

MR dokumentované vymizení infiltrace infundibula hypofýzy u pacientů s histiocytózou z Langerhansových buněk po léčbě 2-chlorodeoxyadenosinem

J. Vaníček¹, Z. Adam², K. Balšíková³, M. Krejčí², L. Pour², P. Szturz², L. Zahradová², R. Hájek², R. Koukalová⁴, Z. Řehák⁴, Z. Král², J. Mayer²

¹ Klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny v Brně, zastupující přednosta as. MUDr. Jiří Vaníček, Ph.D.

² Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

³ II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny v Brně, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

⁴ Oddělení PET CT Masarykova onkologického ústavu v Brně, přednosta prim. MUDr. Karol Bolcák, Ph.D.

Souhrn: Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) se projevuje u pacientů dospělého věku nejčastěji jedním či více osteolytickými ložisky nebo postižením plic s tvorbou nodularit a cyst, případně kožními projevy. Mezi vzácné projevy LCH patří infiltrace centrálního nervového systému. Buňky LCH mají nevysvětlenou afinitu k hypotalamu a ke stopce hypofýzy, a proto je nejčastějším klinickým projevem postižení mozku LCH centrální diabetes insipidus. V článku popisujeme léčbu 2 dospělých pacientů s LCH, u nichž byla prvním klinickým příznakem centrální forma diabetes insipidus a u nichž MR zobrazení prokázalo infiltraci stopky hypofýzy. U **prvního** muže byl diabetes insipidus a infiltrát v infundibulu hypofýzy diagnostikován ve věku 33 let. LCH byla prokázána o 2 roky později histologickým vyšetřením verrukózních výrůstků na kůži perianální krajiny. Nemoc postihovala tedy kůži a CNS. Pacienta jsme léčili 2-chlorodeoxyadenosinem (5 mg/m² s.c. 5 dní po sobě v 28denních cyklech). Po 4. cyklu vymizela v MR obraze infiltrace hypofýzy. Reziduální perianální infiltrace byla ozářena a pacient je od ukončení léčby 44 měsíců v kompletní remisi, vyžaduje však stále substituci adiuretinu a substituci testosteronu. U **druhého** muže byly centrální forma diabetes insipidus a infiltrát v infundibulu hypofýzy prokázány taktéž ve 33 letech. Plicní postižení bylo rozpoznáno na základě high resolution CT (HRCT) a průkazu vysokého počtu CD1a a S-100 pozitivních elementů v bronchoalveolární laváži. Tento pacient měl dále infiltraci zevních zvukovodů způsobující chronický výtok z uší. Pacienta jsme léčili 2-chlorodeoxyadenosinem ve výše uvedeném schématu. Kontrolní MR po 4. cyklu prokázalo zmenšení průměru infiltrátu z 5,5 na 3,0 mm. Proto byla při 5. a 6. cyklu podána kombinace 2-chlorodeoxyadenosin 5 mg/m² s.c. + dexametazon 20 mg p.o., obojí 5 dní po sobě. MR zobrazení po ukončení léčby prokázalo vymizení infiltrátu ve stopce hypofýzy. Vymizela infiltrace zevního zvukovodu a vymizely i nodularity v plicním parenchymu. Trvá však nutnost substituce adiuretinu. Pacient je v kompletní remisi již 8 měsíců po ukončení léčby. U 2 pacientů po léčbě 2-chlorodeoxyadenosinem zcela vymizela infiltrace ve stopce hypofýzy, v 1. případě již po 4 cyklech, ve 2. případně až po 6 cyklech, přičemž v posledních 2 cyklech byl přidán k 2-chlorodeoxyadenosinu dexametazon.

