • granulomatózní stadium (pestrá cytologie) • xantomatózní stadium a tvorba jizev | <p>protein S-100</p> <p>Birbeckova granula v cytoplasmě detekovatelná elektronovou mikroskopií</p> <p>D-manosidáza</p> <p>cytoplazmatická ATP-áza</p> <p>přítomnost antigenu CD1a, a také CD45</p> <p>antigen CD68 se vyskytuje nepravidelně</p> <p>Diagnózu je možné ověřit také imunofenotypizací patologických buněk v histologickém preparátu, případně i v likvidu [71,72].</p> |

plíce, u 25 % orbita a u 20 % orbitální a otologická oblast. Diabetes insipidus bývá vyjádřen u méně než 15 % pacientů. K prognosticky nepříznivým faktorům patří první manifestace do dvou let, orgánová dysfunkce, multiorgánové postižení nebo kombinace orgánové dysfunkce s infiltrací jater. V literatuře zatím nebylo popsáno postižení srdce, svalů, ledvin, gonád a periferních nervů [39,82–84]; další informace www.histio.org.

Stanovení diagnózy

Pro nepatologa je vhodné vědět, že v době akutní choroby jsou v ložisku přítomny četné Langerhansovy buňky, exprimující proliferační markery Ki-51 a Ki-67 a eozinofily, a v té době je nemoc dobře rozpoznatelná.

Později v ložisku ubývá Langerhansových buněk, přibývá makrofágů a fibrocytů a nakonec obraz odpovídá postnekrotické fibróze. Je nutné si uvědomit, že čím později se přistupuje k excizi z ložiska a histologickému vyšetře-

ní, tím méně je v ložisku patologických Langerhansových buněk, a tím hůře je proces diagnostikovatelný. Někdy může být obtížné histologické rozlišení osteomyelitidy od starých ložisek LCH. Také diferenciaci plicní formy LCH od jiných granulomatózních procesů může být ze stejného důvodu obtížná.

Mikroskopické změny v ložisku v průběhu času, k nimž nutno přihlížet při interpretaci histologického nálezu a morfologické znaky LCH, uvádí tab. 3.

Průběh nemoci u dospělých

Pokud se nemoc projeví až v dospělosti, dominuje kostní osteolytická manifestace, provázená často zduřením měkkých tkání nad lytickým ložiskem.

Méně časté je izolované plicní postižení či plicní postižení v kombinaci s osteolýzou. Plicní postižení lze detekovat nejlépe pomocí high resolution computer tomography – HRCT. Za počáteční formu lze považovat nodulární postižení o rozměrech 1–3 mm, někdy ale až 15 mm, což koresponduje s tvorbou intersticiálních granulomů. Pokročilejší forma je pak charakterizována ubývááním nodularit a narůstáním počtu cyst. Kombinace nodulárního a cystického plicního postižení je pro LCH typická. Počínající forma plicního postižení může být zcela asymptomatická, proto je na zvážení u pacienta s LCH provedení screeningového HRCT plic. Později mohou způsobovat cysty spontánní pneumotoraxy [55]. Frekvence plicního postižení je udávána kolem 24 % [10,13,19,77,82–84,92].

Třetím nejčastějším projevem v dospělosti je prvotní kožní manifestace, nebo souběžná s kostním postižením.

Podle analýzy provedené Baumgartnerem je postižení hypofýzy, lymfatických uzlin a jater v dospělém věku celkem vzácné. U dospělých pacientů má onemocnění velmi různorodý průběh. U některých osob vznikne pouze jedno ložisko a po léčbě se již neobjeví, u jiných má LCH recidivující charakter, vznikají stále další nová ložiska a choroba může být příčinou omezené hybnosti či může dokonce přivodit smrt [6].

Periferní krevní obraz je buď zcela normální nebo je přítomna mírná anémie chronického onemocnění. Monocytóza je vzácná a spíše reaktivní. Ačkoliv prekurzory Langerhansových buněk mají svůj původ v kostní dřeni, nebyla jejich přítomnost v periferním krevním obraze za-

chycena. U většiny pacientů je necílená biopsie kostní dřene normální, a proto biopsie kostní dřene nepatří do standardního vyšetření, pokud jsou normální hodnoty krevního obrazu [52].

Osteolytické defekty se objevují hlavně na kalvě a osovém skeletu, méně v periferních kostech. U některých pacientů lze detekovat ložiska různého stáří, jak nově vznikající, tak i hojící se ložiska, která mívají sklerotický lem. Ne všechna musí bolet. Zduření tkání přiléhajících ke kosti signalizuje, že choroba prorůstá do okolí. Ložiska v kostech lze detekovat jak radioizotopy, tak RTG či pomocí MR. RTG-snímky a scintigrafie skeletu technecium-difosfonátem se doplňují, jak vyplývá ze studie srovnávající scintigrafické a RTG-vyšetření. U 42 pacientů bylo nalezeno celkem 191 kostních ložisek. Z tohoto počtu 36 (19 %) nebylo patrných na scintigrafii a 55 (29 %) nebylo patrných na RTG-snímcích. RTG-vyšetření často neznázornilo změny na žebrech, pánvi a páteři, radionuklidové vyšetření nezobrazilo někdy defekty v lebce. Proto se doporučuje kombinovat obě vyšetření, nebo alespoň provést při prvním vyšetření jak scintigrafické, tak i RTG-vyšetření a další monitorování provádět hlavně scintigraficky [26,44]. Nejcitlivější metodou zobrazení patologického děje v kosti je však magnetická rezonance (MR). Informaci o tom, zda v ložisku zůstává aktivní nádorová tkáň, lze získat také pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) [14].

Popis případů s LCH diagnostikovanou v dětském věku

Pacientka nar. 1978. Diagnóza LCH byla stanovena v 10 měsících (nemoc Lettererova a Siweho) s dominující kožní formou. Pacientka byla léčena v letech 1979–1981 prednisonem a vinkristinem. Poslední kontrola u nás byla v roce 2004 – bez recidivy. Je to jediná pacientka předaná k nám

z pediatrického pracoviště, která zůstává stále bez recidivy nemoci.

U druhého pacienta, nar. 1975, se nemoc projevila také kožní formou v 1. roce života a od počátku nemoci byl zjištěn diabetes insipidus. K druhé atace nemoci zřejmě došlo v roce 1993, kdy náhle vznikly neurologické kmenové příznaky, centrální vestibulární syndrom, neúplný neocerebelární syndrom vpravo a naznačená pravostranná pyramidová symptomatologie. Tyto problémy spontánně téměř ustoupily a mladý muž je dále u nás sledován bez recidivy nemoci, od dětství však je nutná trvalá substituce adiuretinu. V době příznaků bylo sice provedeno zobrazení CNS metodou MR, ale žádná patologie není v popisu MR uvedena. V literatuře jsou popisovány podobné ataky LCH s uvedenými neurologickými příznaky [45].

Také **třetí pacientka, nar. 1974,** měla diagnózu LCH stanovenou ve dvou letech (1976), kdy se nemoc manifestovala kožními příznaky a diabetes insipidus. Po léčbě vinkristinem a prednisonem byla dlouhodobě bez známek recidivy, ale s nutností trvalé substituce adiuretinu. Na rozdíl od předchozích však v roce 1996 (po 20 letech) byla zjištěna indurace v okcipitální oblasti s defektem kosti, zřetelným na RTG snímku. Pacientka byla ozářena ložiskovou dávkou 20 Gy. K další recidivě do roku 2005 nedošlo.

Čtvrtý pacient, nar. 1976, s LCH diagnostikovanou v dětském věku, měl téměř chronický průběh této nemoci. Prvním příznakem nemoci byl diabetes insipidus (1981) zjištěný v 5. roce života. V roce 1985 bylo zjištěno zpomalení růstu. Diagnóza LCH byla stanovena až v roce 1988. V té době měl exoftalmus, diabetes insipidus, kostní defekt v oblasti levé orbity, čili klasický obraz Handov-Schüllerovy-Christianovy nemoci.

V roce 1993 byla zjištěna infiltrace kůže perianální krajiny – později histologicky ověřena LCH této kožní

oblasti. Při předání z pediatrického pracoviště do péče Interní hematologické kliniky LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, v roce 1996 došlo k recidivě v mandibule, což se projevilo bolestivým zduřením. Histologicky byla potvrzena další ataka LCH. Lokální recidiva v mandibule byla řešena radioterapií a na ni navázala léčba vinblastinem 10 mg i.v. v týdenních intervalech, celkem 8krát, ale od 4. aplikace byla redukována dávka na 5 mg pro neutropenii. Další progresse byla zjištěna v roce 1998, na scintigrafii skeletu i RTG snímku bylo nové ložisko v os parietale a pouze na scintigrafii ložisko v pravém akromiu. Následovala chemoterapie etoposidem a dexametazonem a lokální ozáření kalvy cíleně na kostní ložiska.

V září roku 2001 došlo k výraznému zhoršení, které se ohlásilo zduřením nad levým okem. Zduření a infiltrace v této oblasti někdy ohlašuje současné postižení CNS. Zduření nad levým okem se zřetelným ložiskem na kalvě bylo léčeno lokální radioterapií a pulzy dexametazonu.

