

Histiocytóza z Langerhansových buněk u osob dospělého věku – nemoc s mnoha tvářemi. Zkušenosti jednoho pracoviště a přehled projevů nemoci

Z. Adam¹, L. Pour¹, M. Krejčí¹, J. Neubauer², J. Vaníček³, V. Vašků⁴, R. Hájek¹

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

² Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

³ Klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.

⁴ I. dermatovenerologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

Souhrn: V průběhu 18 let bylo na Interní hematologické klinice v Brně léčeno a sledováno celkem 17 pacientů s prokázanou histiocytózou z Langerhansových buněk (LCH). U 13 z nich byla nemoc diagnostikována v dospělém věku, 4 pacienti k nám byli předáni s LCH diagnostikovanou již v raném dětském věku. U jednoho z těchto 4 pacientů nemoc v dospělosti opakovaně recidivovala a ve věku 25 let bylo diagnostikováno progredující neurodegenerativní poškození CNS, které v terminální fázi vedlo k nehybnosti nemocného, neovládání svěračů, neschopnosti komunikace a ke smrti v 32 letech. V dospělosti byla LCH diagnostikována u 13 nemocných. Primárně kostní formu mělo 8 ze 13 (62%). Mnohočetná kostní ložiska při stanovení diagnózy měli pouze 2 ze 13 (15%) nemocných, ostatních 6 (46%) nemocných mělo pouze 1 ložisko v době stanovení diagnózy. Opakované kostní recidivy nemoci byly zaznamenány u 3 ze 13 (23%). Kombinace recidivující kostní formy s rozvojem plicního postižení LCH (dušnost, dráždivý kašel, nodularity a cysty při HRCT zobrazení) bylo dokumentováno u 2 z 13 (15%) osob. Jeden z těchto nemocných s LCH diagnostikovanou ve 37 letech měl opakované kostní recidivy, léčené mimo jiné 2 cykly vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací, a nakonec ve 48 letech života zemřel na bronchopneumonii při postižení plic LCH. U 5 ze 13 (38%) byla diagnostikována primárně extraoseální forma (infiltrát dásní, infiltrace jedné krční uzliny, infiltrace kůže ruky, infiltrace perianální krajiny a stopky hypofýzy a primárně plicní forma LCH). V 1. případně infiltrace linguální strany dásní byla řešena excizí bez další recidivy. V 2. případě infiltrovaná oblast kůže nad metakarpofalangeálním skloubením byla ozářena a morfa vymizela. Ve 3. případě byl prvním projevem nemoci diabetes insipidus, vniklý u 34letého muže, a infiltrát v anální krajině podobný akuminátním kondylomům. Diagnóza byla ověřena po 2 letech od vzniku diabetes insipidus z perianálních infiltrátů. Po léčbě leustatinem 4 cykly (10 mg denně 5 dní po sobě) vymizela na kontrolním MR infiltrace v oblasti stopky hypofýzy, morfy v perianální krajině však ustoupily po ukončení léčby leustatinem jen z 50%, a proto následovala radioterapie (20 Gy). Rok po ukončení léčby je normální nález v perianální krajině, ale trvá nutnost substituce adiuretinu. Ve 4. případě se jednalo o primární plicní LCH, diagnostikovanou na základě HRCT a laváže s imunohistochemickým průkazem (exprese CD1 a proteinu S-100) vysokého počtu Langerhansových buněk. LCH v dospělosti je výjimečnou nemocí, která může poškodit nejen skelet, ale i jiné orgány. Proto by každé nové osteolytické ložisko mělo být podrobeno histologickému vyšetření, stejně tak jako každé nejasné patologické morfy, protože bez mikroskopického a imunohistochemického vyšetření nelze tuto nemoc rozpoznat. Pokud v dospělosti vznikne diabetes insipidus, je nutno mimo jiné hledat etiologii v LCH. U nemocných s intersticiálními plicními procesy je nutno myslet na plicní formu LCH a provádět odpovídající vyšetření (torakoskopie s odběrem materiálu na histologii nebo bronchoalveolární laváž) s neopomenutelným imunohistochemickým vyšetřením.

Klíčová slova: histiocytóza z Langerhansových buněk – eozinofilní kostní granulom – osteolýza – diabetes insipidus – mnohočetný myelom – 2-chlordeoxyadenosin – vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací

Úvod

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) je nozologická jednotka o velmi širokém spektru forem a závažnosti klinických projevů, lze říci, že tato nemoc představuje chameleona mezi krevními nemocemi. Projevy LCH u dospělých počínají náhodným RTG nálezem jed-

ného osteolytického ložiska, ale mohou mít podobu i generalizované systémové choroby. Dříve, vzhledem ke své tajuplnosti, nejasné etiologii a rozpakům, zdali toto onemocnění radit k nádorovým nebo infekčním onemocněním či lipidovým tezaurismózám, bylo nazýváno histiocytosis X.

Incidence LCH v ČR zcela přesně neznáme. Nicholson uvádí incidenci 5/1 milion všech osob s tím, že u dětí je tato nemoc podstatně častější [1]. V České republice je dětskými hematologi a onkologi ročně registrováno asi 15 dětí s nově diagnostikovanou LCH, počet dětí s izolovanou kostní formou

Langerhans cell histiocytosis in adult patients – a disease with many faces Experience of a centre and an overview of the disease symptoms

Summary: Over a period of 18 years, 17 patients with proven Langerhans cell histiocytosis (LCH) were treated at the Haematological Clinic in Brno. In 13 of them, the disease was diagnosed at adult age, and 4 patients were referred to the centre with LCH diagnosed at early child age. One of these 4 patients suffered from repeated recurrences of the disease at adult age and was diagnosed with progressive neurodegenerative damage of the CNS at the age of 25 which in its terminal phase resulted in the patient's immobility, loss of sphincter control, incapacity to communicate and death at the age of 32. LCH was diagnosed at adult age in 13 patients. The form with primary bone involvement was detected in 8 out of 13 patients (62%). Only 2 of 13 patients (15%) had multiple bone lesions upon diagnosis, the remaining 6 patients (46%) had only one lesion at the time of diagnosis. Repeated recurrence of bone involvement was only recorded in 3 out of 13 patients (23%). The combination of recurrent bone involvement and the development of lung affection (dyspnoea, irritating cough, nodularities and cysts in HRCT images) were documented in 2 out of 13 patients (15%). One of the patients diagnosed with LCH at the age of 37 had repeated recurrence of bone involvement, which was also treated by 2 cycles of high-dose chemotherapy and autologous transplantation. He died of bronchopneumonia due to the affection of the lungs by LCH at 48 years of age. Primary extraosseal (extramedullary) involvement was diagnosed in 5 out of 13 patients (38%) (mandibular gum infiltration, single cervical node infiltration, hand skin infiltration, infiltration of the perineal region and infiltration of the hypophysial infundibular and primary lung form of LCH). In the 1st case, excision was the solution applied to the infiltration of the lingual side of the gums, without further recurrence. In the 2nd case, the infiltrated region of skin over the metacarpophalangeal joint was irradiated and the infiltration disappeared. In the 3rd case, the first sign of the disease was diabetes insipidus in a 34-year old man, and an infiltrate in the anal region similar to condylomata acuminata. The diagnosis was confirmed 2 years after the development of diabetes insipidus from perianal infiltrates. After treatment with leustatin in 4 cycles (10 mg a day for 5 consecutive days), control MR showed that the infiltration in the hypophysial infundibular had disappeared, while the finding in the perianal region only regressed by 50% after therapy with leustatin, the reason for subsequent application of radiotherapy (20 Gy). The finding in the perianal region is normal one year after therapy, but substitution therapy with adiuretin is still necessary. The 4th patient was a case of LCH with primary pulmonary involvement diagnosed on the basis of HRCT and lavage with an immunohistochemical proof (expression of CD1 and of protein S-100) of a high number of Langerhans cells. The occurrence of LCH at adult age is rare and the disease may affect the skeleton as well as other organs. Therefore each new osteolytic lesion should be submitted for histological exam, as well as each pathologic formation, because diagnosing the disease without a microscopic and immunohistochemical exams is not possible. In the case of occurrence of diabetes insipidus at adult age, LCH should be considered as one of the possible underlying diseases. LCH pulmonary involvement should be considered in patients with an interstitial pulmonary process and the examinations should be focused accordingly (thoracoscopy with sampling for histological exams or bronchoalveolar lavage) plus the indispensable immunohistochemical examination.

Key words: Langerhans cell histiocytosis – eosinophilic bone granuloma – osteolysis – diabetes insipidus – multiple myeloma – 2-chlordeoxyadenosin – high-dose chemotherapy with autologous transplantation

LCH, která nevyžaduje jinou než chirurgickou léčbu, není znám. Němečtí autoři uvádějí incidenci LCH u dospělých 1–2 případy/1 milion obyvatel [2]. Manifestaci u dětí shrnuje tab. 1. Díky nízké incidenci je nutné získávat informace o této nemoci z popisů jednoho či více případů, klinické studie se

u takto vzácné nemoci organizují velmi obtížně [3–11].

Pokud se nemoc projeví až v dospělosti, dominuje kostní manifestace. Méně častý je souběh kostního a plicního postižení. Podle analýzy provedené Baumgartnerem [2] je postižení hypofýzy, lymfatických uzlin a jater v do-

spělém věku vzácné, ale vyskytuje se. Při analýze projevů této nemoci u dospělých byla získána následující čísla: v 80 % bývají postiženy kosti, v 60 % kůže, ve 33 % játra, slezina a uzliny, ve 30 % kostní dřev, ve 25 % plíce, ve 25 % orbita, ve 20 % ucho a orodentální oblast, kde nemoc může zapříčinit uvol-

Tab. 1. Klinické formy histiocytózy z Langerhansových buněk.

Nemoc Lettererova-Siweho

Vzniká obvykle v raném věku, do 2 let.

Vyznačuje se postižením kůže a sliznic, až generalizovaným exantémem, otoky, generalizovanou lymfadenopatií, anémií, někdy pancytopenií, postižením jater, sleziny i plic, střeva a někdy lytickými kostními ložisky.

Nemoc Handova-Schüllerova-Christianova

Je typická pro věk 2–6 let.

Je charakterizována následující triádou:

1. polyurie – diabetes insipidus
2. exoftalmus a retroorbitální infiltráty
3. lytické defekty plochých kostí

Mohou se však vyskytovat 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. Nemoc, i když vyléčená, může mít trvalé neuropsychické důsledky v dospělosti: snížení intelektu, obtížné učení, horší výsledky ve škole, emoční poruchy. Proto všichni nemocní s diabetes insipidus musí být komplexně vyšetřeni a sledováni endokrinologem.

Eozinofilní kostní granulom

Dospělý věk, starší děti.

Izolované jedno- nebo i vícekostních lytických ložisek.