Klíčová slova: histiocytóza z Langerhansových buněk – diabetes insipidus centralis – infiltrace hypofýzy – 2-chlorodeoxyadenosin – cladribin – otitis externa – PET-CT

MR-documented remission of pituitary stalk infiltration in patients with Langerhans cell histiocytosis following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine

Summary: In adult patients, Langerhans cell histiocytosis (LCH) manifests most frequently with one or more osteolytic lesions or, alternatively, with pulmonary involvement with nodules and cysts or with skin lesions. Infiltration of the central nervous system is a rather rare sign of LCH. The LCH cells have an unexplained affinity to hypothalamus and to pituitary stalk and, consequently, central diabetes insipidus is the most frequent clinical sign of brain involvement in LCH. We describe treatment of 2 adult patients with LCH in whom central diabetes insipidus was the first sign of LCH and MR confirmed pituitary stalk infiltration. The **first** man was diagnosed with diabetes insipidus and pituitary stalk infiltration at 33 years of age. LCH was confirmed 2 years later by histology of verrucous lesions on the skin of perianal area. The disease affected the skin and CNS. The patient was treated with 2-chlorodeoxyadenosine (5 mg/m² s.c. for 5 consecutive days of a 28-day cycle). No pituitary infiltration was evident on an MR image after the 4th cycle. Residual perianal infiltration was irradiated. The patient has been in complete remission for 44 months following treatment completion, although vasopressin and testosterone substitution is required. The **second** man was also diagnosed with diabetes insipidus and pituitary stalk infiltration at 33 years of age. Pulmonary involvement was identified with high resolution CT (HRCT) and high CD1a and S-100 positive elements with bronchoalveolar lavage. This patient further had external auditory canal infiltrations causing chronic discharge from the ears. The patient was treated with 2-chlorodeoxyadenosine as above. A follow up MR after the 4th cycle showed reduction in the infiltration diameter from 5.5 to 3.0 mm. Therefore, 2-chlorodeoxyadenosine 5 mg/m² s.c. was combined with dexamethasone 20 mg p.o. during the 5th and 6th cycle. The MR image after treatment completion showed remission of the pituitary stalk infiltrate. External auditory canal infiltration diminished as did the nodules in pulmonary parenchyma. Nevertheless, vasopressin substitution is still required. The patient has been in complete remission for 8 months from the completion of the treatment. Pituitary stalk infiltration disappeared after the treatment with 2-chlorodeoxyadenosine in 2 patients; after 4 cycles in the first and after 6 cycles (with an addition of dexamethasone during the last 2 cycles) in the second.

Key words: Langerhans cell histiocytosis – diabetes insipidus centralis – pituitary infiltration – 2-chlorodeoxyadenosine – cladribine – otitis externa – PET-CT

Úvod

Histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis – LCH) u dospělých postihuje nejčastěji kosti nebo plicní parenchym, případně kůži. Méně často bývá diagnostikováno postižení dalších orgánů touto chorobou: lymfatických uzlin, jater, zevního zvukovodu, a následně pak vnitřního ucha. Mezi velmi vzácné projevy této nemoci patří postižení mozku. Choroba může postihnout kteroukoli část mozku, nejvyšší afinitu má však k hypotalamu a ke stopce hypofýzy [1].

Prvním příznakem při postižení stopky hypofýzy je centrální forma diabetes insipidus. Centrální diabetes insipidus je vzácnou endokrinní poruchou, charakterizovanou polydipsií a polyurií s poruchou koncentrační schopnosti ledvin. Způsobuje dehydrataci, hypotenzi a někdy i synkopu [2–4].

Centrální diabetes insipidus je způsoben částečným nebo absolutním deficitem vazopresinu. Příčinou je destrukce neuronů v hypothalamicko-hypofyzární oblasti, které za fyziologických podmínek produkují vazopresin [5].

Základním lékem pro LCH je vinblastin a merkaptopurin v kombinaci s glukokortikoidy. Vinblastin však neproniká v dostatečné koncentraci přes hematocefalickou bariéru, a proto není účinný u mozkových forem LCH. Pro léčbu pacientů, u nichž LCH infiltruje stopku hypofýzy, hypotalamus či jiné části mozku, je doporučován 2-chlorodeoxyadenosin, který proniká přes hematocefalickou bariéru v dostatečné koncentraci [6,7]. Cílem dalšího textu je dokumentovat vliv léčby 2-chlorodeoxyadenosinem na infiltraci stopky hypofýzy u 2 pacientů s touto formou LCH.