Po měsíci se objevila diplopie, ataxie a další neurologické problémy. O několik týdnů později prudce vzestoupily veškeré standardně vyšetřované jaterní enzymy, aniž byla prokázána infekční hepatitida. Pro neurologické příznaky jsme provedli MR-vyšetření CNS. Interpretace MR-nálezů nebyla jednoznačná, a protože jde o komplikaci, která je velmi, ale opravu velmi výjimečná a běžný rentgenolog se s ní nesetká, konzultovali jsme MR obraz s prof. Gadnerem z AKH Vídeň. Naši lékaři z oddělení radiologické kliniky i prof. Gadner se shodli na závěru: neurodegenerativní změny, odpovídající pozdní komplikaci Langerhansovy histiocytózy.

Přesný popis MR zněl: v oblasti bazálních ganglií a dále v bílé a šedé hmotě mozkové byly nalezeny změny odpovídající neurodegenerativním změnám typickým pro LCH. Difuz-

ní hyperintenzivní ložiska v oblasti mostu odpovídala spíše leukoencefalopatii než LCH. Infundibulum bylo zesílené. Vzhledem k nejasnosti, zda se jedná o nádorovou infiltraci, či degeneraci, bylo provedeno také PET vyšetření v Praze, kde byla popsána zvýšená kumulace v oblasti mozkového kmene. Při kontrole PET po roce již v této oblasti nebyla zvýšená kumulace značené glukózy, byl zřetelný pouze lehce asymetricky vyšší metabolismus glukózy bez jednoznačných ložiskových změn. Ovšem ani tento zprvu pozitivní, posléze negativní PET nález neodpovídá na otázku, zda šlo o infiltraci Langerhansovými histiocyty, nebo zda šlo o záneřlivé a degenerativní změny, neboť v obou případech může být zvýšeně vychytávána ¹⁸fluorodeoxyglukóza.

Vzhledem k rychlému zhoršování stavu jsme usoudili na další, tentokrát výrazně agresivnější ataku této nemoci s postižením jater a CNS. V říjnu roku 2001 byla proto zahájena léčba 2-chlordeoxyadenozinem.

Po první aplikaci 2-chlordeoxyadenozinu rychle poklesly hodnoty jaterních enzymů, takže jsme předpokládali postižení jater touto chorobou i bez histologického ověření.

Po 6 cyklech chemoterapie byl v únoru roku 2002 PET nález negativní, neurologické změny zůstávaly však beze změn, MR obraz CNS se nezměnil. Vyjma normalizace hodnot jaterních enzymů měla tato léčba ještě jeden pozitivní dopad: kožní exantém (histologicky prokázaná kožní histiocytóza) v anální krajině dlouhodobě vymizel a při poslední kontrole v prosinci roku 2005 je pacient bez recidivy kožního postižení. To se předtím při lokální kortikoidní léčbě nepodařilo.

Neurologický stav nemocného se postupně zhoršuje, takže dále již připadá v úvahu pouze symptomatická léčba.

Poslední laboratorní hodnoty v lednu roku 2006: krevní obraz v normě, základní biochemie (urea, kreatinin,

ionty, bilirubin, všechny jaterní enzymy, LD v normě, celková bílkovina 66 g/l, albumin 42 g/l, CRP 0, β_2 -mikroglobulin 1,31 mg/l). Žádná z uvedených laboratorních hodnot nekorelovala s aktivitou nemoci.

RTG skeletu: vyjma ložisek v oblasti kalvy nebyla na snímcích zřetelná osteolytická ložiska. Kostní hustota Z skóre, SD od -4 do -5 SD. Těžká osteoporóza souvisí zřejmě s insuficientní funkcí hypofýzy. Přetrvávající neurodegenerativní poškození CNS nelze hodnotit jako aktivitu nemoci, takže stav hodnotíme jako remisi nemoci trvající více než 4 roky od ukončení léčby 2-chlordeoxyadenozinem.

Popis případů s jednoložiskovou formou Langerhansovy histiocytózy a první manifestací v dospělém věku bez dalších recidiv

Muž, nar. 1973. Diagnóza byla stanovena ve 25 letech (1998), kdy byla zjištěna izolovaná osteolýza postihující obratle C₄-C₅. Následovala operační léčba s odstraněním měkkých nádorových hmot a fúzí obratlů C₃-C₆ kovovou dlahou, fixovanou 6 šrouby, s následnou radioterapií. Poslední kontrola pacienta byla v květnu roku 2005 v rozsahu scintigrafie skeletu, RTG snímku a MR páteře. Žádné vyšetření neprokázalo recidivu nemoci. Doufáme, že se v tomto případě jednalo o izolované jednoložiskové postižení.

Stejně tak se u **slečny, nar. 1980**, jednalo o jednoložiskové postižení. Diagnóza byla stanovena v 18 letech (1998), kdy bylo pro zvýšenou citlivost v oblasti temporální kosti provedeno RTG vyšetření s nálezem osteolýzy. Histologie ložiska prokázala eozinofilní granulom jako jednu z forem LCH. Následovala lokální radioterapie (1998) a slečna je od té doby bez recidivy.

V jednom případě jsme se setkali s uzlinovou formou LCH vzniklou v dospělosti. U **pacienta, nar. 1962**, byla diagnóza stanovena v roce 2001

v jeho 39 letech, z izolované zvětšení uzliny na krku. Následovalo CT mediastinálních a břišních uzlin, RTG skeletu doplněný magnetickou rezonancí zaměřenou na páteř a dále na femory, kde byl RTG nález nejasný. Žádné další kostní ložisko ani lymfadenopatie nebyla zjištěna. Vzhledem k tomu, že šlo o totálně exstirpovanou uzlinu s nálezem histiocytózy, nebylo ani ozářeno místo po exstirpaci. Poslední kontrola u nás byla v roce 2005, kdy byl pacient bez známek relapsu nemoci.

Popis případů Langerhansovy histiocytózy s první manifestací v dospělém věku a s recidivami nemoci

V případě **pacienta, nar. 1981** se první příznak objevil v 18. roce života (1999): bolest a rezistence v oblasti 8. žebra. Žebro bylo totálně resekováno a histologicky stanovena diagnóza unifokální LCH. Další ložisko nebylo v té době patrné. Po 5 letech, v roce 2004, přišel s bolestmi v oblasti temene, kde si nahmatával rezistenci. Na RTG snímku kalvy měl neostře mapovité projasnění o velikosti 3×1 cm, odpovídající kostní formě nemoci. Následovala radioterapie cílená na kostní ložisko. Poslední kontrola proběhla v únoru roku 2005, mladý muž byl bez známek recidivy.

S primárně kožním projevem LCH přišel **mladý muž, nar. 1986**. Tento muž dříve neprodělal žádné vážnější onemocnění. V roce 2004 (18 let) se objevilo nejasné kožní ložisko v oblasti metakarpofalangeálních kloubů. Morfa byla excidována a histolog morfu popsal jako dermatofibrom s příměsí Langerhansových buněk. Elektronová mikroskopie potvrdila Birbeckova granula, takže diagnóza z tohoto ložiska byla nakonec uzavřena jako kožní forma LCH. Následovalo vyšetření s cílem potvrdit či vyloučit generalizaci nemoci (zobrazení skeletu, CT břicha). Místo původního kožního defektu bylo i s bezpečnostním lemem ozářeno dávkou 30 Gy. V roce 2005 se objevily boles-

ti bederní páteře. RTG snímek neprokázal patologii, zato MR vyšetření bederní páteře prokázalo difuzní změny kostní dřevě, které jsou jednoznačně abnormálním nálezem. Pro podezření na nepoznanou kostní formu histiocytózy provedli ortopedové cílenou biopsii kosti s odběrem materiálu na histologii. Histologie však byla nekonkluzivní, LCH nebyla potvrzena. PET byla před biopsií negativní. Asi nelze stoprocentně vyloučit starší ložisko LCH v páteři. Další sledování ukáže, zda opravdu šlo o jedno kožní ložisko, nebo zda časem vzniknou další nová kostní ložiska.

Velmi komplikovaný průběh měla LCH u **pacienta, nar. 1964**. Tento mladý muž neměl do svých 37 let závažnější onemocnění. V roce 1991 (ve 37 letech věku) bylo nalezeno osteolytické ložisko ve femoru – řešeno ortopedicky, histologicky ověřena LCH. Po operaci následovala radioterapie. Za dva roky, v roce 1993, byla RTG zjištěna další ložiska v oblasti pánve a obou femorů. Scintigrafie kostí popsala ještě ložiska v mandibule a pravé lopatce. Ložiska v pánvi a v L₅ byla ověřena CT zobrazením.

U této víceložiskové formy jsme se rozhodli pro podání 7 cyklů chemoterapie CHOP (adriamycin, vinkristin, cyklofosamid a prednison). První remise trvala tři roky.

V březnu roku 1996 byla zjištěna nová ložiska v oblasti žeber a Th páteře – řešeno zářením a podáváním vinblastinu 1krát týdně po dobu 6 týdnů.