Tab. 2. Klasifikace Langerhansovy histiocytózy u dospělých [13].**Postižení jednoho systému**

lokalizované postižení jednoho systému	monoostotické kostní ložisko izolované kožní postižení izolované postižení lymfatické uzliny
mnohočetné postižení jednoho orgánu či systému	polyostotické postižení mnohočetné postižení lymfatických uzlin plicní forma
postižení s vysokým rizikem následného postižení CNS	postižení obličejových kostí, sinusů, maxily, temporální, mastoideální, sfenoidální, etmoideální, zygomatické kosti a orbitální krajiny s propagací tumoru do nitra lebky

Multisystémová choroba

nízké riziko	diseminované postižení více orgánů, ale nejsou postiženy rizikové orgány
vysoké riziko	diseminované postižení více orgánů s postižením alespoň jednoho rizikového orgánu (hematopoetický systém, plíce, játra, slezina)

ňování zubů. U dospělých pacientů má onemocnění velmi různorodý průběh. U některých postihne jenom jedno ložisko a po léčbě se již neobjeví, u jiných má recidivující charakter, u pacientů jsou objevována stále nová a nová ložiska a choroba může být příčinou omezené hybnosti či může dokonce přivodit smrt [9,12]. Formy LCH u dospělých shrnuje tab. 2.

Zásadním vyšetřením, nutným pro stanovení diagnózy, je samozřejmě bioptická excize. Pro ne-patologa je vhodné jen vědět, že v době akutní choroby jsou v ložisku přítomny četné Langerhansovy buňky, exprimující proliferativní markery a eozinofily. Později v ložisku ubývá Langerhansových buněk, přibývá makrofágů a fibrocytů a nakonec obraz odpovídá postnekrotické fibróze. Někdy může být obtížné rozlišení osteomyelitidy od kostních ložisek histiocytózy, stejně jako odlišení plicní formy histiocytózy od jiných granulomatózních plicních procesů. Histologický vývoj ložiska Langerhansovy histiocytózy lze tedy rozdělit do následujících fází:

- proliferativní stadium (převažují Langerhansovy buňky)
- granulomatózní stadium (pestrá cytologie)
- xantomatózní stadium a tvorba jizev

K potvrzení diagnózy Langerhansovy histiocytózy se proto používají další znaky, jejichž přítomnost je typická:

- protein S-100

Tab. 3. Morfologická charakteristika Langerhansovy histiocytózy.

Histologický vývoj ložiska LCH v průběhu času	Typické morfologické znaky LCH
proliferativní stadium – převažují Langerhansovy buňky	protein S-100
granulomatózní stadium – pestrá buněčnost	Birbeckova granula v cytoplazmě detekovatelná elektronovou mikroskopií
xantomatózní stadium a tvorba jizev	D-manosidáza cytoplazmatická ATP-áza přítomnost antigenu CD1a a také CD45 antigen CD68 se vyskytuje nepravidelně

- cytoplazmatická ATP-áza a D-manosidáza
- průkaz Birbeckových granul v cytoplazmě elektronovou mikroskopií
- přítomnost antigenu CD1a
- přítomnost antigenu CD45
- antigen CD68 se vyskytuje nepravidelně

Pro Langerhansovu histiocytózu je patognomický nález antigenů II. HLA třídy, přítomnost CD1a antigenu a často i přítomnost antigenů fyziologicky se nacházejících na fagocytyjících histiocyttech: CD11c a CD14. Dále jsou uváděny následující znaky CD1a++, CD11c++, CD44++ ,CD54++, CD58++. Znaky CD2, CD11a, CD11b jsou na těchto patologických buňkách výjimečně a ve slabé intenzitě.

WHO klasifikace uvádí dále termín *Langerhans cell sarkoma*, který je vyhrazen pro maligní proliferaci Langerhansových buněk, které dle svojí morfologie mají známky dediferenciace

a obvykle také agresivnější sarkomatózní růst a přitom imunofenotyp Langerhansových buněk.

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

Popisy případů**Dospělé osoby 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 vin-kristinem. 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, muže, nar. 1975**, se nemoc projevila také kožní formou v 1. roce života a od počátku

nemoci byl zjištěn diabetes insipidus. K 2. atace nemoci zřejmě došlo v roce 1993, kdy náhle vznikly neurologické kmenové příznaky, centrální vestibulární syndrom, neúplný neocerebelární syndrom vpravo a naznačená pravostanná pyramidová symptomatologie. Tyto problémy spontánně téměř ustoupily a mladý muž je dále u nás sledován bez recidivy nemoci, od dětství je však nutná trvalá substituce adiuretinu. V době příznaků bylo sice provedeno zobrazení CNS metodou CT, ale žádná patologie není v popisu CT uvedena. V literatuře jsou popisovány podobné ataky LCH s uvedenými neurologickými příznaky [13].

Také třetí **pacientka, nar. 1974**, měla diagnózu LCH stanovenou ve 2 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 (ve 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 2008 nedošlo. Pacientka se po provedení pokoušela otěhotnět pomocí in vitro fertilizace, která byla opakovaně neúspěšná. Endokrinologové vysvětlili neúspěchy in vitro fertilizace deficitem somatotropinu, bez jehož dostatečující substituce jsou pokusy o in vitro fertilizaci zbytečnou investicí ze strany nemocné. Pacientka má panhypopituitarismus s deficitem nejen adiuretinu, ale také TSH a STH a gonadotropinů.

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 Handovy-Schillerovy-Christi choroby.

V roce 1993 byla zjištěna infiltrace kůže perianální krajiny – později histologicky ověřena LCH této kožní oblasti. Při předání z pediatrického pracoviště 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 parietalis a pouze na scintigrafii ložisko v pravém akromiu. Následovala chemoterapie etoposid + dexametazon 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 pulsy dexametazonu.

Po měsíci se objevila diplopie, ataxie a další neurologické problémy. O pár týdnů později prudce vzestoupily všechny standardně vyšetřované jaterní enzymy, aniž by byla prokázána infekční hepatitida. Pro neurologické příznaky jsme provedli MR vyšetření CNS. Interpretace MR nálezu nebyla jednoznačná, a protože jde o komplikaci, která je velmi, ale opravdu 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. Difúzní 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 akumulace v oblasti mozkového kmene. Při kontrole PET po roce již v této oblasti nebyla zvýšená akumulace 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 zánettivé 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 nemoci s postižením jater a CNS. V říjnu roku 2001 byla proto zahájena léčba 2-chlordeoxyadenosinem.

Po 1. aplikaci 2-chlordeoxyadenosinu 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: LCH infiltrace perianální krajiny vymizela a do smrti nemocného již nerecivovala. To se předtím při lokální kortikoidní léčbě ani při předchozí chemoterapii nepodařilo.

Neurologický stav nemocného se postupně zhoršoval, pacient nebyl schopen ovládat svěrače, byl upoután na vozík a dysartrie velmi ztěžovala komunikaci. V dubnu roku 2008 pacient umřel, dle pitvy byla příčinou plicní embolie.

RTG skeletu: vyjma ložisek v oblasti kalvy nebyla na RTG snímcích dalších kostí zřetelná osteolytická ložiska. Kostní hustota Z skóre, SD od -4 do -5 SD. Těžká osteoporóza souvisí zřejmě s insuficientní funkcí hypofýzy. Přetrvávající neurodegenera-

Tab. 4. Shrnutí případů, u nichž byla diagnóza histiocytózy z Langerhansových buněk stanovena v dětském věku.

Pacienta, věk stanovení diagnózy a manifestace nemoci	Průběh nemoci			Trvalé následky a stav v roce 2008
žena, nar. 1978, diagnóza v 1. roce života, kožní projevy, diabetes insipidus				diabetes insipidus, jinak bez recidivy a dalších následků
muž, nar. 1975, diagnóza v 1. roce života, kožní projevy, diabetes insipidus	1993 (18 let) přechodné neurologické poruchy, susp. recidiva v CNS však nebyla prokázána při CT zobrazení			diabetes insipidus, jinak bez další recidivy a dalších následků
muž, nar. 1976, diagnóza stanovena v 5 letech života, diabetes insipidus jako první příznak	1993 (17 let) infiltrace kůže perianálně	1996 (20 let) recidiva v mandibule	1998 (22 let) recidiva v kalvě a v akromionu	2001 (25 let) recidiva supraorbitálně, susp. infiltrace jater od roku 2001 progresivní neurodegenerativní poškození CNS; exitus letalis duben roku 2008 (32 let)
žena, nar. 1974, diagnóza ve 2. roce života, kožní projev a diabetes insipidus	1996 (22 let) recidiva v okcipitální části kalvy, radioterapie 20 Gy			diabetes insipidus a kompletní panhypopituitarismus; jinak od roku 1996 do 2008 bez další recidivy

tivní poškození CNS bylo následkem předchozí aktivity nemoci, takže stav jsme hodnotili jako remisi nemoci, trvající 6 let od ukončení léčby 2-chlordeoxyadenosinem.

Osudy nemocných s diagnózou LCH stanovenou v dětském věku shrnuje tab. 4.

Jednolohisková forma LCH s první manifestací v dospělém věku, bez dalších recidiv

U **pacientky nar. 1978** se v roce 1996 (18 let) objevila hmatná a citlivá rezistence v oblasti pravé parietální kosti s osteolytickým ložiskem pod touto rezistencí, zřetelném na RTG snímku. Byl proveden odběr materiálu pro histologické vyšetření, prokázána LCH a následně bylo toto místo lokálně ozářeno. Od té doby nedošlo k dalším recidivám.

Muž, nar. 1973. Diagnóza byla stanovena ve 25 letech (1998), kdy byla zjištěna izolovaná osteolýza postihující 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 zobrazovacími metodami byla v květnu roku 2005 v rozsahu scintigrafie skeletu, RTG snímku a MR páteře.

Žádné vyšetření neprokázalo recidivu nemoci. A do roku 2008 se neobjevily nové symptomy, které by vyžadovaly další vyšetření. Doufáme, že v tomto případě se jednalo o izolované jednolohiskové postižení.

Stejně tak u **ženy nar. 1980** se jednalo o jednolohiskové postižení. Diagnóza byla stanovena v 18 letech (1998), kdy bylo pro zvýšenou citlivost a hmatnou rezistenci 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 žena 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, ve věku 39 let, z izolovaného zvětšeného uzliny na krku. Následovalo CT mediastinálních a břišních uzlin, RTG skeletu doplněný magnetickou rezonancí zaměřenou na páteř a na femory, kde byl RTG nejasný nález. Žádné další kostní ložisko ani lymfadenopatie nebyly zjištěny. Vzhledem k tomu, že šlo o totálně extirpovanou uzlinu s nálezem histiocytózy, nebylo ani ozářeno místo po extirpaci. Poslední kontrola u nás byla v roce 2007, kdy byl pacient bez známek relapsu nemoci.

Muž narozen 1984 měl v roce 2002 (18 let) bolesti hlavy a později se na levém spánku objevila boule citlivá na tlak. V září roku 2002 byl vyšetřen na neurochirurgii, byla provedena exkochleace osteolytického ložiska kalvy a stanovena diagnóza. Další vyšetření nepotvrdila jiná ložiska, a tak byla diagnóza stanovena jako solitární eozinofilní granulom a byl ozářen 40 Gy. Od té doby bez recidivy.