Popisy případů

Muž, narozený roku 1972

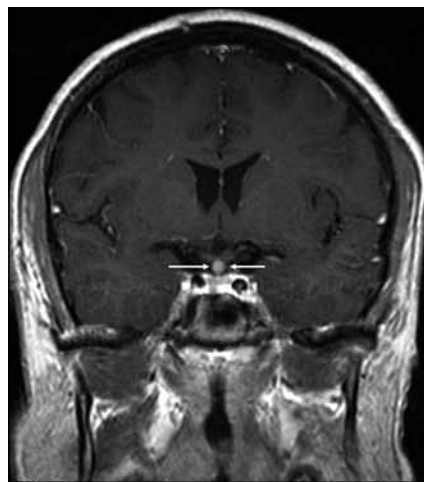
Muž, narozený roku 1972, měl jako první příznak nemoci diabetes insipidus, zjištěný v roce 2005, ve věku 33 let. Později byl zjištěn i hypogonadismus. Byl sledován na endokrinologickém oddělení. V březnu roku 2007

byla provedena excize a histologické vyšetření verukózních útvarů v perianální krajině, byla potvrzena kožní forma LCH a s touto diagnózou byl odeslán v roce 2007 na naše pracoviště.

V rámci iniciačního stanovení rozsahu nemoci bylo v dubnu roku 2007 provedeno PET-CT vyšetření, které však vyjma zvýšené aktivity v oblasti perianální (SUV 8,6) nepotvrdilo další patologická ložiska.

Provedená vyšetření potvrdila pouze infiltraci perianální oblasti s verukózními morfami kolem anu a infiltraci stopky hypofýzy.

U pacienta byla zahájena léčba 2-chlorodeoxyadenosinem (2-CDA) v dávce 5 mg/m², podávaná 5 dní po sobě v 28denních intervalech. Celkem byly podány 4 cykly 2-CDA. Po chemoterapii zůstávala ještě drobná rezidua perianálně na kůži, a tak následovala cílená radioterapie na tuto oblast v dávce 20 Gy. Léčba byla ukončena v červenci roku 2007. Uvedené 4 cykly 2-CDA vedly k vymizení infiltrátu v oblasti stopky hypofýzy, jak potvrdily MR kontroly (obr. 1–4), ale sekrece anti-diuretického hormonu se neobnovila. Poškození této oblasti je zřejmě u pacienta nevratné. Při poslední kontrole v březnu roku 2011 je pacient 44 měsíců od ukončení léčby bez recidivy

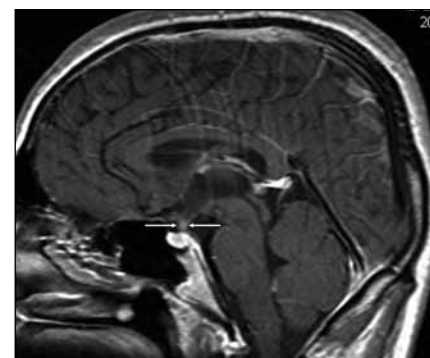


Obr. 1. Kulovité zbytnění, infiltrace stopky hypofýzy při Langerhansově histiocytóze, se syčením kontrastní látkou. Korónární rovina zobrazení, T1 vážený MR obraz po aplikaci k.l.

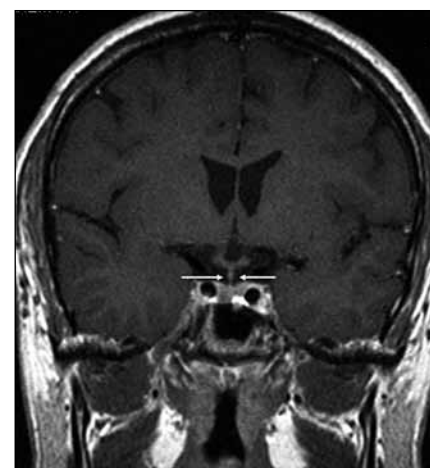
nemoci se zcela negativním PET-CT nálezem.