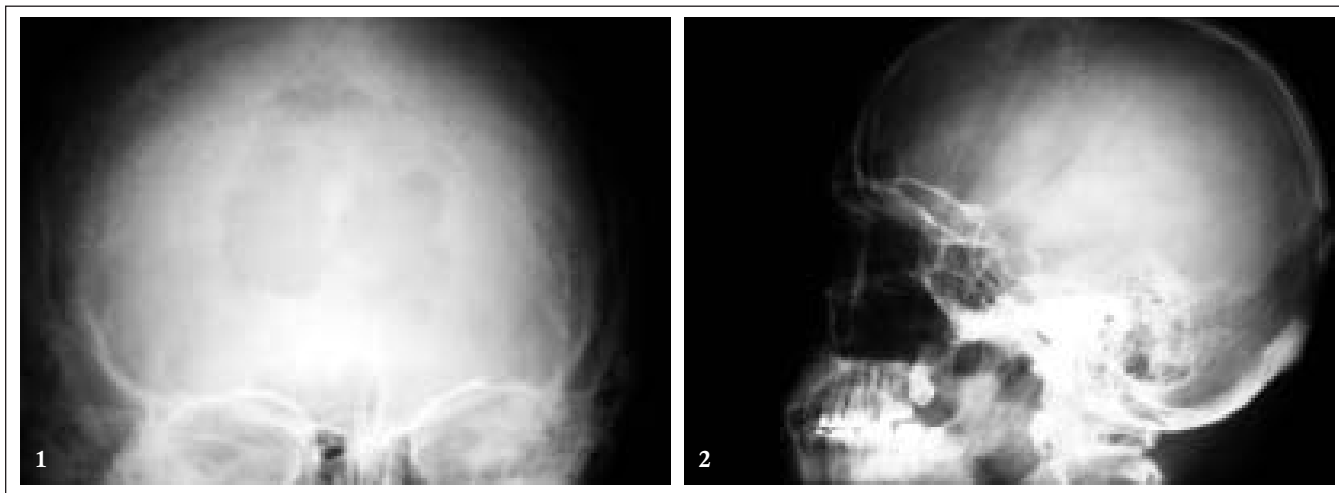
V červenci roku 1997 byla opět nová ložiska na paži v hlavici humeru a pravděpodobně i další ložiska v páteři. Obraz na HRCT plic byl kompatibilní s plicní formou histiocytózy. Následovala chemoterapie (etoposid a prednison) a radioterapie na oblast humeru. Vzhledem k častým recidivám a neuspokojivému výsledku běžné chemoterapie byl v září roku 1997 proveden sběr kmenových krvetvorných buněk a následně podána první vysokodávkovaná chemotera-

pie (melfalan a etoposid) s podporou transplantace autologních krvetvorných buněk. Remise po této léčbě trvala jenom 2,5 roku, do června roku 2001, kdy byla scintigraficky zjištěna nová ložiska. Následovaly tedy opět 3 cykly chemoterapie (etoposid a dexametazon) a ozáření těchto ložisek. Po krátkém klidovém období se v červenci roku 2002 objevila ložiska na žebrech a páteři, zřetelná nejen na scintigrafii, ale i na RTG snímku. Pro tento relaps byla opět provedena stimulace s opakovaným sběrem kmenových krvetvorných buněk z periferní krve a následně podána druhá vysokodávkovaná chemoterapie.

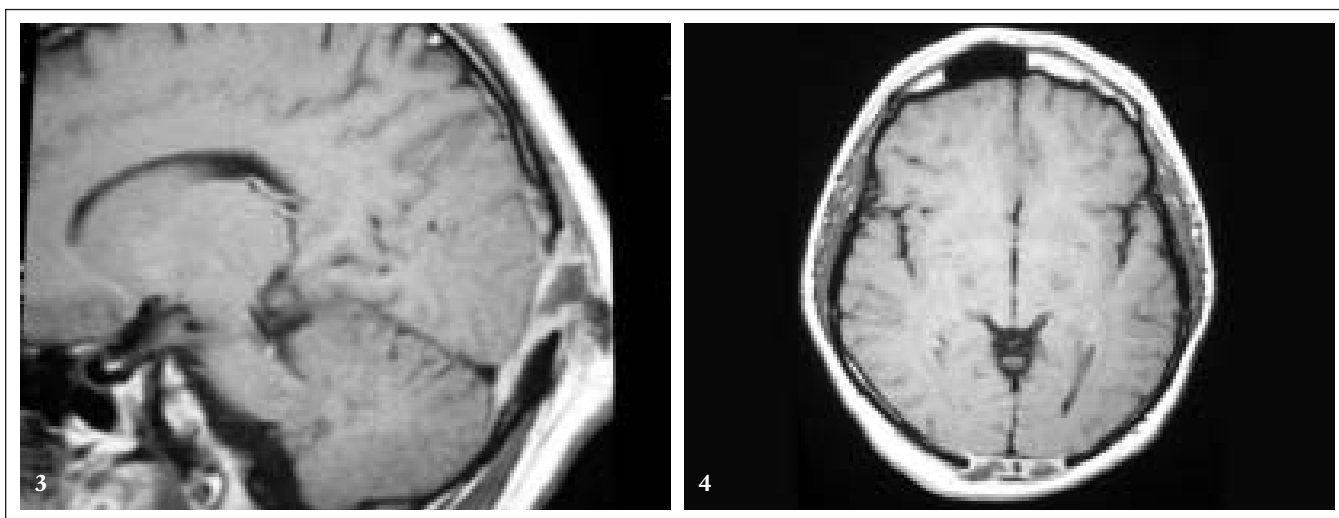
Po této druhé vysokodávkované chemoterapii měla remise jen krátké trvání, několik měsíců, a opět se objevovala další kostní ložiska, takže dále pokračovala jen paliativní perorální chemoterapie melfalanem. V únoru roku 2002 byl pacient s aktivním onemocněním na naší ambulanci naposledy, jeho další osud je neznámý, předpokládáme, že zemřel.

V roce 1993 (21 let) vznikla u **pacienta, nar. 1972**, první ataka LCH, která se projevila bolestí v pravé stehenní kosti a dále v obratli Th₁₂. Osteolytická ložiska byla operována, čímž byla stanovena diagnóza a choroba byla léčena operačně alogenními štěpy. Pak byl pacient pouze sledován bez další léčby.

V roce 2003, po 10 letech, se nově objevila bolest žeber, páteře a kalvy. Na RTG snímcích bylo osteolytické ložisko v kalvě, které bylo potvrzeno CT zobrazením, průměr ložiska byl 21 mm. Na pravé straně hrudníku bylo velké osteolytické ložisko v 7. žebře a velmi suspektní nález byl také na 6., 5. a 4. žebře. Na páteři byla nápadná nerovná dolní krycí ploténka Th₈ a byla zřetelná přestavba krčku pravého femoru. V těle L₄ CT prokázalo 3 osteolytická ložiska, největší 15×14×9 mm, a další ložiska byla i v těle obratle L₅. Zobrazení páteře pomocí MR potvrdilo ložiska také v obratlích Th₁₁, L₂, L₄, L₅. Vzhledem



Obr. 1, 2. RTG snímek lebky, předozadní a bočná projekce: osteolýza kalvy okcipitálně.



Obr. 3, 4. MR mozku, T1 vážený obraz po aplikaci kontrastní látky, axiální a sagitální projekce. Osteolýza kalvy s infiltrací mening.

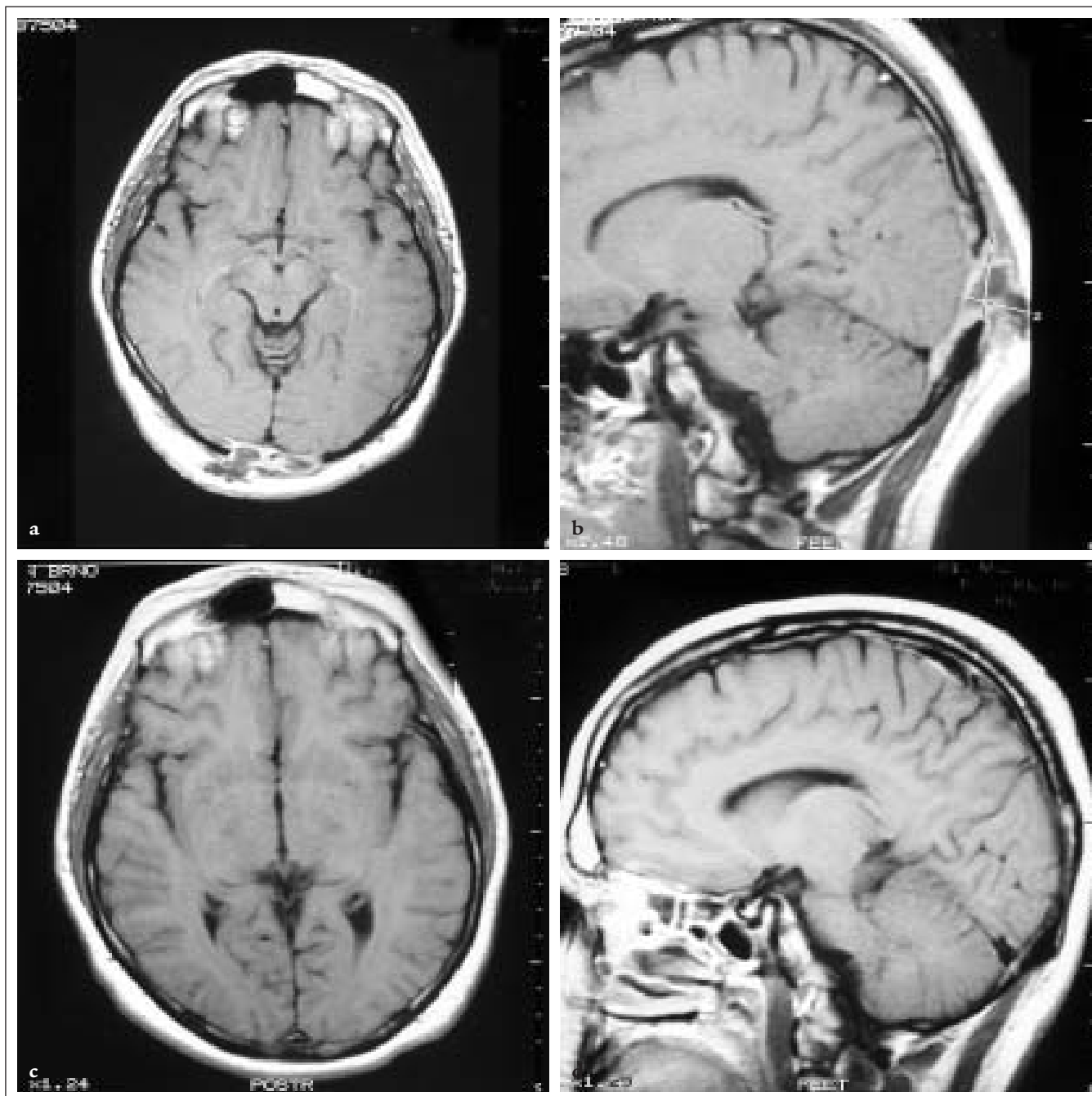
k 10letému klidovému intervalu bylo resekováno 7. žebro. Histologické vyšetření prokázalo recidivu LCH.