Pacienty, u nichž byla stanovena diagnóza unifokální kostní formy LCH, shrnuje tab. 5.

Nemocní s první manifestací LCH v dospělém věku a s recidivami nemoci anebo s mimokostním postižením

Velmi komplikovaný průběh měla LCH u **pacienta nar. 1964**. Tento mladý muž neměl do svých 37 let závažnější onemocnění. V roce 1991 (v 37 letech věku) bylo nalezeno osteolytické ložisko ve femoru – řešeno ortopedicky, histologicky ověřena LCH. Po operaci následovala radioterapie. Za 2 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.

Tab. 5. Shrnutí případů, u nichž byla prokázána unifokální kostní forma LCH a u nichž nedošlo k recidivě nemoci.

Pacient	Rok a věk pacienta při stanovení diagnózy	Léčba	Trvalé následky a stav v roce 2008
žena, nar. 1978	1996 (18 let) hmatné zduření nad parietální kostí vpravo s osteolytickým ložiskem pod zduřením	radioterapie	bez recidivy
muž, nar. 1973	1998 (25 let) bolesti krční páteře, osteolýza C ₄ -C ₅	operace a radioterapie	bez recidivy
žena, nar. 1980	1998 (18 let) zduření v oblasti spánkové kosti vlevo s osteolýzou pod rezistencí	radioterapie	bez recidivy
muž, nar. 1962	2001 (39 let) izolovaná lymfadenopatie na krku	totální extirpace bez ozáření	bez recidivy
muž, nar. 1984	2002 (18 let) zduření nad levou temporální kostí a osteolýza pod tímto zduřením	radioterapie	bez recidivy

U této víceložiskové formy jsme se rozhodli pro podání 7 cyklů chemoterapie CHOP (adriamycin, vinkristin, cyklofosfamid a prednison). První remise trvala 3 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 asi i další ložiska v páteři. Zároveň se nově objevil neproduktivní dráždivý kašel, námahová dušnost, bolesti na hrudníku. Proto bylo provedeno vyšetření plic metodou HRCT (high resolution CT neboli vysoce rozlišovací CT), výsledek byl kompatibilní s plicní formou histiocytózy, ale nebyl dále ověřen. 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 1. vysokodávkovaná chemoterapie (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 + 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 2. vysokodávkovaná chemoterapie.

Po této 2. vysokodávkované chemoterapii měla remise jen krátké trvání, 5 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 naposledy na naší ambulanci a v témže roce 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 zjištěna diagnóza a léčena operačně alogeními 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. žebro a velmi suspektní nález byl také na 6., 5. a 4. žebro. Na páteři byla nápadná nerovná dolní krycí ploténka Th₈ a byla zřetelná pře-

stavba krčku pravého femoru. V těle obratle 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 k 10letému klidovému intervalu bylo resekováno 7. žebro. Histologické vyšetření prokázalo recidivu LCH.

Protože zobrazovací metody (RTG, scintigrafie skeletu, CT a MR) prokázaly mnohočetné osteolytické postižení skeletu, přistoupili jsme k systémové chemoterapii. Pacient dostal 5 cyklů chemoterapie (2-chlordeoxyadenosin 5 mg/m² i.v. 1.–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. V roce 2007 při kontrole nespecifické potíže, dušnost a bolesti v oblasti hrudního koše. Zobrazovací vyšetření nepopsala progresi ve skeletu. Pro dušnost provedeno HRCT vyšetření, na němž byly popsány cystické okrsky různé velikosti, místy splývající, dále četné nodularity i fibrózní proužky. Tento nález je kompatibilní s nálezem plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk. Mladý muž podstoupil také bronchoskopii s bron-

choavelolární laváží, v níž převažovaly makrofágy. Nebylo však provedeno imunohistochemické vyšetření přítomnosti buněk exprimujících CD1a antigen a protein S-100, bez nichž se nemůže hodnotit vyjádřit k přítomnosti či nepřítomnosti plicní formy LCH.

Mladému muži jsme doporučili nekouřit a po 6 měsících by měl mít kontrolní HCRT a funkční vyšetření, pokud bude progres, měla by být zahájena kortikoidní léčba, jak je u plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk standardní, a při její neúčinnosti pak cytostatická léčba.

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 byla 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 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 dubnu roku 2007, mladý muž měl nejasný nález na MR zobrazení pravého kyčelního kloubu – obraz patologického signálu při okraji hlavice femoru vpravo s malým výpotkem v kloubu, PET negativní. Nemocný bude mít kontrolní zobrazení s cílem odhalit možnou recidivu LCH.

Stejně tak **mladý muž nar. 1978** neměl v předchozím životě žádné vážné onemocnění, až v letech 2002/2003 (24 let) bylo nalezeno osteolytické poškození femoru vlevo. V lednu roku 2003 byla provedena v nemocnici Na Bulovce exkochleace a zpevnění hřebem. Histologie ložiska stanovila diagnózu eozinofilní granulom. Již asi od roku 2002 si povšiml rezistencí (bulek) na hlavě. 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 poškození: 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.

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

Vzhledem k mnohočetným kostním ložiskům, která však u tohoto nemocného měla již i mimokostní šíření, byl proveden sběr periferních kmenových buněk po předchozí stimulační chemoterapii (etoposid a cyklofosfamid). Pak následovaly 4 cykly chemoterapie – 2-chlordeoxyadenosin 5 mg/m^2 i.v. infuzně 1. až 5. den v měsíčních intervalech. Léčba byla ukončena v srpnu roku 2003.

Po ukončení léčby při kontrolním MR vyšetření bylo nalezeno jen velmi drobné reziduum měkkotkáňové expanze. V rozsahu původního defektu kalvy okcipitálně nyní jen pruh středního signálu v rozsahu diploe, bez známek syčení či expanzivních projevů, mající charakter původního infiltrátu nebo regresivních změn v místě původního infiltrátu, což nelze na MR odlišit.

Kontrolní MIBI skeletu: je patrná difúzní kumulace aktivity v páteři, náznakem v pánvi. Nejsou však patrná původní ložiska v kalvě, zřetelná při prvním MIBI vyšetření.

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

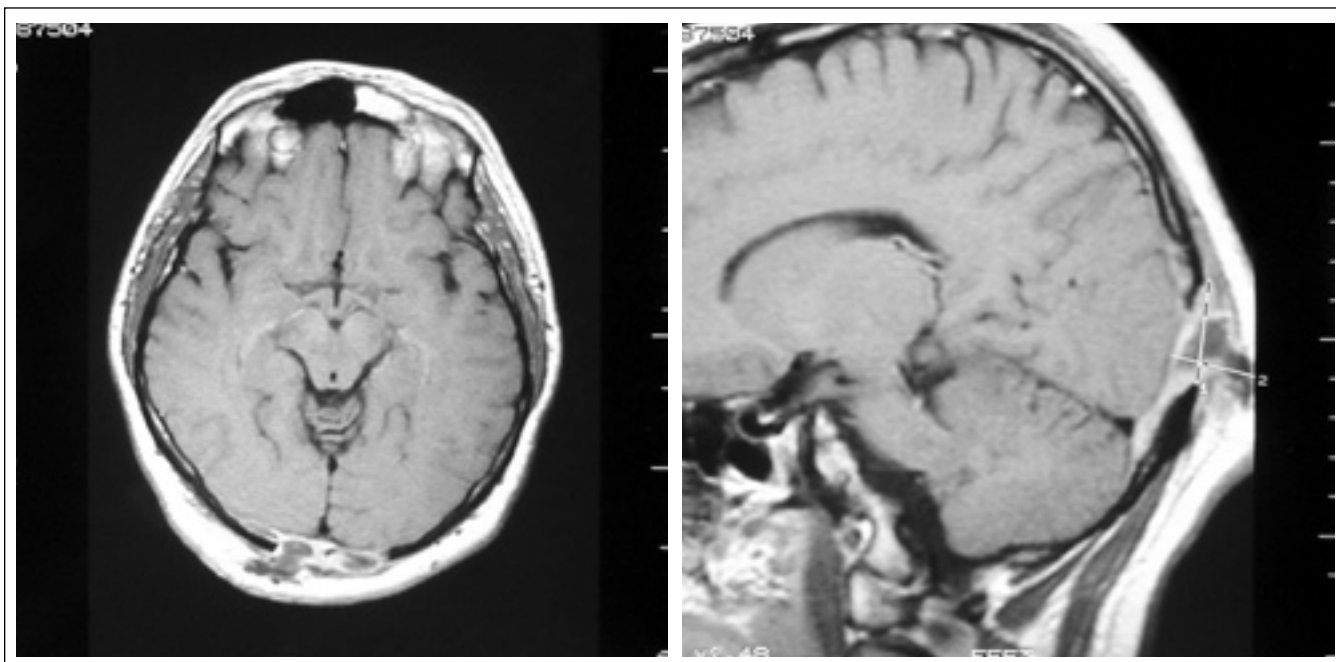
Remise trvá (květen roku 2008). Stav nemoci u tohoto pacienta před

a po léčbě dokumentuje obrazová dokumentace – obr. 1–4.

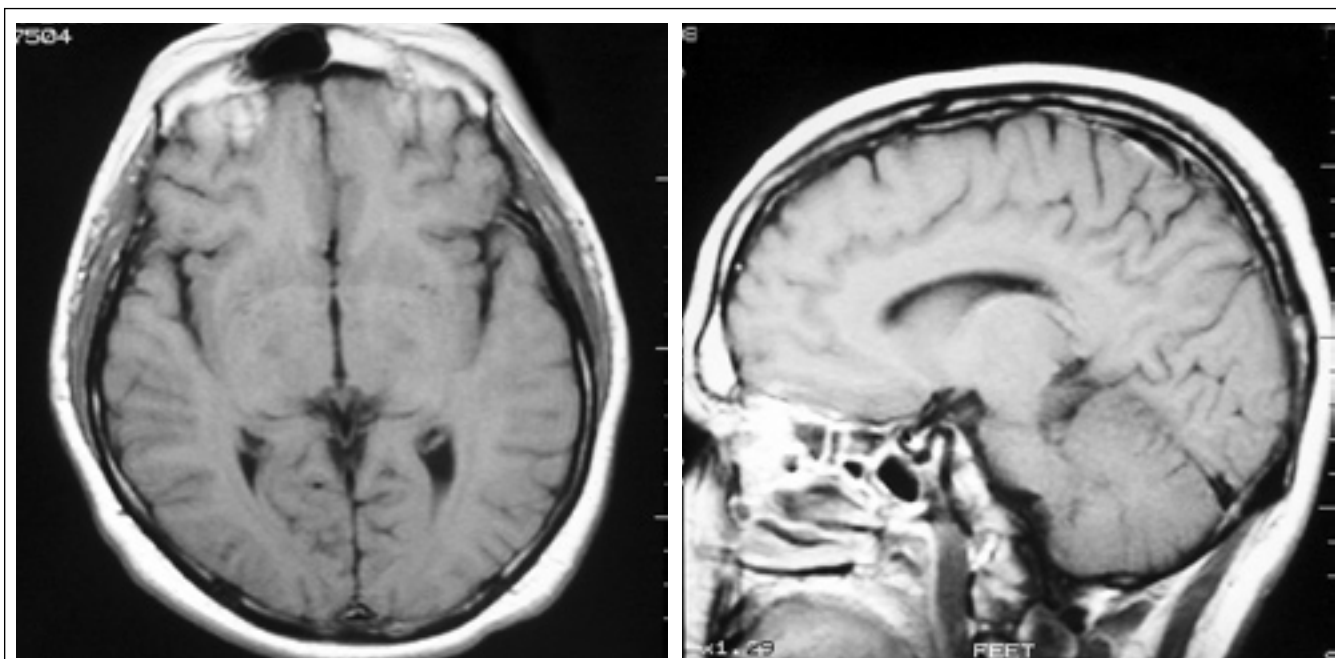
S primárně kožním projevem LCH přišel **mladý muž narozený roku 1986**. Tento muž žádné vážnější onemocnění dříve neprodělal. V roce 2004 (18 let) se objevilo nejasné kožní ložisko v oblasti metakarpofalangeálních kloubů. Morfa byla excidována a histolog morfu popsal jako dermatofibrom s příměsí Langerhansových 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 bolesti bederní páteře. RTG snímek neprokázal patologii, zato MR bederní páteře prokázala difúzní změny kostní dřene, 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 byl před biopsií negativní. Vzhledem k mladému věku nemocného je pravděpodobné, že změny v oblasti páteře jsou následkem předchozí ataky kostní formy této nemoci a nekonkluzivnost histologického odběru lze mimo jiné vysvětlit tím, že se jednalo o staré ložisko již ve formě jizvení, kdy převládá zánětlivá celulizace. Další sledování ukáže, zda opravdu šlo o jedno kožní ložisko, nebo zda časem vzniknou další nová kostní ložiska.