Muž, narozený roku 1974

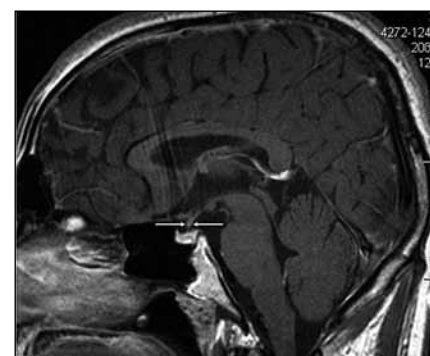
Muž, narozený roku 1974, byl až do roku 2007 (do svých 33 let) zcela zdrav.



Obr. 2. Kulovité zbytnění, infiltrace stopky hypofýzy při Langerhansově histiocytóze, se syčením kontrastní látkou. Sagitální rovina zobrazení, T1 vážený MR obraz po aplikaci k.l.



Obr. 3. Stejná rovina vyšetření jako na obr. 1, ústup zbytnění stopky hypofýzy po léčbě Langerhansovy histiocytózy, v MR obraze do normy.



Obr. 4. Stejná rovina vyšetření jako na obr. 2, ústup zbytnění stopky hypofýzy po léčbě Langerhansovy histiocytózy v MR obraze do normy.

Na podzim roku 2007 začaly náhle potíže – zvýšená žízeň a celková tělesná slabost, pro které byl vyšetřován v endokrinologické ambulanci. V prosinci roku 2007 byl diagnostikován parciální centrální diabetes insipidus a centrální hypogonadismus.

Při prvním MR vyšetření nebyl prokázán jednoznačný infiltrát v oblasti infundibula hypofýzy. Teprve kontrolní MR zobrazení, provedené o 7 měsíců později, prokázalo patologickou infiltraci.

Dalším problémem, který vznikl současně s diabetes insipidus, byl oboustranný výtok z uší. Byl ošetřován na ORL v místě bydliště s diagnózou otitis externa, bez histologického vyšetření tkáně ze zvukovodu. Chronický zánět zevního zvukovodu je jedním z typických projevů histiocytózy z Langerhansových buněk, bez histologie však neodlišíte od zánětu bakteriálního původu. Prokázat jej lze pouze histologickým vyšetřením tkáně, které prokáže infiltraci zvukovodu Langerhansovými buňkami. V době vyšetření u nás trval zánět zevního zvukovodu již více než 2 roky.

V rámci diferenciálně diagnostické rozvahy byly hledány extrakraniální příznaky nemoci, která způsobila diabetes insipidus. Proto bylo provedeno PET-CT vyšetření. Výsledek PET-CT nasměroval další diagnostický proces, a proto jej zde v celém rozsahu uvádíme.

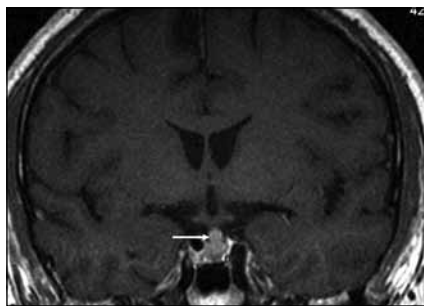
CT zobrazení: v lokalitě infundibula náznak hypodenzního ložiska velikosti 1 cm. V maxilárních dutinách ohraničené hypodenzní struktury typu polypů do 2 cm. Na krku bez patologie. Oboustranně v plicním parenchymu převážně v horních lalocích a více na periferii jsou mnohočetné drobné cystické struktury různého tvaru, velikosti 0,5–0,9 mm, některé s poměrně dobře vyznačenou stěnou. Současně jsou patrné menší acinární opacities a okrsky zesíleného intersticia. Pleurální prostor je bez výpotku, v mediastinu nejsou zvětšené uzliny, v pravém hilu jsou uzliny do 1,1 cm. Hraniční šířka až lehce rozšířené pravé srdeční oddíly a truncus pulmonalis. Játra nezvětšená, jsou v nich 3–4 drobné útvary, které imponují jako

cysty, orgány v pánvi a lymfatické uzliny jsou bez patologie. Na skeletu nejsou žádné strukturální změny. PET je bez patologického ložiska.