Protože zobrazovací metody (RTG snímky, scintigrafie skeletu, CT a MR) prokázaly mnohočetné osteolytické postižení skeletu, přistoupili jsme k systémové chemoterapii. Pacient dostal 5 cyklů chemoterapie (2-chlordeoxyadenozin 5 mg/m² i.v. 1. až 5. den). Léčba byla ukončena v listopadu roku 2003.

Poslední kontrola proběhla v prosinci roku 2005. Nález PET vyšetření byl negativní a MR páteře neprokázalo žádnou progresi, jsou však stále zřetelná původní ložiska, remise trvá déle než 2 roky.

Stejně tak **mladý muž, nar. 1978**, neměl v předchozím životě žádné vážné onemocnění, až v letech 2002/2003 (ve věku 24 let) bylo nalezeno osteolytické postižení femoru vlevo. V lednu roku 2003 byla provedena v nemocnici Na Bulovce v Praze exkochleace a zpevnění hřebem. Histologie ložiska: eozinofilní granulom. Již asi od roku 2002 si povšiml rezistenci (bulek) na hlavě průměru 2–3 cm. Největší byla v okcipitální krajině a zvětšovala se. Způsobovala bolest hlavy a posléze i poruchy zraku. Z chirurgicky odstraněných hmot opět histologicky vyšel eozinofilní granulom (leden roku 2003). Rozsah kostního postižení: na snímku lebky osteoly-

tické ložisko okcipitálně o průměru 2 cm. V levé lopatě kyčelní bylo ložisko 8×4 cm. Celotělová MIBI scintigrafie: vyšší aktivita v oblasti pánve, další ložisko v oblasti levé orbity, pokračující do os temporale. Závěry scintigrafie skeletu: ložiska v kalvě, fronto-parietálně a okcipitálně, další ložisko v kosti spánkové vpravo, velké ložisko v lopatě kosti kyčelní vlevo. Dále ložiska v pravém femoru. Vyšší aktivita také v oblasti kolenního a talokrurálního kloubu vpravo. CT kalvy a mozku: defekty v okcipitální oblasti oboustranně. MR mozku: extraaxiální expanzivní proces oboustranně parasagitálně okcipitálně, šířící se defektem kalvy epidurálně.



Obr. 5a, 5b, 5c, 5d. MR mozku, osteolýza kalvy s infiltrací mening a úplné vymizení ložiska po léčbě na kontrolním vyšetření.

ně až do oblasti zadní jámy lební, bez infiltrace dury. Suspektní další kostní ložiska frontoparietálně vpravo a parietálně vlevo.

Vzhledem k mnohčetným kostním ložiskům, která však u tohoto nemocného měla již i mimokostní šíření, byl proveden sběr periferních kmenových buněk po předchozí stimulační chemoterapii (etoposid a cyk-

lofosfamid). Pak následovaly 4 cykly chemoterapie – 2-chlordeoxyadenozin 5 mg/m² i.v. inf, 1. až 5. den v měsíčních intervalech. Léčba byla ukončena v srpnu roku 2003.

Po ukončení léčby při kontrolním vyšetření bylo nalezeno: MR: jen velmi drobné reziduum měkkotkáňové expanze. V rozsahu původního defektu kalvy okcipitálně nyní jen pruh

středního signálu v rozsahu diploe, bez známek sycení či expanzivních projevů, mající charakter původního infiltrátu, nebo regresivních změn v místě původního infiltrátu, což nelze na MR odlišit. Kontrolní MIBI skeletu: je patrná difuzní kumulace aktivity v páteři, náznakem v pánvi. Nejsou však patrná původní ložiska v kalvě, zřetelná při prvním MIBI vy-

Tab. 4. Přehled doby manifestace, průběhu a léčby popisovaných pacientů.

| Pacient | Věk první manifestace | Relaps solitární a lokální léčba | Relaps multifokální a systémová léčba |
|---|---|--|---|
| <i>Diagnóza stanovena v dětském věku</i> | | | |
| Žena, nar. 1978 | 10 měsíců | ne | ne |
| Muž, nar. 1975 | 12 měsíců | susp. relaps v 17 letech s nerolog. postižením | ne |
| Žena, nar. 1974 | 24 měsíců | 22 let, solitární ložisko v kalvě, radioterapie | |
| Muž, nar. 1976 | 5 let | | 20 let, radioterapie, vinblastin, etoposid + dexametazon, leustatin v r. 2001, remise trvá |
| <i>Diagnóza stanovena v dospělém věku</i> | | | |
| Muž, nar. 1973 | 25 let, obratle C ₃ -C ₆ , operace radioterapie | ne | ne |
| Žena, nar. 1980 | 18 let, kalva tempo- rálně, radioterapie | ne | ne |
| Muž, nar. 1962 | 39 let, solitární uzlina, extirpace | ne | ne |
| Muž, nar. 1981 | 18 let, resekované žebro | 23 let, kalva, ložisko okcipitálně, radioterapie | |
| Muž, nar. 1986 | 18 let, kožní ložisko metakarpu, nejasný MR nález na páteři | ne | ne |
| Muž, nar. 1964 | 37 let, ložisko ve femoru | | 39 let systémová léčba: CHOP, radioterapie, vinblastin, etoposid + dexametazon, radioterapie, 2krát vysokodávkovaná chemoterapie v r. 1997 a 2001 |
| Muž, nar. 1972 | 21 let, femur, obratel Th ₁₂ , operace | | 31 let mnohočetné kostní postižení Leustatin (2003) a remise trvá |
| Muž, nar. 1978 | 24 let, femur, operace | | 25 let kalva s měkkotkáňovou expanzí, Leustatin (2003), remise trvá |
| Muž, nar. 1944 | 55 let, primární plicní forma, prednison, 5-FU | | |

šetření. PET po léčbě: bez ložisek aktivity nemoci, PET vyšetření před léčbou bohužel nebylo provedeno.

Domníváme se, že i u tohoto pacienta je nemoc v remisi a že agresivní léčba 2-chlordeoxyadenozinem navodila dlouhodobou kompletní remisi. Pacient má v zásobě periferní kmenové buňky pro případ recidivy. Stav nemoci u tohoto pacienta před a po léčbě znázorňují MR a RTG obr. 1–7.

Poslední případ, který uvádíme, byl diagnostikován na Klinice tuberkulózy a respiračních nemocí LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice (KTRN).

Pacient, nar. 1944, kuřák, poprvé vyšetřen na ambulanci KTRN Brno-Bohunice v dubnu roku 1999 pro chřipkové příznaky, febrilie, dráždivý suchý kašel, bez váhového úbytku. Opakovaná kultivace sputa na *Mycobacterium tuberculosis* byla negativní. Na snímku hrudníku byla patrna drobněložisková zastínění difúzně ve všech plicních polích, ale bronchoskopie neodhalila patologii, stejně jako spirometrické vyšetření. Na high resolution CT (HRCT) plic byl však obraz chomáčkovitých opacit a nodularit. Vyšetření pacienta v té době žádné maligní onemocnění neproká-

zalo. V květnu roku 1999 byla provedena torakoskopie s resekcí dolního laloku levé plíce. Histologickým vyšetřením byla zjištěna ložiskově zvýšeně vzdušná plicní tkáň s obrazem dystelektatického emfyzému s překrvenými cévami a ložiskově ztlustělou pleurou. Z rozpaků bylo nakonec přistoupeno k léčbě antituberkulotiky jako terapeutický test, tato léčba byla ukončena v lednu roku 2000. Klinický stav ani kontrolní skiagram hrudníku při antituberkulotických nebyl zlepšen. V lednu roku 2000 pacient podstoupil druhou torakoskopii, při které mu byla provedena re-



Obr. 6. RTG snímky femorů, vpravo stav po osteosyntéze pro patologickou frakturu proximálního konce femoru, přetrvává osteolytické ložisko krčku femoru.

sekte středního laloku vpravo. Zde již byla histologicky verifikována infiltrace plic Langerhansovou histiocytózou. Na základě této diagnózy byly podány glukokortikosteroidy, které však nepřinesly zlepšení plicního nálezu. Pro dyspeptické potíže byla v červnu roku 2000 provedena gastroskopie s nálezem mukoepidermoidního karcinomu jícnu a kardiie pT2 pN1. Po operaci v době od září do listopadu roku 2000 dostával nemocný chemoterapii 5-fluorouracilem. Po této chemoterapii, indikovaná jako adjuvantní léčba karcinomu

jícnu, byla v listopadu roku 2000 zjištěna regrese oboustranného plicního nálezu. Po další dva roky, kdy byl sledován na KTRN, byl nález na plicích v pořádku. Nicméně koncem roku 2002 došlo k recidivě nádoru jícnu, která byla příčinou smrti pacienta. Uvedeným příkladem ilustrujeme obtížnost diagnostiky plicní formy Langerhansovy histiocytózy a vhodnost provést při takovémto nálezu vyšetření bronchoalveolární tekutiny elektronovou mikroskopií na Birbeckova granula a dále imunohistochemické barvení buněk na CD1a antigen. Tato

vyšetření nebyla při první nekonkluzivní bronchoskopii provedena.