Muž nar. 1974 byl dříve bez vážnějších nemocí, v roce 2006 se mu objevila rezistence v oblasti dásní, na linguinální straně –7 velikosti asi 8×2 mm. Provedena resekce a zjištěna histiocytóza z Langerhansových buněk. Exstirpace byla provedena do zdravé tkáně, takže další léčba nebyla nutná. V roce 2007 přichází s nespecifickými problémy. Jednak měl zduření a bolest pod sternomanubriálním skloubením. Scin-



Obr. 1 a 2. MR mozku, T1 vážený obraz po aplikaci kontrastní látky, axiální a sagitální projekce. Osteolýza kalvy s infiltrací mening.



Obr. 3 a 4. MR mozku, T2 vážený obraz, axiální projekce: osteolýza kalvy okcipitálně a úplné vymizení ložiska po léčbě na kontrolním vyšetření, druhý snímek je po odstranění vnitřní fixace.

tigraficky zde byla aktivita a MR zobrazení prokázalo patologický signál, stejně tak patologický signál byl z několika dalších obratlů. Biopsie sternu a její histologické hodnocení nepřinesly objasnění, stejně jako HRCT plic nepřineslo nic patologického, pouze funkční testy prokázaly zvýšenou bronchokonstrikci. Předpokládáme, že v tomto

případě teprve další průběh nemoci ukáže, zda se jednalo o jednoložiskové postižení, či zda bude docházet k recidivám, nebo zda první dechové potíže signalizovaly riziko plicní formy LCH.

Primární postižení CNS v dospělosti je velmi výjimečné. Setkali jsme se s ním u mladého muže nar. 1972, který si poprvé v létě v roce 2005 všiml, že více

močí, v listopadu roku 2007 byla internisty uzavřena diagnóza diabetes insipidus. V době vzniku diabetes insipidus se začaly objevovat také bolestivé morfy perianálně. Zpočátku byly mylně hodnoceny jako anální fisury. Z původních fisur však vyrostl květákový útvar o velikosti 4 cm, zaujímající celé anální okolí, hodnoceno jako akuminátní

kondylomata (obr. 5). Excize z této morfy byla provedena až po 2 letech jejich trvání, v březnu roku 2007 – histiocytóza z Langerhansových buněk – a s touto diagnózou byl poslán k nám.

První CT mozku roku 2005 nepopsalo nic patologického. MR mozku (2006) však již prokázalo rozšíření stopky hypofýzy (obr. 6 a 7). S tímto nálezem byl sledován bez dalšího zákroku. Etiologie infiltrátu v oblasti stopky hypofýzy nebyla jasná a bez poškození nemocného nebyla ověřitelná.

Na našem pracovišti jsme provedli vyšetření s cílem zjistit přesně rozsah nemoci – vyjma popsaného nebyla jiná postižení prokázána. Mimo jiné bylo provedeno FDG-PET, které v oblasti CNS nezachytilo aktivitu odpovídající maligní tkáni, zatímco v oblasti perianální bylo jasné solitérní ložisko zvýšeného metabolismu glukózy.

Pacient dostal 4 cykly chemoterapie 2-chlordeoxyadenosin, po níž se morfa v anální krajině zmenšila na 50%. Proto po chemoterapii následovala radioterapie na perianální oblast v dávce 20 Gy. Při kontrolním vyšetření v květnu roku 2008 je perianální krajina bez patologického nálezu, mladý muž může opět vychutnávat radost z jízdy na kole. Kontrolní MR vyšetření zobrazilo již normální stopku hypofýzy. Ta byla původně rozšířena na 4,5 mm a nyní jsou její rozměry v mezích normy – 1,5 mm (obr. 8 a 9). Uvedené 4 cykly 2-chlordeoxyadenosinu vedly k vymizení infiltrátu v oblasti stopky hypofýzy, ale sekrece antidiuretického hormonu se neobnovila. Poškození této oblasti je zřejmě nevratné.

Při zahájení léčby si nemocný stěžoval na viklavost zubů, stav byl stomatologem hodnocen jako náhle vzniklá a výrazná paradentóza a nebyla odebrána žádná histologie. Není jasné, zda to byla koincidence nebo zda to byly projevy nemoci v oblasti čelisti, tak jak jsou popisovány v literatuře a jak je uvádíme v diskuzi.

Poslední pacient, **muž nar. 1963**, byl bez vážnějšího onemocnění až do března roku 2008. Pro bronchitidu byl přeléčen

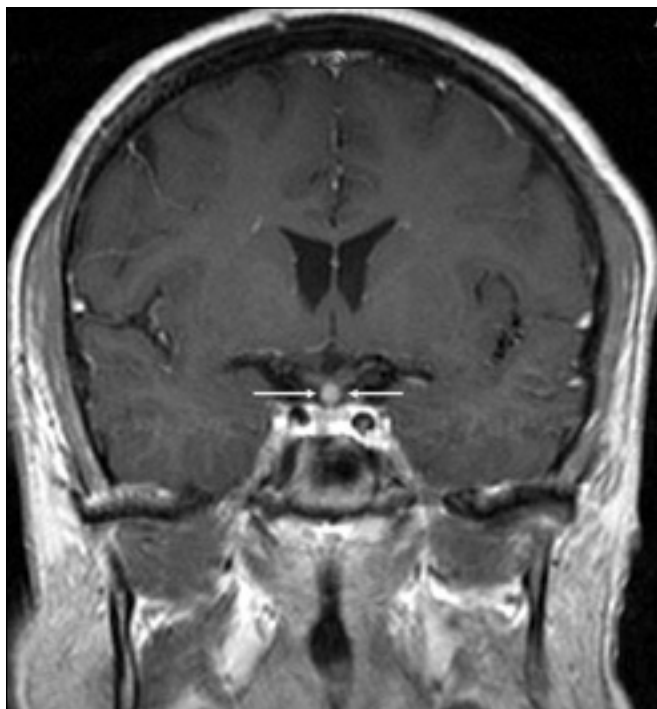


Obr. 5. Infiltrace anální oblasti útvary, které připomínaly akuminální kondylomata, ale histologicky byla ověřena LCH.

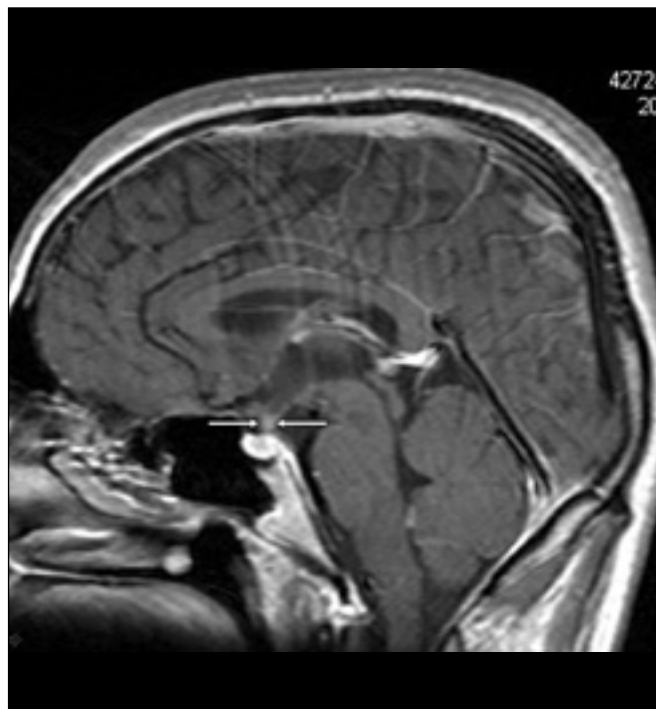
antibiotiky a pro přetrvávající kašel odeslán na plicní oddělení, kde po snímku plic provedli následně HRCT a diagnostikovali mikronodulární rozsev do 5 mm bilaterálně. Následně byla u tohoto nemocného provedena bronchoalveolární laváž. Z cytologického vyšetření získané tekutiny bylo konstatováno, že jsou přítomny s velkou převahou makrofágy a téměř všechny elementy jsou pro-tein S-100 pozitivní, CD1 pozitivní, což svědčí pro Langerhansovy buňky.

Tímto vyšetřením byla potvrzena diagnóza. Pacient, kuřák, přestal po vysvětlení kouřit a po několika měsících by měl mít kontrolní vyšetření, po němž se dle vývoje rozhodne, zda nemoc vyžaduje či nevyžaduje medikamentózní léčbu. V běhu jsou vyšetření, která by měla potvrdit či nepotvrdit souběh s jinou formou této nemoci.

