

Oční víčka se žlutými granulomy a kašel – periokulární xantogranulom dospělých spojený s astmatem. Popis případu a přehled klinických forem juvenilního xantogranulomu a terapie

Z. Adam¹, K. Veselý², I. Motýčková³, P. Szturcz¹, R. Koukalová⁴, Z. Řehák⁴, A. Štouracová⁵, J. Vaníček⁶, M. Krejčí¹, L. Pour¹, L. Zahradová¹, R. Hájek¹, Z. Král¹, J. Mayer¹

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

² I. patologicko-anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

³ Oční klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Eva Vlková, CSc.

⁴ Oddělení nukleární medicíny, Centrum PET Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolčák

⁵ Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

⁶ Klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta MUDr. Jiří Vaníček, Ph.D.

Souhrn: Histiocytární choroby způsobené proliferací a akumulací fagocytujících makrofágů (pěnitých makrofágů) mají velmi mnoho klinických podob. Dle WHO klasifikace krevních chorob jsou řazeny do skupiny s označením „juvenilní xantogranulom“. K lokalizovaným formám s benigním průběhem patří normolipemická xantomatóza, xantogranulom a nekrobiotický xantogranulom. Diseminované formy u dětí nabývají formy tzv. „diseminovaného juvenilního xantogranulomu“, u dospělých pak Erdheimovy-Chesterovy nemoci. Popisujeme případ pacientky, která si poprvé ve věku 53 let všimla žlutých granulomů na víčkách. Choroba pozvolna progredovala a ve věku 59 let postihuje nejen víčka, ale i jejich nejbližší okolí. Choroba dle MR a PET-CT zobrazení postupně infiltruje nitro orbity, orbitální tuk i okoohybné svaly a začala již způsobovat exoftalmus na jednom oku. Propagace xantogranulomu do nitra orbity a infiltrace okoohybných svalů může narušit funkce oka. Pacientka si v posledním roce stěžovala na kašel. Funkční plicní vyšetření prokázalo recentní astma bronchiale. Tyto nálezy odpovídají nosologické jednotce periokulárního xantogranulomu dospělých spojené s astmatem (adult onset asthma and periocular xanthogranuloma). Jiné abnormality zatím nebyly u pacientky prokázány. Po 6 letech sledování s velmi pomalou progresí infiltrace víček a okoohybných svalů vznikl v roce 2011 exoftalmus. Proto byla v roce 2011 zahájena aplikace prednisonu. Tato léčba vedla k vymizení exoftalmu. Zatím není jasné, zda šlo o trvalé zlepšení s potlačením histiocytární proliferace, nebo zda šlo pouze o dočasné zlepšení v důsledku potlačení zánětlivých změn v xantogranulomu bez ovlivnění histiocytární proliferace. Pokud by při kortikoterapii docházelo k progresi, bude nutná cytostatická léčba. V diskuzi přinášíme přehled chorob tvořených pěnitými histiocyty i s jejich obrázky a přehled zkušeností s jejich léčbou.

Klíčová slova: pěnité histiocyty – juvenilní xantogranulom – normolipemická plošná xantomatóza – xantogranulom – nekrobiotický xantogranulom – Erdheim-Chesterova choroba – monoklonální gamapatie – 2-chlorodeoxyadenosin – cladribin – thalidomid – lenalidomid

Eyelids with yellow granulomas and cough – periocular xanthogranuloma associated with adult-onset asthma. A case study and an overview of clinical forms of juvenile xanthogranuloma and its therapy

Summary: Histiocytic diseases caused by proliferation and accumulation of phagocytosing macrophages (foamy macrophages) have many clinical forms. These are classified under “juvenile xanthogranuloma” within the WHO classification of blood disorders. Localized forms with benign course include normolipemic xanthomatosis, xanthogranuloma and necrobiotic xanthogranuloma. Disseminated forms in children take a form of so called “disseminated juvenile xanthogranuloma” or Erdheim-Chester disease in adults. We describe a case of a patient who, at 53 years of age, first noticed yellow granulomas on her eyelids. The disease progressed gradually and, at 59, affects the eyelids as well as their closest surroundings. According to MR and PET-CT, the disease gradually infiltrated the inside of the orbit, orbital fat as well as extraocular muscles and started to cause exoftalmus of one of the eyes. Propagation of the xanthogranuloma into the orbit and infiltration of extraocular muscles might impair eye function. Over the last year, the patient complained of cough. Pulmonary function evaluation confirmed recent asthma bronchiale. These findings correspond to periocular xanthogranuloma associated with adult-onset asthma. No other abnormalities have been shown in this patient. Exoftalmus was observed in 2011 after 6 years of monitoring with very slow progression of eyelid and extraocular infiltration. Therefore, prednisone was initiated in 2011, leading to cessation of exoftalmus. It is not known at present whether this is a permanent improvement with a suppression of histiocytary proliferation or whether this was a temporary improvement due to suppression of inflammatory changes in the xanthogranuloma with no effect on histiocytary proliferation. Progression during therapy with corticosteroids would warrant cytostatic treatment. The discussion section provides an overview of diseases caused by foamy histiocytes with illustrations and an overview of experiences with their treatment.