Pro podezření na plicní formu histiocytózy z Langerhansových buněk byl pacient odeslán na I. kliniku TRN 1. LF UK a VFN Praha, kde provedli bronchoalveolární laváž. V aspirované tekutině byla zjištěna zvýšená celková buněčnost a 10 % CD1a a také S-100 pozitivních elementů. Tento náález potvrdil postižení plic histiocytózou z Langerhansových buněk. Šlo tedy o kombinované postižení CNS, plic a také obou zevních zvukovodů.

Po zjištění této diagnózy jsme s pacientem diskutovali o zahájení léčby. Mladý muž chtěl mít děti a stanovení diagnózy jej zastihlo právě v době, kdy se rozhodl, že v případě neúspěšného početí přistoupí na in vitro fertilizaci. Proto jsme zahájení léčby odložili o rok až do další MR kontroly mozku.

V březnu roku 2010 MR kontrola prokázala další zvětšení infiltrátu stopky hypofýzy, a proto jsme se s pacientem dohodli na zahájení léčby v březnu roku 2010. Léčba byla ukončena v srpnu roku 2010. Celkem bylo podáno 6 cyklů 2-chlorodeoxyadenosinu. V 1.–4. cyklu byl 2-chlorodeoxyadenosin podáván v monoterapii v dávce 5 mg/m² s.c. 5 dní po sobě. Tato léčba byla podávána v 28denních intervalech. Po 4. cyklu bylo provedeno kontrolní MR vyšetření mozku. Popsalo zmenšení infiltrátu z původních 5,5 mm na 3,0 mm. Protože po 4 cyklech nedošlo k úplnému vymizení infiltrátu na MR ob-

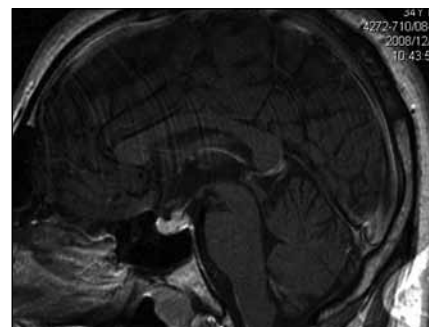


Obr. 5. Koronární rovina MR zobrazení mozku před zahájením léčby, T1 vážený MR obraz po aplikaci k.i. Je zřetelná ložisková sytící se infiltrace stopky hypofýzy.

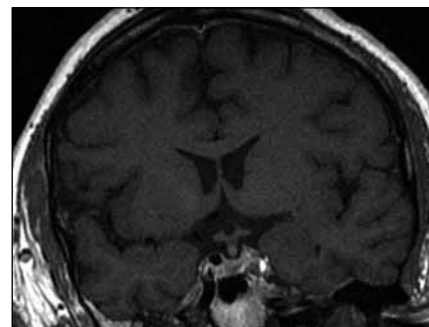
raze, podávali jsme v 5. a 6. cyklu vždy při aplikaci 2-chlorodeoxyadenosinu dexametazon 20 mg p.o.

Kontrolní MR po ukončení léčby jsme pro přestavbu MR zařízení nakonec provedli až v lednu roku 2011.

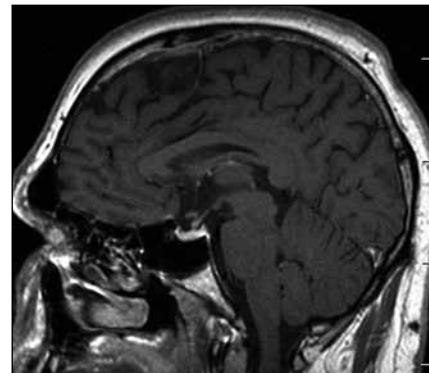
Při tomto vyšetření bylo zjištěno, že došlo k úplnému vymizení infiltrace



Obr. 6. Sagitální rovina MR zobrazení mozku před zahájením léčby, T1 vážený MR obraz po aplikaci k.i. Je zřetelná ložisková sytící se infiltrace stopky hypofýzy.



Obr. 7. Koronární rovina MR zobrazení mozku po léčbě, T1 vážený MR obraz po aplikaci k.i. Původní výrazná infiltrace stopky hypofýzy výrazně regredovala, téměř vymizela.