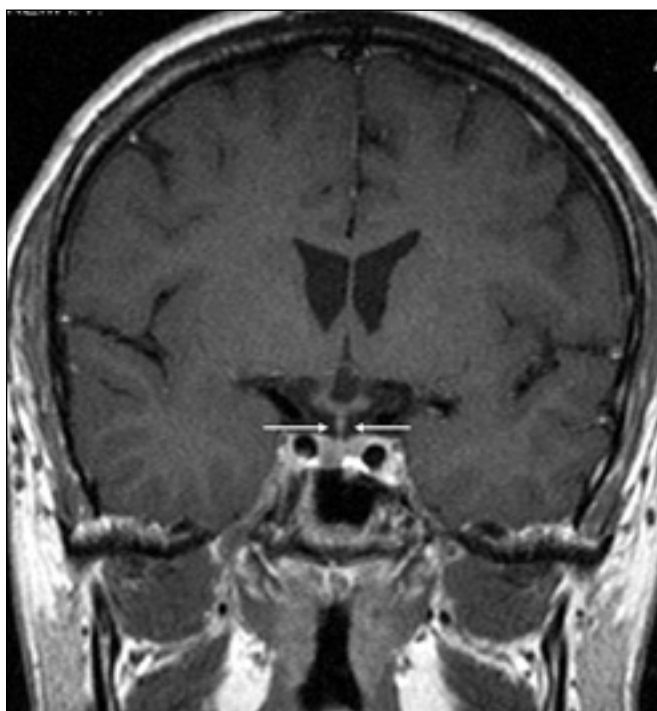
Pacienty u nás sledované s recidivující formou LCH anebo s mimokostní formou LCH shrneme v tab. 6.



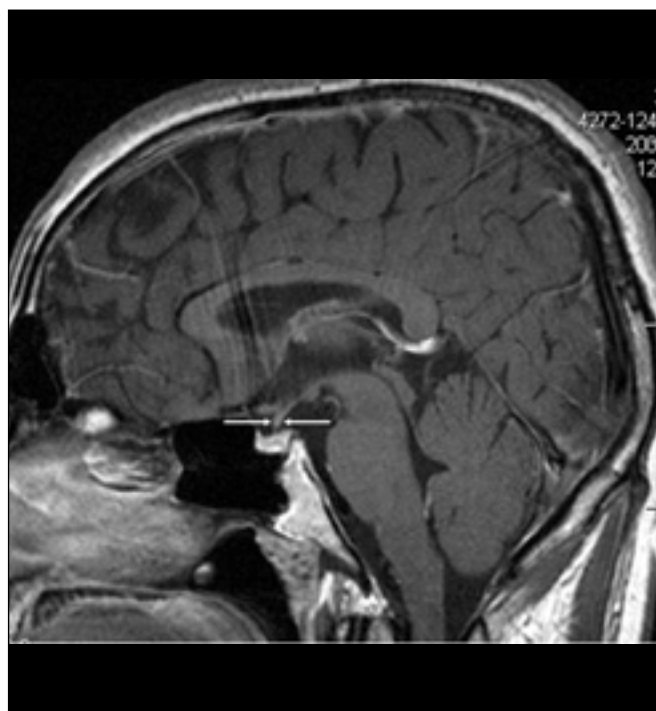
Obr. 6. Kulovité zbytnění, infiltrace stopky hypofýzy při Langerhansově histiocytóze, se syčením kontrastní látkou. Řez v koronární rovině, T1 vážený MR obraz po aplikaci kontrastní látky.



Obr. 7. Kulovité zbytnění, infiltrace stopky hypofýzy při Langerhansově histiocytóze, se syčením kontrastní látkou. Řez v sagitální rovině, T1 vážený MR obraz po aplikaci kontrastní látky.



Obr. 8. Stejná rovina vyšetření jako na obr. 1, ústup zbytnění stopky hypofýzy po léčbě Langerhansovy histiocytózy, v MR obraze ad normam.



Obr. 9. Stejná rovina vyšetření jako na obr. 2, ústup zbytnění stopky hypofýzy po léčbě Langerhansovy histiocytózy, v MR obraze ad normam.

Diskuze

Záměrem tohoto textu je jak popsat rozmanitost projevů LCH u pacientů sledovaných na našem pracovišti,

tak přinést přehled publikovaných údajů o projevech této nemoci. Léčebné postupy jsme uvedli jinde [15].

Kostní projevy

Histiocytóza z Langerhansových buněk v dospělosti postihuje dominantně skelet, vytváří osteolytická ložiska po-

Tab. 6. Pacienti s LCH diagnostikovanou v dospělosti, s recidivujícím průběhem či se závažnou extraoseální manifestací.

Pacient	Rok, věk a forma první manifestace LCH	Další průběh (recidivy) nemoci		Stav v roce 2008 a případné trvalé následky
muž, nar. 1964	1991 (37 let) bolestivé osteolytické ložisko ve femoru, dále pak téměř chronický průběh s četnými kostními recidivami a v.s. i plicním postižením	1993 další ložiska, pánev femory, mandibula, lopatky	1996 a dále 1997 další kostní ložiska a HRTP plic nález kompatibilní s plicní formou	2001, 2002 opakované relapsy nemoci, 2002 exitus letalit
muž, nar. 1972	1993 (21 let) bolestivá osteolýza femoru a bolestivá osteolýza jednoho obratle	2003 osteolytická ložiska v kalvě, žebrech a Th ₈ , následovala léčba leustatinem	2007 dušnost, provedeno HCRC, prokázány nodulární změny kompatibilní s plicní formou LCH, provedena laváž, ale nekonkluzivní, v.s. plicní forma LCH	2008 objednáno kontrolní vyšetření, pokud nebude regrese po ukončení kouření, tak léčení
muž, nar. 1981	1999 (18 let) bolestivé zduření nad žebrem, osteolýza a infiltrace žebra	2004 (23 let) zduření na kalvě okcipitálně s osteolýzou pod rezistencí 3 × 1 cm, radio-terapie 20 Gy	2007 (27 let) bolesti kyčelního kloubu s patologickým signálem na MR a normálním RTG obrazem a normálním PET vyšetřením; nejasný nález	2008 trvá kompletní remise, plánována kontrolní vyšetření
muž, nar. 1978	2002/2003 (24 let) bolest v oblasti osteolytického ložiska femoru, dále zduření okcipitálně s osteolýzou pod zduřením scintigraficky vícečetná ložiska			2008 trvá kompletní remise nemoci
muž, nar. 1986	2004 (18 let) nové kožní ložisko nad metakarpofalangeálními klouby	2005 bolesti páteře, nejasný MR nález, biopsie obratle nepotvrdila recidivu v kosti		2008 trvá kompletní remise
muž, nar. 1974	2006 (32 let) rezistence na lingvální straně dásní dolní čelisti 8 × 2 mm	2007 podezření na recidivu ve skeletu a v plicích; na MR suspektní nález, biopsie kosti recidivu nepotvrdila a v laváži nevyšetřeny makrofágy exprimující protein S-100 a CD1		2008 trvá podezření na plicní formu LCH, objednána kontrolní vyšetření
muž, nar. 1973	2005 (32 let) v dospělosti vzniklý diabetes insipidus, na MR infiltrace stopky hypofýzy; morfy perianální krajiny, podobné akuminátním kondylomatům 2007 (34 let) histologický průkaz diagnózy z morfy v anální krajině			2008 kontrolní MR prokázalo vymizení infiltrace stopky hypofýzy, diabetes insipidus trvá, ale morfy z anální krajiny vymizely
muž, nar. 1963	2008 (45 let) dušnost, kašel, na HRCT obraz typický pro intersticiální plicní proces cysty a nodularity, provedena laváž, v ní převaha makrofágů exprimujících protein S-100 a CD1 antigen = plicní forma LCH	pokud ukončení kouření nepovede ke zlepšení, zahájení léčby		2008 začátek sledování

dobná osteolýze při mnohočetném myelomu. Nejčastěji je uváděno postižení kalvy, následuje pak osteolytické postižení žeber. S menší frekvencí bývají postiženy další části skeletu [16–18].

U některých pacientů jsou kostní ložiska různého stáří, hojící se místa mají sklerotický lem. Ne všechna musí bolet. Zduření tkání přiléhajících ke kosti signalizuje, že choroba prorůstá do okolí a mnohdy zduření nad kostí upozorní na ložisko. Klasickou metodou průkazu ložisek je RTG snímek [19].

Kostní ložiska často způsobují zvýšený kostní obrat, a proto jsou znázornitelná metodou scintigrafie skeletu pomocí techneciumpyrofosfátu [20,21]. Novou metodou, která detekuje ložiska LCH v kostech i jinde, je FDG-PET [22]. Tato metoda vypovídá o aktivitě či neaktivitě ložiska a může pomoci při plánování radioterapie a vyhodnocování léčebné odpovědi [23,24].

Velmi citlivou metodou zobrazení patologického děje v kosti je však magnetická rezonance (MR) [25,26], která je optimální pro plánování rozsahu radioterapie [26].

Za zvláště riziková kostní ložiska jsou považována kostní defekty v oblasti orbitální se supraorbitálními infiltráty, dále ložiska v kosti temporální. Uvedené postižení je spojené s vyšší pravděpodobností pozdějšího postižení CNS, hlavně cerebella [13].

V našem souboru 17 nemocných se postižení kalvy (primární ložisko či místo recidivy) vyskytlo celkem u 7 (41%) nemocných. U 1 pacienta se objevilo ložisko supraorbitálně několik měsíců před 1. manifestací poškození CNS. Potvrdila se tedy v literatuře popisovaná zkušenost, že supraorbitální infiltrace často předchází pozdějšímu postižení CNS.

Z podskupiny nemocných s LCH diagnostikovanou v dospělém věku byly přítomny kostní projevy u 8 (62%) nemocných ze 13, přičemž 6 ze 13 (46%) mělo v době stanovení diagnózy přítomno jen 1 kostní ložisko a 2 ze 13 (15%) měli v době stanovení diagnózy vícečetné kostní postižení. Kostní forma

LCH vzniklá v dospělosti recidivovala u 3 (23%) ze 13 nemocných.

Z podskupinky nemocných s LCH diagnostikovanou v dětském věku byly pozdní kostní recidivy v dospělém věku diagnostikovány u 2 ze 4 (50%).

Kožní projevy

Infiltrace kůže buňkami Langerhansovy histiocytózy dominuje u dospělých v oblasti mediální roviny a často postihuje intertriginózní oblasti (perianální krajinu, třísla, pupek, vulvu) [28–34].

Kožní manifestace jsou u Langerhansovy histiocytózy velmi časté a mohou být vůbec prvními zachytitelnými projevy nemoci. Infiltrace kůže buňkami Langerhansovy histiocytózy převládá v oblasti mediální roviny a často postihuje intertriginózní oblasti (perianální oblast, vulva, třísla, pupek). Typickou morfu je hnědorůžová papula o velikosti 1–5 mm, při tendenci ke splývání – zvláště v oblasti kůže křtce – se objevuje i šupení. Popisovány jsou i vezikuly a pustuly. Papulózní projevy jsou často hodnoceny jako nespecifické či ekzémové. Šupící plošky jsou zaměňovány se seboroickou dermatitidou, zvláště u kojenců a malých dětí při postižení vlasaté části hlavy. Vezikulózní projevy mohou napodobovat varicelu i ekzematizovaný scabies. U nejbenignější formy choroby, Hashimoto-Pritzkerovy nemoci, se již krátce po narození objevují mnohočetné nebo solitární červenohnědé uzlíky. Kožní projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, v případě závažnějšího průběhu splývají, exulcerují a stav se může komplikovat bakteriální či mykotickou superinfekcí [35,36].