Přehledně je osud popisovaných nemocných znázorněn v tab. 4.

Diskuse

Náš soubor obsahuje celkem 13 osob postižených LCH, ve 4 případech se jedná o pacienty předané do našeho sledování pediatri. Pouze u jedné z těchto 4 osob jsme nepozorovali žádnou recidivu. V jednom případě (**pacient, nar. 1975**) byla v anamnéze ataka neurologických potíží, netypických pro mladého muže. Tyto potíže výrazně ustoupily, byť ne zcela ad integrum. Kontrolní MR mozku bylo dle lékařských zpráv negativní, nicméně vzhledem k obtížnosti interpretací změn na MR při neurodegenerativních změnách v důsledku LCH se domníváme, že pravděpodobně šlo o nerozpoznanou mozkovou ataku LCH.

V případě **muže, nar. 1976**, je evidentní, jak původně dětská forma LCH přešla v dospělosti do závažného chronického onemocnění. Zpočátku jsme se domnívali, že recidivy budou omezené pouze na skelet. Výjimečně u něj bylo, že mnohočetné kostní recidivy byly prokázány vždy pouze v oblasti kalvy. Po poslední recidivě v oblasti oka (rok 2001) následovalo za několik měsíců těžké zhoršení stavu s diplopií, skandovanou řečí a příznaky z postižení cerebella. MR obraz i další průběh odpovídal neurodegenerativnímu poškození CNS, pro nějž neexistuje žádná účinná léčba [45].

Trvalé postižení CNS je v dospělosti největším problémem. Vzhledem k nemožnosti zkoumat průběh těchto komplikací opakovanými biopsiemi, musí poznání vycházet ze zobrazovacích metod, nemnohých výsledků biopsií a autoptických studií. Dle posledních informací o formě CNS postižení je možné diferencovat tři typy postižení:

- *Obraničené granulomy* při MR zobrazení v oblasti mozkové pojivové

tkáně, odpovídající tumorózním ložiskům v meningách nebo v chorioidním plexu. Jejich histologie odpovídá Langerhansovým granulomům v pojivové tkáni.

- *Granulomy v oblasti pojivové mozkové tkáně* s částečnou infiltrací okolního nervového parenchymu jak CD1a+ tak i reaktivními histiocyty. Tyto infiltráty byly provázeny výraznou T-buněčnou infiltrací a neurodegenerací, ztrátou neuronů, axonů a gliózou.
- *Neurodegenerativní ložiska* postrádající CD1a+ buňky, nejčastěji postiující cerebellum a mozkový kmen s výraznou zánětlivou infiltrací, obsahující CD8 lymfocyty. Tento proces vede k degeneraci a glióze nervové tkáně. Dle této studie [40] se neurodegenerace v případě LCH objevuje na základě dominantně T-buněčného zánětlivého procesu a je provázena destrukcí neuronů a axonů se sekundární demyelinizací, připomínající paraneoplastickou encefalitidu. V případě tohoto pacienta, nar. 1976, se jednalo o tento typ poškození, pro nějž není známa účinná léčba [40,86].

Tento pacient, nar. 1976, byl prvním pacientem, u něhož jsme se přesvědčili o výborném účinku 2-chlordeoxyadenozinu. Bohužel však tato léčba byla podána až v počátku projevů neurodegenerativního poškození CNS. Zpětně můžeme spekulovat, zda by k tomuto neurodegenerativnímu poškození došlo, kdyby byl 2-chlordeoxyadenozin použit dříve.

Za 15 let existence Interní hematologické kliniky (IHOK) LF MU a FN Brno-Bohunice zde bylo registrováno a léčeno celkem 8 pacientů s LCH, zjištěnou v době dospělosti, u dalšího, devátého pacienta byla rozpoznána plicní forma LCH na pracovišti KTRN. Z těchto 9 pacientů se u 3 jednalo pouze o jednu ataku nemoci, která byla léčena chirurgicky s případným ozářením. Ve 4. případě šlo o kožní formu LCH v dospělém věku s následnými bo-



Obr. 7. RTG pánve: osteolytické ložisko lopaty kosti kyčelní vlevo.

lestmi v bederní páteři s abnormálním MR nálezem a nekonkluzivním závěrem histologického hodnocení punktátu obratle. V tomto případě nevylučujeme souběžné kostní postižení, které však již bylo zastiženo ve fázi jizvení, kdy se histologická diagnóza stanovuje obtížněji než v iniciačním stadiu, bohatém na Langerhansovy buňky. V 5. případě jsme izolované ložiskové kostní recidivy řešili pouze ozářením.

Ve 3 případech však šlo o pacienty s recidivující multiložiskovou formou, v jednom případě postiující plíce i skelet, v dalších 2 případech se jednalo pouze o mnohočetná kostní ložiska s expanzí mimo skelet, která vyžadovala komplexní léčbu. Pouze v jednom případě se jednalo izolovanou plicní formu LCH, která nereagovala dostatečně na glukokortikoidní léčbu, k regresi plicního nálezu došlo až při aplikaci 5-fluorouracilu, který byl podán v rámci adjuvantní léčby karcinomu jícnu.

V rámci diskuse zmíníme existující léčebné alternativy a naše zkušenosti s nimi.

Léčba unifokálního postižení

V případě jednoložiskového kostního postižení můžeme zvolit buď

pouhé operační ošetření, exkochleaci, a dále jen pacienta sledovat, nebo na operaci navázat další lokální terapií. První možností je lokální aplikace glukokortikosteroidů (50–100 mg hydrokortisonu nebo 75–150 mg metylprednisolonu) [9,30,66,73]. S touto intralezionální aplikací glukokortikosteroidů do kosti nemáme vlastní zkušenosti.

Lokální aplikace glukokortikosteroidních mastí byla používána u pacienta, nar. 1976, do oblasti konečnicku, kde měl urputně svědící kožní formu LCH, ale efekt těchto mastí byl pouze dočasný, zevní aplikace glukokortikosteroidů neměla dlouhodobější léčebný efekt.

Druhou alternativou pro ošetření jednoložiskového procesu je radioterapie, následující po chirurgickém výkonu. V literatuře jsou uváděny poměrně nízké ložiskové dávky záření, podstatně menší, než jsou používány pro kurativní léčbu plasmocytomu. Baumgartner použil nejčastěji dávky od 22 do 25 Gy (s rozptylem od 16 do 45 Gy). Dornfeld a Cassady doporučují pro dospělé dávky 10 až 20 Gy, zatímco pro děti, které mají obvykle kombinovanou léčbu, kolem 10 Gy. Závislost dávky a účinku nebyla stanovena pro vzácnost této

nemoci a individuálně odlišný průběh [6,20,28].

Cílem radioterapie je zastavit progresi. S úpravou kostí ad integrum nelze po radioterapii počítat, byť by byly v ložisku zničeny všechny patologické buňky. Naši pacienti byli ozařováni v Masarykově onkologickém ústavu s průměrnou ložiskovou dávkou 25 Gy.

Klasická léčba multifokálního postižení

V případě víceložiskového postižení je vždy na místě systémová léčba. Langerhansovy buňky obsahují receptory pro glukokortikosteroidy, které v nich, podobně jako v lymfatické tkáni, mají potenciál indukovat apoptózu. Proto jsou glukokortikoidy součástí léčebných režimů. Jako iniciální léčba se nejčastěji podává prednison 2 mg/kg po 4 týdny. Tato dávka se pak pomalu v průběhu dalších 4 až 6 týdnů snižuje do vysazení.

Vzhledem k tomu, že cílem léčby u dětí je minimalizovat pozdní následky, byly testovány a osvědčily se v této indikaci deriváty vinka-alkaloidů, vinkristin a vinblastin (6 mg/m² 1krát týdně). Podávají se obvykle v kombinaci s glukokortikosteroidy. Jsou úspěšné u 50 až 60 % nemocných [15,16].