Obr. 8. Sagitální rovina MR zobrazení mozku po léčbě, T1 vážený MR obraz po aplikaci k.i. Původní výrazná infiltrace stopky hypofýzy výrazně regredovala, téměř vymizela.

v oblasti infundibula hypofýzy, jak dokladuje MR zobrazení mozku před léčbou a po léčbě (obr. 5–8).

Po léčbě také kompletně vymizel zánět zevního zvukovodu, což prokazuje, že dlouhodobá otitida, která byla ošetřujícími ORL lékaři považována za běžnou bakteriální otitis externa, měla původ v LCH. Dle hodnocení plicního parenchymu metodou PET-CT byla také přítomna remise nemoci v plicním parenchymu. Léčbu jsme aplikovali bez jakýchkoli nežádoucích účinků. V průběhu chemoterapie nedošlo k žádné cytopenii, která by byla důvodem k odkladu chemoterapie nebo redukci její dávky. V průběhu léčby nedošlo také k žádné závažné infekci. Tolerance podávané dávky byla excelentní.

Diskuze

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH), manifestující se až v dospělém věku, je velmi vzácné onemocnění. Incidence této nemoci u dospělých není v ČR zmapována, v sousedním Německu je incidence udávána na 2–5 nových případů na 1 milion obyvatel [6,7].

Nemoc nejčastěji postihuje v dospělosti skelet a projevuje se osteolytickými kostními ložisky. Na RTG snímku mají kostní ložiska LCH čistě osteolytický charakter, podobně jako ložiska mnohočetného myelomu [1]. Diagnostikovat je lze jedinečně na základě operace s histologickým vyšetřením odebrané tkáně.

Méně častá je plicní forma. Počet pacientů s plicní formou této nemoci bude zřejmě značně podhodnocen, protože pacienti s plicní formou LCH jsou velmi často řazeni mezi pacienty s obstrukční nemocí bronchopulmonální s emfyzémem. Dle HRCT nemusí být tyto dvě nemoci vždy jasně rozlišitelné a jedinečně operační odebrání vzorku z plicní tkáně na histologické vyšetření nebo provedení bronchoalveolární laváže na pracovišti, které má zavedeno vyšetření CD1a pozitivních buněk v bronchoalveolární laváži, může vést k prokázání této nemoci [6,7].

Relativně časté je také postižení kůže. Jde buď o formy připomínající ekzémy v intertriginózních částech těla, v podpaží či na hrudníku, anebo kožní formy infiltrující anogenitální oblasti, opět bez histologie nerozeznatelné od ekzému či folikulitidy.

Postižení mozku touto chorobou je vzácné. Poškození mozku bývá vždy součástí multisystémového (multiorgánového) postižení těla touto nemocí. V literatuře jsme nenalezli ani jeden popis, který by se zabýval případem pacienta s izolovanou mozkovou formou LCH. Mozková forma LCH se tedy považuje za projevy diseminace této extrakraniálně vzniklé nemoci [7,8].

Proč mají buňky LCH afinitu právě k hypothalamu a k hypofýze, není zatím známo. Klinicky se infiltrace hypothalamu a stopky hypofýzy nejčastěji projevují deficitem antidiuretického hormonu čili centrálním diabetes insipidus. Bylo by však chybou domnívat se, že infiltrace stopky hypofýzy či hypothalamu buňkami LCH způsobuje pouze diabetes insipidus. Obvykle bývá deficit i dalších hypofyzárních hormonů, který však nemusí způsobovat jasné klinické příznaky [6–8].

Klasické léčebné postupy pro multifokální či multisystémovou formu nemoci, založené na merkaptopurinu a vinblastinu, nelze při postižení mozku LCH použít, protože tyto léky nepronikají v dostatečně účinné koncentraci do CNS [8]. V současnosti se za lék první volby pro pacienty s infiltrací mozku LCH považuje 2-chlorodeoxyadenosin, který v dostatečně účinné dávce proniká hematoencefalickou bariérou [8].