Kožní projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, může však jít také o izolovanou morfu, která často spontánně regreduje [37–40].

Mimo kůže vznikají někdy změny i na nehtech [41,42].

V našem souboru jsme se s kožními projevy setkali celkem u 3 (18%) ze 17 nemocných. V prvním případě pacienta nar. 1976 trápilo svědění kůže perianálně, makroskopický nález při-

pomínal ekzém, ale histologicky byla prokázána infiltrace LCH. U dalšího nemocného (nar. 1973) byla postižena taktéž kůže perianální oblasti. Morfy LCH zde tvořily květákovité útvary typu kondyloma acuminatum (obr. 5). U třetího nemocného, nar. 1986, se objevila morfa nad metakarpofalangeálním skloubením.

V 1. případně vymizela infiltrace a normalizoval se obraz kůže perianální krajiny po léčbě 2-chlordeoxyadenosinem, u 2. nemocného květákové útvary se sice při léčbě 2-chloradenosinem zmenšily, ale pro definitivní vymizení byla nutná radioterapie (20 Gy). Třetí muž byl léčen pouze lokální radioterapií. U všech 3 nemocných kožní formy po léčbě vymizely.

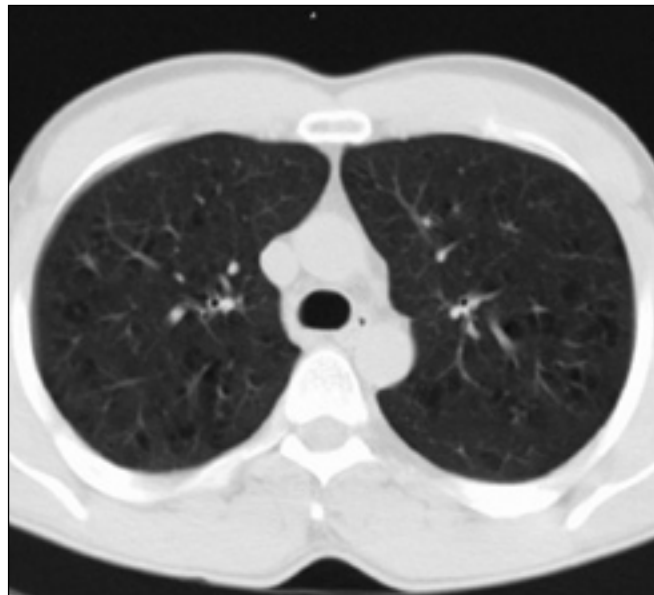
Plicní projevy

Respirační cesty jsou postiženy častěji u dospělých než u dětí, 60–100% pacientů s plicní formou jsou kuřáci. Incidence plicního postižení mezi všemi pacienty s LCH se udává kolem 20%. Pacienti přicházejí s anamnestickým údajem dušnosti, ale i bolestmi na hrudníku, neproduktivním kašlem, někdy udávají teploty a úbytek hmotnosti.

Infiltrace vyvolává restriktivní změny, které předcházejí RTG změnám. Radiografický nález je tvořen cystami a intersticiálními nodulárními opacitami, obvykle blíže k hilům. Optimálním prostředkem pro diagnostiku plicní formy histiocytózy je HRCT, s jehož pomocí je možno rozpoznat tenkostěnné cysty, mikronoduly, opacity a zesílení intersticiálních prostorů. Cysty jsou více koncentrované v horních lalocích, méně jich je ve středních a vynechávají kostodiafragmatický úhel. Mikronoduly miliární velikosti 0,5–4,0 mm, s typickou distribucí, umožní dle některých autorů rozlišit pulmonální formu LCH od jiných nodulárních chorob. Zesílení intersticia je při HRCT vyšetření zřetelné hlavně bazálně [43,44]. Na obr. 10 je normální obraz plic při HRCT zobrazení a na obr. 11–13 je zobrazen intersticiální plicní proces u pacienta s původně kostní formou LCH.



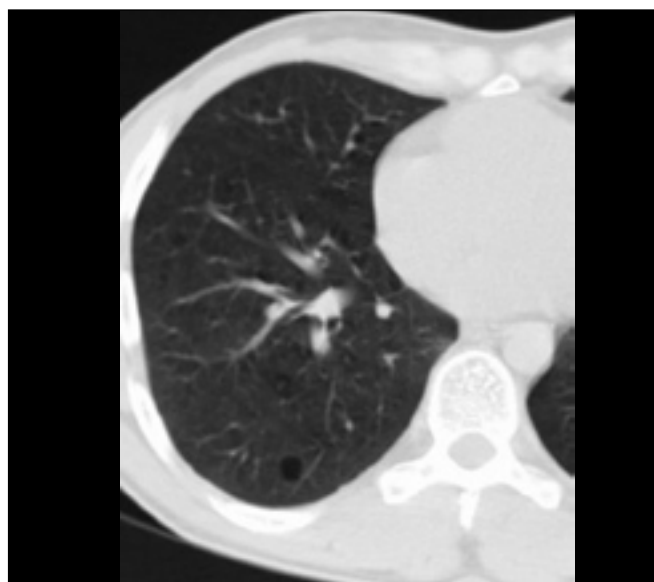
Ob. 10. Normální CT nález plicního parenchymu.



Obr. 11. Difuzní zvýšení opacity plicního parenchymu a plicní cysty, ojediněle plicní nodularity.



Obr. 12. Změny plicního parenchymu stejné jako na obr. 12, řez v oblasti bifurkace trachey.



Obr. 13. Plicní cysta dorzálně.

Prasknutí cyst a jejich komunikace s pleurální dutinou způsobí spontánní pneumotorax [45,46]. Postižení plic histiocytózou často komplikuje nasedající oportunní infekce. Odlišit ji může být problém, neboť teplota a váhový úbytek mohou být jak prvními projevy plicní histiocytózy, tak mohou mít i jiné (infekční) příčiny [48–58].

V diferenciální diagnostice pomůže buď bronchoalveolární laváž, nebo torakoskopie s excizí materiálu na histologické vyšetření.

Bronchoalveolární laváž je přínosná jedině v tom případě, že se provedou odpovídající imunohistochemické vyšetřovací metody, samotná bronchoskopie s biopsií bronchiální sliznice je pro průkaz LCH zcela nepřínosná. Langerhansovy buňky lze identifikovat flowcytometricky anebo v sedimentu z laváže imunohistochemicky průkazem makrofágů s pozitivitou znaku CD1a proteinu S-100 [59,60].

Udává se, že v případě plicní formy histiocytózy bývá v laváži více než 5% CD1a+ buněk, zatímco u zdravých pa-

cientů je počet CD1a+ menší než 1%. Dále bývá zvýšen počet buněk v aspirované tekutině nad $10^6/\text{ml}$, s prevalencí alveolárních makrofágů. Makrofágová alveolitis je totiž přítomna u kuřáků s LCH a chybí u vzácných případů plicní LCH nekuřáků [60].

Dle nálezů z konce 90. let minulého století se plicní Langerhansova histiocytóza dospělých liší od ostatních forem tím, že proliferující histiocyty jsou polyklonální, zatímco u ostatních forem jsou histiocyty spíše monoklonální. Plicní forma Langerhansovy his-

tiocytózy se považuje za reaktivní proces na kouření či jiné stimuly. U této formy bylo také potvrzeno, že v případech pacientů se silnou vůlí, kteří dokázali přestat kouřit, dle RTG nálezů došlo k spontánní regresi nemoci. Plicní forma se považuje za relativně příznivou, pokud jde o izolovanou formu u kuřáka. Pokud však jde o plicní formu navazující na generalizované postižení skeletu a dalších orgánů nemocí, je průběh relativně nepříznivý [61–63]. V plicním parenchymu však může vzniknout i Erheimova-Chesterova choroba [64].

Pro sledování vývoje plicní formy LCH se používají jak funkční testy, tak HRCT [64]. V našem souboru nemocných byl nalezen u 3 (18%) ze 17 pacientů HRCT obraz modularit a cyst, odpovídající plicní formě LCH. Pouze v 1 případně však bylo provedeno vyšetření tekutiny získané bronchoalveolární laváží, které potvrdilo tuto diagnózu na základně průkazu makrofágů, exprimujících znak CD1 a protein S-100. Bylo to u pacienta nar. 1963. Druhý, dle HRCT velmi suspektní případ je pacient nar. 1972, není však potvrzena imunohistochemicky, v bronchoalveolární laváži byly sice přítomny dominantně makrofágy, ale nebylo provedeno vyšetření proteinu S-100 a CD1 antigenu. Třetí případ, kdy jsme plicní formu také předpokládali, byl pacient nar. 1964 s opakovaně recidivující kostní formou, u něhož se posléze přidružila dušnost a nález nodularit na HRCT plic, tento pacient v roce 2002 zemřel a nebyl pitván.

Proto je důležité, aby se u všech pacientů s nejasným intersticiálním plicním procesem vyšetřovaly v buňkách získaných bronchoalveolární laváží vždy také imunohistochemické znaky LCH.

Postižení endokrinního systému

Diabetes insipidus je typickým projevem dětské formy LCH, výjimečně může vzniknout i v dospělosti, v literatuře se popisuje při multifokálním kostním poškození. Zvláště v dětském věku však nepostihuje pouze sekreci adiuretinu,

ale občas vzniká v důsledku nemoci deficit i ostatních hormonů, včetně poškození tvorby somatotropinu [65,66]. V našem souboru byl diabetes insipidus přítomen u 3 (75%) ze 4 nemocných s diagnózou zjištěnou v dětském věku. U pacientů s diagnózou této nemoci v dětském věku je nutné vždy pátrat po deficitu ostatních hypofyzárních hormonů. U 1 z těchto 4 nemocných byl právě hypopituitarismus důvodem k neúspěchu in vitro fertilizace. I když pohlavní hormony a TSH byly adekvátně substituovány, tak zřejmě nedostatek somatotropinu, který nebyl substituován, způsobil neúspěch.

Ale také u dospělých může být nově vzniklý diabetes insipidus prvním projevem této nemoci [67,68]. U 1 (8%) nemocného ze 13 s LCH diagnostikovanou v dospělém věku byl prvním známkou nemoci právě diabetes insipidus. Tento pacient měl zřetelnou infiltraci a rozšíření stopky hypofýzy (obr. 6–9). Tyto případy uvádí literatura formou popisů případů [69–73]. Biopsie z infiltrátu v hypofýze by byla spojena s komplikacemi. Diagnóza LCH byla u tohoto muže stanovena histologickým vyšetřením kožních morf v oblasti anální krajiny. Zajímavé je, že tento muž s diagnózou LCH vzniklou v dospělosti neměl kostní postižení. Velmi příznivé je, že po léčbě leustatinem se šíře stopky hypofýzy upravila na normu, což signalizuje, že infiltrace v CNS příznivě reagovala na léčbu leustatinem, i když diabetes insipidus stále trvá. V literatuře je popsán případ, kdy diabetes insipidus vymizel po léčbě leustatinem [74]. V našem případě se tak nestalo a můžeme spekulovat, že je to způsobeno zahájením léčby až po 2 letech trvání diabetes insipidus, kdy se poškození hypothalamických struktur stalo nevratným.