Vinblastin jsme použili u jednoho pacienta s velmi dobrou tolerancí. Vinkristinem nebo vinblastinem v kombinaci s glukokortikosteroidy byli léčeni všichni 4 pacienti se vznikem nemoci v dětském věku a u všech tato léčba navodila dlouhodobou remisi, a v jednom případě vyléčení.

Alternativou při neúspěchu vinca-alkaloidů je etoposid (150 mg/m² i.v. nebo 300 mg/m² p.o. 1., 2. a 3. den s pauzou do 21. dne). Oba režimy dosahují 60 až 70 % léčebných odpovědí [15,16,36,50,61,62,69,95,96].

U pacientů léčených etoposidem vzniká méně často pozdější funkční následek – diabetes insipidus. Na druhé straně má etoposid větší mutagení potenciál ve srovnání s vinca-alkaloidy. Léčbu etoposidem jsme

použili u dvou pacientů s recidivující nemocí. V obou případech došlo po čase k recidivě nemoci. Perorální forma etoposidu umožňuje ambulantní léčbu, což je výhodné, neboť žilní systém po předchozí léčbě vinca-alkaloidy bývá vždy poškozen a najít vhodnou žílu pro aplikaci cytostatika není jednoduché.

V literatuře lze nalézt informace o léčebném využití dalších léků ze skupiny cytostatik, ty se však používají až jako léky druhé volby: cyklofosfamid, chlorambucil, cytosin-arabinosid, daunorubicin, 6-merkaptopurin, metotrexát, mechlorethamin, prokarbazin. Monoterapie chlorambucilem dosáhla 56 % léčebných odpovědí a přidání prednisonu zvýšilo jejich počet na 64 %. Léčba metotrexátem a prednisonem byla úspěšná v 53 %, prednison a vinkristin však byly účinnější (64 % léčebných odpovědí) [3,29,46,54]. S těmito léčebnými režimy nemáme vlastní zkušenosti.

2-chlordeoxyadenozin

2-chlordeoxyadenozin má do jisté míry selektivní účinek, namířený proti monocytům a lymfocytům v kterékoli fázi buněčného cyklu. Tento účinek léku na buňky monocytární řady, kam patří i buňky Langerhansovy histiocytózy, činí z 2-chlordeoxyadenozinu kandidáta na lék první volby u všech histiocytárních chorob. Je používán jak u dětí, tak u dospělých. V literatuře lze nalézt popisy izolovaných případů či skupin několika nemocných, u nichž konvenční chemoterapie již nebyla účinná, a přesto 2-chlordeoxyadenozin navodil dlouhodobou kompletní remisi. V jednom případě, u dítěte s postižením hypotalamu, se po léčbě obnovila sekrece antidiuretického hormonu. Velmi příznivý účinek se popisuje dokonce v případě familiární hemofagocytující lymfocytózy, což je jinak velmi špatně léčitelné onemocnění. Standardní dávka je 0,7 mg/kg/léčebný cyklus, rozdělená do 5 až 7 dnů. Lék se podává v konti-

nuálních infuzích, nebo formou dvouhodinových infuzí po dobu 5 dnů. Zda je mezi oběma způsoby aplikace rozdíl v účinnosti, není jasné [8,21,24,37,68,70,75,80,81,87,88,100].

My jsme tuto léčbu použili ve třech případech. První, pacient, který tuto léčbu dostal, byl pacient, nar. 1976. U něj jsme však tuto léčbu použili relativně pozdě, v době nástupu neurologických příznaků po poměrně bohaté předchozí léčbě. Efekt 2-chlordeoxyadenozinu se u tohoto pacienta dostavil velmi rychle, jaterní enzymy se po prvním cyklu dostaly do fyziologických hodnot a konečně při léčbě 2-chlordeoxyadenozinem vymizela infiltrace kůže anální oblasti (rok 2002). V průběhu dalších kontrol v letech 2001–2005 nebyla nalezena nová kostní ložiska ani recidiva infiltrace kůže kolem konečníku. Tento případ byl poučný i v dalších směrech. Ověřili jsme si, že vznik měkko tkáňového infiltrátu v oblasti oka může také u dospělého signalizovat hrozící poškození CNS, což je jinak zkušenost pediatrií vídeňského centra pro léčbu této nemoci, ale i jiných [2]. Zpětnou analýzou léčebných účinků jsme dále zjistili, že 2-chlordeoxyadenozin byl u tohoto muže účinnější než léčba vinca-alkaloidy a než léčba etoposidem v kombinaci s glukokortikoidy. Nicméně, bohužel, tento pacient dostal 2-chlordeoxyadenozin relativně pozdě, v době nástupu neurodegenerativního poškození CNS, které nelze zatím žádnou známou léčbou ovlivnit.

Tato naše první zkušenost s 2-chlordeoxyadenozinem potvrdila literární údaje o vysoké účinnosti této léčby i u rezistentních forem.

Pod tímto dojmem jsme v roce 2003 u dalších dvou mladých mužů s mnohočetnou recidivou nemoci v kostech použili 2-chlordeoxyadenozin jako první léčbu s vynikajícím efektem. Oba pacienti jsou v kompletní remisi více než 2 roky od ukončení léčby. U mladého muže, nar. 1978, jsme pro jistotu ještě provedli sběr

kmenových krvetvorných buněk po stimulačním režimu obsahujícím etoposid. Jeho choroba s expanzí nádorových hmot z okcipitální kosti do CNS se nám jevila velmi agresivní a měli jsme obavy z časně progresivní a případného poškození CNS.

Vysokodávkovaná chemoterapie s auto- či alogenní transplantací kostní dřevě

V případě recidivujících forem nemoci je v pediatrii i v dospělém věku používána vysokodávkovaná chemoterapie s autologní nebo alogenní transplantací. Alogenní přístup je komplikovanější než autologní, a přesto byl použit častěji, a to jak po klasickém, tak po redukováném přípravném režimu. Z uvedených zpráv lze pouze usoudit, že alogenní transplantace představuje alternativu pro jinak nezvladatelnou chorobu.

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací je postup, který umožní podání vyšší dávky alkylačních cytostatik a etoposidu, než je obvyklé při běžné chemoterapii. Z publikací vyplývá, že lze tímto způsobem dosáhnout výraznějšího léčebného efektu než při běžné léčbě etoposidem. V literatuře jsou však pouze jednotlivé popisy případů a otázka, zda je účinnější při progresivní chorobě vysokodávkovaná chemoterapie, nebo léčba 2-chlordeoxyadenozinem, není řešena žádnou prospektivní studií [1,11,22,41,48,56,64,85,89,91].

V našem případě jsme použili 2krát vysokodávkovanou chemoterapii (melfalan a etoposid) pouze u jednoho pacienta. První remise po této léčbě trvala 2,5 roku, druhá byla podstatně kratší. Je škoda, že u tohoto pacienta jsme nepoužili 2-chlordeoxyadenozin, abychom mohli srovnat délku remisí. Z popisů uvedených případů by se mohlo jevit, že 2-chlordeoxyadenozin může mít větší účinek než vysokodávkovaná chemoterapie (melfalan a etoposid), ale z tak malého počtu pacientů nelze dělat

směrodatné závěry, neboť efekt léčby vždy záleží na míře agresivity nemoci.

Nezodpovězenou otázkou tedy zůstává, zda by aplikace 2-chlordeoxyadenozinu nebyla účinnější než vysokodávkovaný melfalan a etoposid, či zda by se v případě autologní transplantace neměl do předtransplantačního režimu dostat i 2-chlordeoxyadenozin. Problémem jsou zde však nehematologické nežádoucí účinky 2-chlordeoxyadenozinu, které znemožňují jeho podání ve vyšších dávkách v rámci předtransplantačního režimu. Netransplantuje se pouze kostní dřevě, jsou publikovány případy s provedenou transplantací plic u rezistentní LCH [90].

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty mají svoji roli v léčbě LCH nejen proto, že mají potenciál inhibovat osteoklasty zprostředkovanou osteolýzu. Bisfosfonáty se však kumulují v retikuloendoteliálním (monocytomakrofágovém) systému, tedy i v LCH buňkách a mají potenciál inhibovat aktivitu těchto buněk, a tedy snižovat aktivitu nemoci. Publikované zprávy hovoří o tom, že bisfosfonáty nejen mírní kostní projevy a odstraňují bolesti, ale při léčbě bisfosfonáty regredovaly i mimokostní projevy nemoci [5,18,31–33,38]. Proto bisfosfonáty užívají všichni naši pacienti s kostním poškozením.

Další, námi zatím nepoužité léčebné alternativy

V době, kdy se zvažovala možnost, že LCH je atypickým zánětlivým onemocněním na neznámý vyvolávající podnět, bylo logické testovat imunosupresivní monoterapii cyklosporinem A, nebo kombinovanou imunosupresivní terapii, obsahující antitymocytní globulin a prednison. Tato léčebná alternativa se neukázala přínosnou [4,57–59].

Interferon α byl u Langerhansovy histiocytózy poprvé úspěšně použit v roce 1987 u dvou homozygotních bratrů (1,3 milionů jednotek denně

s.c.). V literatuře lze nalézt popisy případů, kdy iniciální monoterapie interferonem α u dětí navodila kompletní remisí. U dospělých nastal léčebný efekt po vysokých dávkách interferonu α , 12 milionů jednotek 3krát týdně, což je ale velmi špatně tolerovatelná dávka. Z publikovaných dat nelze přesně usoudit, jak velkým přínosem je interferon α pro dospělé pacienty s LCH, uvedené publikace však mohou být podkladem k testování této léčby u pacientů nereagujících na běžnější postupy. Nicméně skutečnost, že všechny práce s interferonem α v této indikaci jsou staršího data, asi signalizuje, že nepřinesl zásadní převrat [7,23,79,93].