Kladribin, synonymem 2-chlorodeoxyadenosin, se dostal do klinické praxe počátkem 90. let minulého století. Kladribin je derivát adenosinu, u něhož byl na 2. uhlíku purinového kruhu vodík substituován chlórem. Tato změna stačí k tomu, aby zabránila deaminaci 2-chlorodeoxyadenosinu. Kladribin je v buňce metabolizován a fosforylován až na 2-chloroadenosintrifosfát, který je vlastní účinnou formou léku. Akumulace deoxyadenosintrifosfátu je nej-

větší v buňkách, jejichž aktivační (fosforylační) enzym, deoxycytidinkináza, má největší aktivitu, zatímco inaktivační (defosforylační) enzym, cytoplasmatická 5-nukleotidáza, má nejmenší aktivitu. Velmi příznivý poměr uvedených dvou enzymů pro účinnost kladribinu je v klidových a proliferujících lymfocytech, monocitech, v histiocytech a také v Langerhansových buňkách [9]. V nich dosahují nitrobuňčné koncentrace 2-chloroadenosintrifosfátu několiksetkrát vyšší hladiny, než je jeho plazmatická koncentrace [10,11]. Díky této vlastnosti je kladribin vysoce selektivním cytostatikem, má intenzivní cytotoxický účinek na pomalu progredující maligní lymfatické a histiocytární (tedy i Langerhansovy) buňky. V buňkách ostatních tkání je akumulace 2-deoxyadenosintrifosfátu malá, takže na ně cytotoxicky nepůsobí.

Kladribin proniká v účinné dávce do CNS. Intratekální koncentrace kladribinu dosahuje 25 % plazmatické koncentrace. Tato koncentrace je zcela dostačující hladina pro tumoricidní efekt na granulomy tvořené Langerhansovými buňkami, protože, jak je uvedeno výše, tumoricidní účinek se odvíjí od nitrobuňčné koncentrace 2-chlorodeoxyadenosintrifosfátu a ta závisí hlavně na poměru aktivujícího a deaktivujícího enzymu. U Langerhansových buněk je tento poměr vysoký, takže koncentrace kladribinu, dosahovaná v mozkomíšním moku po i.v. či s.c. podání, je účinná na mozkové formy LCH [11]. Biologická dostupnost podkožní aplikace je 100 %, takže je možné jak nitrožilní, tak podkožní podání.

Farmakologické vlastnosti kladribinu (100% resorpce z podkoží, několikasetnásobná akumulace v cílových senzitivních buňkách a 15–30hodinový intracelulární poločas) umožňují aplikaci formou podkožních injekcí. Na 2 pracovištích bylo prokázáno, že plochy pod křivkou průběhu plazmatické koncentrace v čase (area under curve – AUC) jsou shodné při aplikaci formou kontinuální infuze či podkožní injekce, liší se však průběh křivky v čase [12–14].

První úspěšné podání 2-chlorodeoxyadenosinu popsal Saven poprvé

v roce 1993 [15]. Následovaly další četné popisy pozitivního účinku 2-chlorodeoxyadenosinu u jednotlivých případů multisystémové (multiorgánové) formy LCH či u menších skup pacientů [16–19]. Ale jen několik publikací popisuje příznivý efekt 2-chlorodeoxyadenosinu v případech LCH s infiltráty této choroby v mozku [20–22] a pouze v jedné publikaci popisují autoři vymizení diabetes insipidus po léčbě. Podmínkou je časné zahájení této léčby v době, kdy jsou změny ještě reverzibilní [23].

2-chlorodeoxyadenosin se stal tedy lékem volby pro pacienty s infiltrací mozku LCH [24,25]. Naše zkušenosti tuto léčebnou účinnost potvrzují, v obou případech opakovaným MR vyšetřením stopky hypofýzy dokladujeme vymizení patologické infiltrace po léčbě. Oba naši pacienti měli diabetes insipidus již několik let před stanovením diagnózy LCH a před zahájením léčby, takže po ústupu infiltrace stopky hypofýzy již k vymizení diabetes insipidus nedošlo. Zda je diabetes insipidus opravdu reverzibilní při časné zahájené léčbě, zůstává otevřenou otázkou, zodpovědět kladně ji můžeme pouze v případě, že by se v budoucnu podařilo opravdu časné diagnostikovat diabetes insipidus a ihned prokázat jeho původ v LCH.