Mozek

Velmi vzácnou manifestací LCH v dospělosti je postižení CNS. Podezření na tuto formu je nutno mít u všech nemocných s LCH, u nichž se objeví jakékoliv neurologické příznaky. Infiltráty

lze znázornit pomocí MR a CT s aplikací kontrastní látky. Expanzivní ložiska jsou prokazatelná těmito metodami u 50% pacientů s poruchou funkce hypofýzy. Disperzní infiltraci prokáže jedině autopsie. Není jasné, proč Langerhansovy buňky mají takovou afinitu k hypothalamu a jeho stopce.

Poškození CNS však může být jak přechodné [75], tak, velmi vzácně, i trvalé [76]. Vzhledem k nemožnosti zkoumat průběh těchto komplikací opakovanými biopsiemi musí poznání vycházet ze zobrazovacích metod, nemnohých výsledků biopsií a autopsických studií a případně analýz cerebrospinálního moku [77,78]. Dle posledních informací je možné diferencovat 3 typy postižení:

- ohraničené granulomy v oblasti mozkové pojivové tkáně, zřetelné na MR zobrazení, odpovídající tumorózním ložiskům v meningách nebo v chorioideálním plexu; jejich histologie odpovídá Langerhansovým granulomům v pojivové tkáni
- granulomy v oblasti pojivové mozkové tkáně s částečnou infiltrací šedé hmoty mozkové jak patologickými (CD1a+), tak i reaktivními histiocyty; tyto infiltráty byly provázené výraznou T-buněčnou infiltrací a neurodegenerací, ztrátou neuronů, axonů a gliózou
- neurodegenerativní ložiska postrádající CD1a+ buňky, nejčastěji postihující cerebellum, nucleus dentatus, cerebellární bílou hmotu a mozkový kmen, s výraznou zánětlivou infiltrací, obsahující CD8 lymfocyty. Tento proces vede k degeneraci a glióze nervové tkáně. Neurodegenerativní proces se objevuje na základě T-buněčného zánětlivého procesu. Je provázen destrukcí neuronů a axonů se sekundární demyelinizací, připomínající paraneoplastickou encefalitidu. Tento typ postižení se objevuje až za dlouhou dobu od stanovení diagnózy, je progresivní a nevratný. Projevuje se hyoreflexií, ataxií, závratěmi, dysartrií, nystagmem, tremorem, diplopií, psychomotorickou retardací a neuropsychologickými defekty [78–84].

V našem souboru 17 nemocných se neurologické poškození vyskytlo u 2 (12%) osob.

V jednom případě (pacient nar. 1975) byla v anamnéze ataka neurologických potíží typu ataxie netypických pro mladého muže. Tyto potíže výrazně ustoupily, byť ne zcela ad integrum. Kontrolní CT mozku bylo dle lékařských zpráv negativní, nicméně vzhledem k obtížnosti interpretací změn na CT při neurodegenerativních změnách v důsledku LCH se domníváme, že pravděpodobně šlo o nerozpoznanou mozkovou ataku LCH, podobně jak popisuje Imashuku [85].

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. Výjimečné 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 cerebela a progresivním zhoršováním funkce CNS tak, že nemocný nebyl schopen samostatné chůze, neovládal svěrače a komunikace byla velmi omezená. Tento nemocný zemřel v dubnu roku 2008. MR obraz i další průběh odpovídal neurodegenerativnímu poškození CNS, pro nějž v době stanovení diagnózy neexistovala žádná účinná léčba [85].

Lymfadenopatie

Histiocytóza obvykle nedělá výraznou lymfadenopatii, pokud ano, jde spíše o ložiskové než generalizované postižení [86]. V našem případě jsme se setkali s jedním případem izolované lymfadenopatie.

Uši

Poruchy sluchu mohou nastat jak postižením zevního sluchového kanálu, tak poruchou středního či vnitřního ucha propagací choroby z processus mastoideus. Infiltrace je bolestivá

a postupně vede k hluchotě. Časté jsou sekundární infekce, které jsou příčinou záměny za chronickou otitidu [87,88]. S tímto postižením jsme se nesetkali.

Oči

Intraokulární postižení je vzácné, zatímco infiltrace orbitálního prostoru je relativně častá. Dětské lékaři se s ní setkávají u 20–30% nemocných Langerhansovou histiocytózou. Projevuje se ptózou víčka, edémem papily a poruchou funkce VII. nervu. Někdy může být poškozen optický nerv, což si někdy kromě systémové léčby vynutí i akutní léčbu nitroložiskovou aplikací kortikosteroidů a radioterapii [89–92]. U dospělých jsme se s těmito projevy nesetkali.

Játra a slezina

Játra i slezina mohou být touto chorobou postiženy, což se projeví jejich zvětšením. Velmi silná infiltrace jater pak může vyvolat příznaky jaterního selhání (pokles albuminu, snížení aktivity koagulačních faktorů, žloutenku bez výrazného zvýšení jaterních enzymů). V chronických formách může vzniknout periportální fibrotizace s příznaky shodnými se sklerotizující cholangitidou a obstrukční biliární žloutenkou, kterou je nutno na základě biopsie odlišit od primární sklerotizující cholangitidy a adekvátně léčit [93–99].

V našem případě jsme na postižení jater bez histologického průkazu usuzovali u muže nar. 1976, u něhož v roce 2001 prudce vzestoupily jaterní enzymy, aniž by se našlo jiné vysvětlení než infiltrace jater LCH, proto byl tento pacient léčen leustatinem, po němž se hodnoty jaterních enzymů upravily.

Dutina ústní a trávicí trakt

Počínající infiltrace se v této oblasti projevuje zduřením dásní a sliznice patra. Může dojít k postižení kostí a uvolňování zubů či hypertrofii dásní [100]. Progrese infiltrátů pak vytváří ulcerace v ústech [101,102]. U dětí je diagnosticky významná předčasná 2. dentice.



Obr. 14. Histiocytóza z Langerhansových buněk v oblasti dásní. Retrakce dásní a obraz zánětu dělá zdánlivě obraz paradontitis marginalis a jedině histologické vyšetření odhalí pravou podstavu procesu a umožní odpovídající léčbu.

V našem souboru je jeden nemocný (nar. 1974), u něhož byla diagnostikována infiltrace linguální části dásně a kompletně excidována. U dalšího pacienta (nar. 1973) jsme na tuto formu měli podezření. Ve stejném roce, kdy byly zjištěny hypotalamické a kožní změny perianálně, docházelo k uvolňování zubů, které bylo stomatology popsáno jako velmi rychle nastoupivší těžká paradontóza. Vzhledem k časové koincidenci se nabízí i příčinná souvislost, byť nebyla stomatology potvrzena. Žádný vzorek z dutiny ústní však nebyl k histologickému vyšetření odeslán. Pokud stomatolog nevěděl o formě LCH, postihující dásně a čelist, vedoucí k uvolňování zubů, tak ji nemohl ani diagnostikovat. Potvrdit či nepotvrdit by ji mohla jediné histologie z postižených dásní a panoramatický snímek čelisti (obr. 14).

Sliznice střevního traktu je postižena jen zřídka. Prvními příznaky je celkové neprosívání, hubnutí. Klasické projevy malabsorpce se objevují až při rozsáhlejší postižení trávicího traktu. Anální kanál a perianální oblast jsou infiltrovány často, a tvoří tak součást kožního postižení [102–105].

Sledování nemocných

Zatím nemáme v praxi dostupný žádný laboratorní parametr, takže nezbývá nic jiného než používat odpovídající zobrazovací metody a klinická vyšetření. Zatím se popsané použití sérové

hladiny proteinu S-100 nedostalo do rutinní praxe [106].

Závěr

Histiocytóza z Langerhansových buněk je nemoc výjimečná svojí nízkou incidencí, ale také mnoha podobami, kterých tato nemoc může nabývat. V textu jsou uvedeny ty formy, s nimiž jsme se na našem pracovišti setkali za 18 let. V diskuzi jsme podali přehled manifestací u dospělých, jak je uvádí literatura, a srovnali je s našim pozorováním.

U dospělých by každé nové osteolytické ložisko mělo být podrobeno histologickému odběru, stejně tak jako každé patologické morfy, protože bez mikroskopického a imunohistochemického vyšetření nelze tuto nemoc rozpoznat. Pokud v dospělosti vznikne diabetes insipidus, je nutno mimo jiné hledat etiologii v LCH, stejně tak u intersticiální plicního procesu je nutno myslet na plicní formu LCH a provádět imunohistochemická vyšetření, bez nichž není možné tuto plicní formu LCH diagnostikovat.

Tato práce vznikla a byla podporována v rámci projektu MŠMT: LC 06027 a VZ 0021622434.