Účinek interferonu α se u LCH vysvětluje downregulací proteinové kinázy C- α (PKC- α), jejíž zvýšená exprese souvisí s proliferací LCH, podobný účinek na PKC- α má také alterace mevalonátové cesty bisfosfonáty [17]. Účinek interferonu se také vysvětluje jeho antiangiogenním působením [25]. S podáváním interferonu α v této indikaci nemáme vlastní zkušenosti.

U kožní formy se popisuje příznivý účinek retinoidů, což také nemůžeme z vlastní zkušenosti potvrdit [97]. Etanercept – monoklonální protilátky proti TNF (tumor necrosis factor) navodil u rezistentní formy vymizení příznaků, které se však po přerušení léčby obnovily [43]. Tento lék pro jeho nákladnost těžko budeme testovat.

V roce 2005 byl pro mnohočetný myelom dostupný talidomid (preparát Myrin) v rámci specifického léčebného programu na schválení revizním lékařem. Proto by pozitivní zkušenosti s tímto lékem u LCH teoreticky mohly být i přínosem pro naše nemocné, byť zatím by to muselo být na náklady nemocného, pokud by pojišťovna neudělala výjimku, specifický léčebný program se týkal pouze mnohočetného myelomu, v případě jiného onemocnění, které je také léčitelné talidomidem, by musel

revizní lékař schválit výjimku nebo by si lék kupoval pacient na vlastní náklady. Myrin (talidomid) se podává se v dávce 100 mg denně po dobu 1 až 2 let [12,49,53,78,94]. U kožní formy byl popsán příznivý efekt léčby PUVA [76].

Mezi nové alternativy patří kombinovaná protizánětlivá a angiostatická léčba. V ložiscích LCH je jedním exprimována COX-2 a dále také je možné histiocytární buňky ovlivnit ligandem takzvaného peroxysome proliferator-activated receptor γ – PPAR γ . U systémové LCH byly také popsány signifikantně zvýšené hladiny vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Autoři této zprávy začali léčbu na tyto tři overexprimované signální cesty. Použili kombinovanou léčbu sestávající z COX-2 inhibitoru rofekoxibu 25, později 12,5 mg denně, dále z analogu PPAR γ ligandu a preparátu pioglitazone, 45 mg denně a pravidelně podávanou dávku angiostaticky účinného trofosfamidu 50 mg 3krát denně. Pozitivní výsledek této léčby u dvou chemorezistentních případů považují za signál k jejímu dalšímu testování [25,74]. Bez zajímavosti není ani zpráva o expresi CD52 antigenu, což by signalizovalo možnost léčit tyto pacienty preparátem Campath [47]. Testován byl s nejasným výsledkem také imatinib-mesylat [60].

Monitorování nemoci

Monitorování aktivity Langerhansovy histiocytózy je možné pouze zobrazovacími metodami, což pro dospělého pacienta znamená zobrazení skeletu metodou scintigrafie, RTG a při nejasnostech nákladnějšími metodami, CT a MR. Žádný z běžných výsledků laboratorních vyšetření nekoreluje s aktivitou nemoci a nesignalizuje remisi či recidivu. Jediným nově popsaným vyšetřením, které může korelovat s aktivitou nemoci, je S-100- β sérový protein. Zvýšená koncentrace tohoto proteinu signalizuje také akutní poškození

mozku a je výborným prognostickým ukazatelem léčebného efektu u pacientů s maligním melanomem [98]. Toto vyšetření není však u nás prováděno a základem sledování zůstávají zobrazovací metody.

Závěr

Z našich zkušeností a publikovaných zkušeností vyplývá nutnost pečlivě monitorovat aktivitu nemoci. V případě jednoho izolovaného či dvou ložisek se lze spokojit s dominantně lokálními způsoby léčby. V případě opakovaných recidiv nemoci, které mohou signalizovat nepříznivou prognózu, je vhodné ihned přistoupit k léčbě 2-chlordeoxyadenozinem. Vysokodávkovaná chemoterapie je u této diagnózy proveditelná, vliv vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací kostní dřeně na morbiditu a délku přežití zatím není definován.

Literatura

1. Akkari V, Donadieu J, Piguet C et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe Langerhans cell histiocytosis and hematological dysfunction: experience of the French Langerhans Cell Study Group. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1097–1103.
2. Anton M, Holoušova M, Řehůřek J et al. Histiocytóza X a dětská očníce. *Čs Ophthal* 1992; 48: 176–180.
3. Arceci RJ, Brenner MK, Pritchard J et al. Contraversis and new approaches to treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Amer* 1998; 12: 339–357.
4. Arico M, Colella R, Conter V et al. Cyclosporine therapy for refractory Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 12–16.
5. Arzoo K, Sadeghi S, Pullarkar V. Pamidronate for bone pain from osteolytic lesions in Langerhans cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 225–226.
6. Baumgartner I, Hochstetter A, Baumert B et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Med Pediatric Oncol* 1997; 28: 9–14.
7. Bellmunt J, Albanell J, Salud A et al. Interferon and disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 336–337.
8. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2682–2689.
9. Bernstrand C, Björk O, Ahnström L et al. Intralesional steroids in Langerhans cell histiocytosis of bone. *Acta Paediatr* 1996; 85: 502–504.
10. Bernstrand C, Cederlund K, Sandstedt B et al. Pulmonary abnormalities at long term follow up of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 459–468.
11. Berry J, Russel JA. Salvage of relapsed malignant histiocytosis by autologous bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 123–124.
12. Bertolini F, Mingrone W, Alietti A et al. Thalidomide in multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and histiocytosis. *Ann Oncol* 2001; 12: 987–990.
13. Bittenglova R, Pešek M, Mukenšnabl P et al. Granulomatóza z Langerhansových buněk. *Stud Pneumol Phthisiol* 2002; 62: 196–202.
14. Blum R, Seymour JF, Hicks RJ. Role of FDG-positron emission tomography scan in the management of histiocytosis. *Leukem Lymphoma* 2002; 43: 2155–2157.
15. Broadbent V, Gardner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Amer* 1998; 12: 327–336.
16. Broadbent V, Pritchard J, Yeomans E. Etoposide in the treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17: 97–100.
17. Brown RE. Interferon alpha therapy protein kinase C alpha and Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 63–64.
18. Brown RE. Bisphosphonates as antialveolar macrophage therapy in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 641–643.
19. Bunanska E, Stančokova T, Dluholucky S. Histiocytóza z Langerhansových buněk. *Čes Slov Pediatr* 1998; 53: 18–19.
20. Cassady JR. Current role of radiation therapy in the management of histiocytosis X. *Hematol Oncol N Am* 1987; 1: 123–125.
21. Choi SW, Bangaru BS, Wu CD et al. Gastrointestinal involvement in disseminated Langerhans cell histiocytosis (LCH) with durable complete response to 2-chlorodeoxyadenosine and high-dose cytarabine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 503–506.