Závěry pro praxi

- V případě centrální formy diabetes insipidus s infiltrátem ve stopce hypofýzy doporučujeme provedení PET-CT vyšetření, které může odhalit extrakraniální projevy té nemoci, která infiltruje stopku hypofýzy. Je vhodné požádat, aby byly snímány i celé dolní končetiny. To umožní zjistit vysokou akumulaci v oblasti femorů a tibí, která je typická pro Erdheimovu-Chesterovu nemoc.
- 2-chlorodeoxyadenosin při podkožním podávání je jednoduchá a účinná léčba, která vede k vymizení infiltrátů a zároveň i k vymizení ostatních projevů nemoci. Při nedostatečném účinku jej lze potencovat kombinací s dexametazonem a případně s alkylačním cytostatikem.

- Tolerance 2-chlorodeoxyadenosinu v uvedené dávce je podstatně lepší u pacientů s LCH než u pacientů s lymfoproliferativními chorobami, infiltrujícími kostní dřeň, jako je např. vlasatobuněčná leukemie či folikulární lymfom.

Tato publikace byla připravena v rámci grant IGA ČR NT 12215-4.

Literatura

1. Ščudla V, Roček V, Dušek B et al. Multifokální eozinofilní granulom v dospělosti. *Vnitř Lék* 1987; 33: 1078–1086.
2. Dufka A, Šálek T. Recidivující synkopa jako vedoucí symptom u parciálního centrálního diabetu insipidu. *Interní med pro praxi* 2007; 4: 195–197.
3. Votava F. Diferenciální diagnostika polyurie a polydipsie. *Čes Slov Pediat* 2001; 56: 655–659.
4. Loh JA, Verbalis JG. Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 213–234.
5. Müssig K, Beschoner R. Rare differential diagnosis of diabetes insipidus. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2159–2160.
6. Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2341–2348.
7. Fichter J, Doberauer C, Seegenschmiedt H. Langerhans cell histiocytosis in adults: An interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: 2347–2353.
8. Allen CE, McClain KL. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs Today* 2007; 43: 627–643.
9. Carrera CJ, Terai C, Lotz M et al. Potent toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward human monocytes in vitro and in vivo. A novel approach to immunosuppressive therapy. *J Clin Invest* 1996; 86: 1480–1488.
10. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 120–131.
11. Bryson MH, Sorkin EM. Cladribine: A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics properties and therapeutic potential in haematologic malignancies. *Drugs* 1993; 46: 872–891.
12. Liliemark J, Albertoni F, Hasan M et al. On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chlorodeoxyadenosine in human. Alternative routes of administration. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1514–1518.
13. Robak T, Lech-Maranda E, Korycka A et al. Purine nucleoside analogs as immunosuppressive and antineoplastic agents: Mechanism of action and clinical activity. *Curr Med Chem* 2006; 13: 3165–3189.
14. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2435–2441.
15. Saven A, Figueroa ML, Piro LD et al. 2-Chlorodeoxyadenosine to treat refractory histiocytosis X. *N Engl J Med* 1993; 329: 734–735.
16. Weitzman S, Wayne AS, Arceci R et al. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: a survey of members of the histiocyte society and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 476–481.
17. Imamura T, Sato T, Shiota Y et al. Outcome of pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis treated with 2 chlorodeoxyadenosine: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol* 2010; 91: 646–651.
18. Weitzman S, Braier J, Donadieu J et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). Results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 1271–1276.
19. Pardanani A, Philylyk RL, Li CY et al. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 301–306.
20. Watts J, Files B. Langerhans cell histiocytosis: central nervous system involvement treated successfully with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 199–204.
21. 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.
22. Stine KC, Saylor RL, Saccante S et al. Efficacy of continuous infusion 2-CdA (cladribine) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 81–84.
23. 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.
24. Mottl H, Ganevová M, Radvanská J et al. Treatment results of Langerhans cell histiocytosis with LSH II protocol. *Čas Lék Čes* 2005; 144: 753–755.
25. Mottl H, Starý J, Chánová M et al. Treatment of recurrent Langerhans cell histiocytosis in children with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1881–1884.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 14. 3. 2011

Přijato po recenzi: 27. 4. 2011