Literatura

- Nicholson SH, Egeler M, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Amer* 1998; 12: 379–348.
- Baumgartner I, Hochstetter A, Baumert B et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Med Pediatric Oncol* 1997; 28: 9–14.
- Bubanska E, Stančokova T, Dluholucky S. Histiocytóza z Langerhansových buněk. *Čes Slov Pediat* 1998; 53: 18–19.
- Mottl H, Koutecký J, Ganevová M. Strategie léčby histiocytózy z Langerhansových buněk u dětí. *Čes Slov Pediat* 1994; 49: 81.
- Mottl H, Mracek J, Kabelka Z et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí. *Čs Pediat* 1992; 47: 530–533.
- Mottl H, Rob L, Stary J et al. Langerhans cell histiocytosis of vulva in adolescent. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 17: 520–524.
- Šimová B, Malíš J, Neuwirt J. Klinické projevy histiocytózy z Langerhansových buněk. *Zdrav Nov ČR Lék Listy* 2003; 52: 18.
- Tichý M jr, Tichý M, Krč I et al. Multicentrická retikulohistiocytóza. *Čes Slov Derm* 1999; 74: 168–171.
- Toušová K, Slavík Z. Histiocytóza z Langerhansových buněk v dětském věku. *Lék Zprav Lék Fak Univ Karlovy Hr Králové* 1997; 42: 127–132.
- Gotz G, Fichter J. Langerhans'-cell histiocytosis in 58 adults. *Eur J Med Res* 2004; 9: 510–514.
- Pacovska V, Bortlova A, Homolka J et al. Granulomatóza z Langerhansových buněk. *Trendy Med* 2002; 4: 59–61.
- Malpas JS. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Hematol Oncol Clin North Amer* 1998; 12: 259–268.
- Stockschlaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol* 2006; 76: 363–368.
- 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.
- Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J. Maligní krevní nemoci. Praha: Grada Publishing 2008, 396 s.
- Cheung N, Selva D, McNab AA. Orbital Langerhans cell histiocytosis in adults. *Ophthalmology* 2007; 114: 1569–1573.
- Smilek P, Krejčova B, Čada K et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk, případ postižení spánkové kosti. *Otorinolaryng Foniatic* 1994; 43: 263–265.
- Srikulmontree T, Massey HD, Roberts WN. Treatment of skeletal Erdheim-Chester disease with zoledronic acid: case report and proposed mechanisms of action. *Rheumatol Int* 2007; 27: 303–307.
- Hoover KB, Rosenthal DI, Mankin H. Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 95–104.
- 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.
- Howarth DM, Mullan BP, Wiseman GA et al. Bone scintigraphy evaluated in diagnosis and staging Langerhans's cell histiocytosis and related disorders. *J Nuclear Med* 1996; 37: 1456–1460.
- Blum R, Seymour JF, Hicks RJ. Role of FDG-positron emission tomography scanning in the management of histiocytosis. *Leukem Lymphoma* 2002; 43: 2155–2157.
- Kaste SC, Rodriguez-Galindo C et al. PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 615–622.
- Weiss SE, O'Connor L, Welsh JS. Refinement of radiation therapy based on PET data in an adult with Langerhans cell histiocytosis of soft tissues. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4: 290–292; discussion 292–294.
- Furmanczyk PS, Bruckner JD, Gillespy T 3rd et al. An unusual case of Erdheim-Chester disease with features of Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 885–889.
- Goo HW, Yang DH, Ra YS et al. MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 1019–1031.
- Olschewski T, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of Langerhans' Cell Histiocytosis: Results and Implications of a National Patterns-of-Care Study. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 629–634.
- Fernandez Flores A, Mallo S. Langerhans cell histiocytosis of vulva. *Dermatol Online J* 2006; 12: 15.
- Ferrelli C, Aste N, Pinna LA et al. Langerhans cell histiocytosis in an adult. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 9: 253–255.
- Ferringer T, Banks PM, Metcalf JS. Langerhans cell sarcoma. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 36–39.
- Hagiuda J, Ueno M, Ashimine S et al. Langerhans cell histiocytosis on the penis: a case report. *BMC Urol* 2006; 6: 28.
- Mlynec M, Uharcsek P, Durcanský D. Vulvar Langerhans' cell histiocytosis: a case report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 753–755.
- Tzung TY, Wu JC. Nonhealing perianal ulcers. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1161–1166.
- Venizelos ID, Mandala E, Tasiou ZA et al. Primary langerhans cell histiocytosis of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 48–51.
- Fluri S, Nievergelt H, Kernland K et al. When atopic dermatitis doesn't heal – an interesting case from the medical university polyclinic. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006; 95: 945–948.
- Punia RS, Bagai M, Mohan H et al. Langerhans cell histiocytosis of skin: a clinicopathologic analysis of five cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 211–214.
- Imafuku S, Shibata S, Tashiro A. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an elderly man successfully treated with narrow-band ultraviolet B. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1277–1279.
- Lan Ma H, Metze D, Luger TA et al. Successful treatment of generalized eruptive histiocytoma with PUVA. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 131–134.
- Newman B, Hu W, Nigro K et al. Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 302–316.
- Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Amer* 1998; 12: 269–286.
- Ashena Z, Alavi S, Arzanian MT et al. Nail involvement in langerhans cell his-

- tiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24: 45–51.
42. Mataix J, Betlloch I, Lucas-Costa A et al. Nail changes in Langerhans cell histiocytosis: a possible marker of multisystem disease. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 247–251.
43. Canuet M, Kessler R, Jeung MY et al. Correlation between high-resolution computed tomography findings and lung function in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Respiration* 2007; 74: 640–646.
44. Leatherwood DL, Heitkamp DE, Emerson RE. Best cases from the AFIP: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics* 2007; 27: 265–268.
45. Kim CK, Park CB, Jin U et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis presented with recurrent pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 512–513.
46. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004; 125: 1028–1032.
47. Adams EP, Saucedo D, Oliver J et al. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a 17-year-old male. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 121–124.
48. Aerni MR, Aubry MC, Myers JL et al. Complete remission of nodular pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions induced by 2-chlorodeoxyadenosine in a non-smoker. *Respir Med* 2008; 102: 316–319.
49. 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.
50. Braier J, Latella A, Balancini B et al. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis presenting with recurrent pneumothorax. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 241–244.
51. Bittenglova R, Pešek M, Mukenšnabl P et al. Granulomatóza z Langerhansových buněk. *Stud pneumol phtiseol* 2002; 62: 196–202.
52. Brown RE. Bisphosphonates as antialveolar macrophage therapy in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 641–643.
53. Green MB, Allen JN. Cough, dyspnea, and reticulonodular opacities in a 58-year-old smoker. *Chest* 2007; 132: 700–703.
54. Jülg BD, Weidner S, Mayr D. Pulmonary manifestation of a Langerhans cell sarcoma: case report and review of the literature. *Virchows Arch* 2006; 448: 369–374.
55. 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.
56. 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.
57. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272–1285.
58. Skacel Z, Marel M, Vraštilova P et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk. Přehled literatury a vlastní pozorování. *Stud pneumol phtiseol* 2000; 60: 150–156.
59. Zeppa P, Cozzolino I, Russo M et al. Pulmonary langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) on bronchoalveolar lavage: a report of 2 cases. *Acta Cytol* 2007; 51: 480–482.
60. Tötsch M, Guzman J, Theegarten D et al. Bronchoalveolar lavage. *Pathologie* 2007; 28: 346–353.
61. Hidalgo A, Franquet T, Giménez A. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2006; 16: 2463–2470.
62. Liu YH, Fan XH, Fang K. Langerhans' cell histiocytosis with multisystem involvement in an adult. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 765–768.
63. Marten K. Smoking-related interstitial lung diseases. *Rofo* 2007; 179: 68–75.
64. Negrin-Dastis S, Butenda D, Dorzee J et al. Complete disappearance of lung abnormalities on high-resolution computed tomography: a case of histiocytosis X. *Respir J* 2007; 14: 235–237.
65. Amato MC, Elias LL, Elias J et al. Endocrine disorders in pediatric – onset Langerhans Cell Histiocytosis. *Horm Metab Res* 2006; 38: 746–751.
66. 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.
67. Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP et al. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 252–257.
68. Neji S, Ben Slama C, Zidi B. Hypothalamic-pituitary Langerhans cell histiocytosis in adults. *Presse Med* 2006; 35: 1263–1266.
69. Halefoglu AM. Magnetic resonance imaging of thickened pituitary stalk proceeding to Langerhans cell histiocytosis in a child. *Australas Radiol* 2006; 50: 175–178.
70. Horn EM, Coons SW, Spetzler RF et al. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the infundibulum presenting with fulminant diabetes insipidus. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 542–544.
71. Kandpal H, Subramanian S, Hari S. Langerhans cell histiocytosis of pituitary stalk. *Neurol India* 2007; 55: 91–92.
72. Ouyang DL, Roberts BK, Gibbs IC et al. Isolated Langerhans cell histiocytosis in an adult with central diabetes insipidus: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2006; 12: 660–663.
73. 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.
74. 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.
75. Ryan P, Walterfang M, Scholes A et al. Recovery of cognitive function in neuropsychiatric Langerhans' cell histiocytosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60: 629–632.
76. 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.
77. 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.
78. Prosch H, Grois N, Wnorowski M et al. Long-term MR imaging course of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1022–1028.
79. Bös M, Grothe C, Urbach H et al. Cerebellar syndromes in Langerhans' cell histiocytosis. *Nervenarzt* 2007; 78: 437–440.
80. Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 72–79.
81. Grois N, Prayer D, Prosch H et al. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain* 2005; 128: 829–838.
82. Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K et al. French Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol* 2006; 16: 2074–2082.
83. Mittheisz E, Seidl R, Prayer D et al. Central nervous system-related permanent consequences in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 50–56.
84. Steiner M, Prayer D, Asenbaum S et al. Modern imaging methods for the assessment of Langerhans' cell histiocytosis-asso-

ciated neurodegenerative syndrome: case report. *J Child Neurol* 2005; 20: 253–257.

85. Imashuku S, Okazaki NA, Nakayama M et al. Treatment of neurodegenerative CNS disease in Langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 308–311.

86. Edelweiss M, Medeiros LJ, Suster S et al. Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 2007; 38: 1463–1469.

87. Baumann C, Reschke K, Jungehülsing M et al. Destruction of the vestibular organ by Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Radiol* 2006; 16: 1177–1178.

88. Kürten T, Groeger M, Angerstein W. Frequency of hearing disorders in children with langerhans' cell histiocytosis. *Laryngorhinootologie* 2008; 87: 96–99.

89. Anton M, Holoušova M, Řehůřek J et al. Histiocytóza X a dětská oční. *Čs Ophthal* 1992; 48: 176–180.

90. Bermingham N, Townley D, Fenton S et al. Ocular langerhans cell histiocytosis. *Eye* 2007; 21: 1127–1128.

91. D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis affecting the eyes. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 639.

92. Tsai JH, Galaydh F, Ching SS. Anterior uveitis and iris nodules that are associated with langerhans cell histiocytosis. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 1143–1145.

93. Dina I, Copaescu C, Herlea V et al. Liver involvement in Langerhans' cell histiocytosis. Case report. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 57–59.

94. Griffiths W, Davies S, Gibbs P et al. Liver transplantation in an adult with sclerosing cholangitis due to Langerhans cell histiocytosis. *J Hepatol* 2006; 44: 829–831.

95. Guthery SL, Heubi JE. Liver involvement in childhood histiocytic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 474–478.

96. 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.

97. Hait E, Liang M, Degar B et al. Gastrointestinal tract involvement in Langerhans cell histiocytosis: case report and literature review. *Pediatrics* 2006; 118: 1593–1599.

98. Hait E, Liang M, Degar B et al. Gastrointestinal tract involvement in Langerhans cell histiocytosis: case report and literature review. *Pediatrics* 2006; 118: e1593–e1599.

99. Konno S, Hizawa N, Betsuyaku T et al. Adult Langerhans cell histiocytosis with independently relapsing lung and liver lesions that was successfully treated with etoposide. *Intern Med* 2007; 46: 1231–1235.

100. Klein F, Krigar D, Petzoldt D et al. Periodontal manifestation of Langerhans' cell histiocytosis in a young man: case report with a 24-month follow-up. *Quintessence Int* 2006; 37: 175–182.

101. Silvestros SS, Mamalis AA, Sklavounou AD et al. Eosinophilic granuloma masquerading as aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77: 917–921.

102. Querings K, Starz H, Balda BR. Clinical spectrum of cutaneous Langerhans' cell histiocytosis mimicking various diseases. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 39–43.

103. Arizo M, Egeler M. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics North Amer* 1998; 12: 247–267.

104. Chang KL, Snyder DS. Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Treat Res* 2008; 142: 383–398.

105. Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 157–174.

106. Ugurel S, Pröhler G, Tilgen W et al. S100-β serum protein – a new marker in the diagnosis and monitoring of Langerhans cell histiocytosis. *Brit J Dermatol* 2000; 143: 201–202.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 12. 5. 2008

Přijato po recenzi: 2. 7. 2008

www.kardiologickarevue.cz