22. Conter V, Reciputo A, Arrigo C et al. Bone marrow transplantation for refractory Langerhans' cell histiocytosis. *Haematologica* 1996; 81: 468–471.
23. Culic S, Jakobson A, Culic V. Etoposide as the basis and interferon alfa as the maintenance therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 291–294.
24. Dallafior S, Pugin P, Cerny T et al. Successful treatment of a case of cutaneous Langerhans cell granulomatosis with 2-chlorodeoxyadenosine and thalidomide. *Hautarzt* 1995; 46: 553–560.
25. Dina A, Zahava V, Iness M. The role of vascular endothelial growth factor in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 62–66.
26. Dogan S, Conway J, Miller JH et al. Detection of bone lesions in Langerhans cell histiocytosis. Complementary roles of scintigraphy and conventional radiography. *J Pediatric Hematol/Oncol* 1996; 18: 51–58.
27. Donadieu J, Rolon MA, Pion I et al. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric onset Langerhans cell histiocytosis: Efficacy and safety of Growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2004; 89: 604–609.
28. Dornfeld S, Winkler C, Dörr W et al. Stralenterapie der Histiocytosis X. *Stralenter. Onkologie* 1998; 174: 534–535.
29. Egeler MR, de Kraker J, Voute PA. Cytosine-araboside, vincristine and prednisone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organs dysfunction. *Med Pediatr Oncol* 1993; 20: 265–270.
30. Egeler MR, Thompson RC, Voute PA et al. Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Orthop* 1992; 12: 811–814.
31. Egeler RM. More on pamidronate in Langerhans cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1502–1503.
32. Elomaa I, Blomquist C, Porkka L et al. Experience of clodronate treatment of multifocal eosinophilic granuloma of bone. *J Intern Med* 1989; 225: 59–61.
33. Farran RP, Zaretski E, Egeler RM. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with pamidronate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 54–56.
34. Favara BE, Feller A and members WHO committee on Histiocyte/Retikulum Cell Proliferations. Contemporary classification of histiocyte disorders. *Medical Pediatric Oncol* 1997; 29: 157–166.
35. Ferrel C, Aste N, Pinna LA et al. Langerhans cell histiocytosis in an adult. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 9: 253–255.
36. Gadner H, Heitger A, Grois N et al. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 72–80.
37. Goh NS, McDonald CE, MacGregor DP et al. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Respirology* 2003; 8: 91–94.
38. Goto H, Inaba M, Kobayashi K et al. Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with alendronate. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48: 3538–3541.
39. Gotz G, Fichter J. Langerhans'-cell histiocytosis in 58 adults. *Eur J Med Res* 2004; 9: 510–514.
40. Grois N, Prayer D, Prosch H et al. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain* 2005; 128: 829–838.
41. Hale GA, Bowman LC, Woodard JP et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with histiocytic disorders: use of TBI and omission of etoposide in the conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 981–986.
42. Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 157–174.
43. Henter JI. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with etanercept. *N Engl J Med* 2001; 345: 1577–1578.
44. Howarth DM, Mullan BP, Wiseman GA et al. Bone scintigraphy evaluated in diagnosis and staging Langerhans' cell histiocytosis and related disorders. *J Nuclear Med* 1996; 37: 1456–1460.
45. Imashuku S, Ishida S, Koike K et al. Cerebellar ataxia in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 735–739.
46. Jones B, Kung F, Chevalier L et al. Chemotherapy of reticuloendotheliosis. Comparison of methotrexate plus prednisone versus vincristine plus prednisone. *Cancer* 1974; 34: 1011–1017.
47. Jordan MB, McClain KL, Yan X et al. Anti-CD52 antibody, alemtuzumab, binds to Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 251–254.
48. Kinugawa N, Imashuku S, Hirota Y et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for Langerhans cell histiocytosis (LCH) in Japan. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 935–938.
49. Kolde G, Schulze P, Sterry W. Mixed response to thalidomide therapy in adults: two cases of multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 384–386.
50. Ladisch S, Gadner H, Arico M et al. LCH-1: A randomized trial of etoposide vs. vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Medical Pediatric Oncol* 1994; 23: 107–110.
51. Lévy S, Capron D, Joly JP et al. Hepatic nodules as single organ involvement in an adult with Langerhans cell granulomatosis. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 69–73.
52. Malpas JS. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Hematol Oncol Clin North Amer* 1998; 12: 259–268.
53. Mauro E, Fraulini C, Rigolin GM et al. A case of disseminated Langerhans' cell histiocytosis treated with thalidomide. *Eur J Haematol* 2005; 74: 172–174.
54. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2435–2441.
55. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004; 125: 1028–1032.
56. Meyer-Wentrup F, Foell J. Unrelated cord blood transplantation in an infant with severe multisystem Langerhans cell histiocytosis: clinical outcome, engraftment and culture of monocyte-derived dendritic cells. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 875–876.
57. Minkov M, Grois N, Braier J et al. Immunosuppressive treatment for chemotherapy-resistant multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 253–256.
58. Minkov M, Grois N, Broadbent V et al. Cyclosporin A therapy for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 482–485.
59. Minkov M, Grois N, Heitger A et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the TAL HX83 and DAL-HX 90 studies. *Klinische Pediatric* 2000; 212: 139–144.
60. Montella L, Insabato L, Palmieri G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1034–1035.
61. Mottl H, Kouček J, Ganevová M. Strategie léčby histiocytózy z Langerhansových buněk u dětí. *Čes Slov Pediatr* 1994; 49: 81.
62. Mottl H, Mracek J, Kabelka Z et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí. *Čs Pediatr* 1992; 47: 530–533.

63. Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Amer* 1998; 12: 269–286.
64. Nagarajan R, Neglia J, Ramsay N et al. Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis with unrelated cord blood transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 629–632.
65. Nanduri VR, Lillywhite L, Chapman C et al. Cognitive outcome of long term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2961–2967.
66. Nebelung W, Ropke M, Kluba U et al. Treatment concepts in osseous manifestations of Langerhans cell histiocytosis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1999; 137: 236–243.
67. Nicholson SH, Egeler M, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Amer* 1998; 12: 379–348.
68. Ottaviano F, Finlay JL. Diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis: a case report of reversibility with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 575–577.
69. Pacovska V, Bortlova A, Homolka J et al. Granulomatóza z Langerhansových buněk. *Trendy Med* 2002; 4: 59–61.
70. Pardanani A, Phyllyk R, Chin-Yang L et al. 2-chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 301–306.
71. Prosch H, Feldges A, Grois N et al. Demonstration of CD1a positive cells in the cerebrospinal fluid—A clue to diagnosis of isolated Langerhans cell histiocytosis of the hypothalamic-pituitary axis? *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 474–476.
72. Prosch H, Grois N, Prayer D et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 594–599.
73. Putters TF, deVisscher JG, van Veen A et al. Intralesional infiltration of corticosteroids in the treatment of localised Langerhans' cell histiocytosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 571–575.
74. Reichle A, Vogt T, Kunz-Schughart L et al. Anti-inflammatory and angiostatic therapy in chemorefractory multisystem Langerhans' cell histiocytosis of adults. *Br J Haematol* 2005; 128: 730–732.
75. Rodriguez-Galindo C, Kelly P, Jeng M et al. Treatment of children with Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2002; 69: 179–184.
76. Rosen K, Jontell M, Mobacken H et al. Epidermal Langerhans-cells in chronic eczematous dermatitis of the palms treated with PUVA and UVB. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 200–205.
77. Rožánek P, Molnar V, Rešl M. Tři případy plicní granulomatózy z Langerhansových buněk. *Lék Zpr Lék Fak Univ Karlovy Hr Králové* 1998; 43: 127–132.
78. Sander CS, Kaatz M, Elsner P. Successful treatment of cutaneous langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Dermatology* 2004; 208: 149–152.
79. Sato Y, Ikeda Y, Ito E et al. Histiocytosis X: Successful treatment with recombinant interferon alpha-2a. *Acta Paediatr Jpn* 1990; 32: 151–154.
80. Saven A, Burian C. Cladribine activity in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 1999; 93: 4125–4130.
81. Saven A, Kenneth A, Foon A. 2-Chlorodeoxyadenosine induced complete remissions in Langerhans cell histiocytosis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 430–433.
82. Šimová B, Mališ J, Neuwirt J. Klinické projevy histiocytózy z Langerhansových buněk. *Zdrav Nov ČR Lék Listy* 2003; 52: 18.
83. Skacel Z, Marel M, Vraštilova P et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk. Přehled literatury a vlastní pozorování. *Stud Pneumol Phtiseol* 2000; 60: 150–156.
84. Smilek P, Krejčová B, Čada K et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk, případ postižení spánkové kosti. *Otorinolaryng Foniatri* 1994; 43: 263–265.
85. Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 215–225.
86. Steiner M, Prayer D, Asenbaum S et al. Modern imaging methods for the assessment of Langerhans' cell histiocytosis-associated neurodegenerative syndrome: case report. *J Child Neurol* 2005; 20: 253–257.
87. Stime KC, Saylor RL, Williams LL et al. 2-Chlorodeoxyadenosine for the treatment of refractory or recurrent Langerhans cell histiocytosis in pediatric patients. *Medical Pediatric Oncol* 1997; 29: 288–292.
88. Stime KC, Saylor RL, Saccente S et al. Efficacy of continuous infusion 2-CDA (cladribine) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 81–84.
89. Stoll M, Freund M, Schmid H et al. Allogeneic Bone Marrow transplantation for Langerhans cell histiocytosis. *Cancer* 1990; 66: 284–288.
90. Sulica R, Teirstein A, Padilla ML. Lung transplantation in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 314–322.
91. Suminoe A, Matsuzaki A, Hattori H et al. Unrelated cord blood transplantation for an infant with chemotherapy-resistant progressive Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 633–636.
92. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology and clinical evolution of the disease. *Chest* 2003; 123: 1673–1683.
93. Takemori H, Sakata Y, Suzuki H et al. A case of malignant histiocytosis successfully treated with combination of interferon alpha and etoposide therapy. *Jpn J Clin Oncol* 1990; 20: 431–435.
94. Thomas L, Ducros B, Secchi T et al. Successful treatment of adults Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1261–1264.
95. Tichy M jr, Tichy M, Kré I et al. Multicentrická retikulohistiocytóza. *Ces Slov Derm* 1999; 74: 168–171.
96. Toušová K, Slavík Z. Histiocytóza z Langerhansových buněk v dětském věku. *Lék Zprav Lék Fak Univ Karlovy Hr Králové* 1997; 42: 127–132.
97. Tsambaos D, Georgiu S, Kapranos N et al. Langerhans cell histiocytosis: complete remission after oral Isotretinoid therapy. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 62–64.
98. Ugurel S, Pröhler G, Tilgen W et al. S100-β serum proein – a new marker in the diagnosis and monitoring of Langerhans cell histiocytosis. *Brit J Dermatol* 2000; 143: 201–202.
99. Večer J, Charvát J, Kubátová H et al. Sekundární hemofagocytující syndrom při systémovém onemocnění. *Čas Lék Čes* 2000; 139: 379–381.
100. Watts J, Files B. Langerhans cell histiocytosis: central nervous system involvement treated successfully with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 199–204.
101. Dušek B et al. Multifokální eozinofilní granulom v dospělosti. *Vnitřní Lék* 2003; 33(12): 1078–1086.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 3. 1. 2006
Přijato po recenzi: 31. 1. 2006