Key words: foamy histiocytes – juvenile xanthogranuloma – normolipemic xanthoma planum – adult onset periocular xanthogranuloma – adult onset asthma and periocular xanthogranuloma – necrobiotic xanthogranuloma – Erdheim-Chester disease – monoclonal gammopathy – 2-chlorodeoxyadenosin – cladribin – thalidomid – lenalidomid

Úvod

Základní termíny

Xantom je označení pro žlutou či oranžovo-žlutavou plochu, mírně vyvýšenou nad povrch s ostrou hranicí oproti nepoškozené pokožce. Xantomy postihují nejčastěji oblasti očních víček, ale také flexorové části končetin a trup. V některých případech jsou snad průvodním znakem hyperlipoproteinemie, ale častěji jsou normolipemické formy, kdy xantom je výrazem nekontrolované proliferace a akumulace pěníných histiocyty, obsahujících tuky.

Xantogranulom je označení pro žlutou či žlutooranžovou tkáň, která tvoří uzlíky (granulomy). Pokud v xantogranulomu dochází k nekrobióze a ulceracím, nazývá se nekrobiotický xantogranulom.

Histologický obraz

V histologickém obraze plochých xantomů dominují tzv. pěníné histiocyty, což jsou histiocyty naplněné tukovými částicemi. V histologickém obraze xantogranulomu jsou kromě pěníných histiocyty s tukovými inkluzemi přítomny také zánětlivé buňky, lymfocyty, plazmocyty, makrofágy a obrovské mnohobuněčné Toutonovy buňky [1].

Nejčastější lokalizace

Z neznámého důvodu dochází k akumulaci pěníných histiocyty nejčastěji v oblasti periorbitální (víčka a tkáň navazující na víčka), ale může být postiženo i nitro orbity včetně okohybných svalů. Proto jsou to nejčastěji oční lékaři, k nimž přicházejí pacienti se žlutými morfy na víčkách a kolem víček s otázkou: „Co s tím?“. Proto také hodně publikací o této nemoci lze nalézt v oftalmologických časopisech. Xantomy a xantogranulomy nemusí mít vždy periorbitální lokalizaci. Mohou se objevit kdekoli, nejčastěji v oblasti kůže a podkoží. Proto druhá část informací pochází z dermatologických odborných časopisů. Dle příslušnosti k buněčné linii patří tyto nemoci dle WHO klasifikace do skupiny hematologických neoplazií, byť se



Obr. 1–3. Postižení očních víček xantogranulomem, žlutooranžová barva a indurace obou víček více vpravo.

o nich v hematologických časopisech píše jen výjimečně [2–4].

V následujícím textu popíšeme případ ženy s periorbitálním xantogranulomem a astmatem a v diskuzi přineseme přehled informací o této výjimečné nosologické jednotce o její léčbě.

Popis případu

Žena, narozená roku 1952, se k nám dostavila poprvé v červnu roku 2011, ve věku 59 let, na konziliární vyšetření. V anamnéze měla cholecystektomii a v posledních 5 letech se léčila pro hypertenzní nemoc. Jinak byla anamnéza bez zvláštností.

Asi před 6 lety, tedy v roce 2005, si poprvé všimla oteklých víček a tvorby žlutých morf na horním i dolním víčku. První histologie byla brána v nemocnici Kyjov, výsledek nemáme. Nicméně posléze bylo přistoupeno k odběru vzorku i z hlubších struktur na oční klinice v Brně. První hodnocení patologem znělo „zánětlivý pseudotumor“ a pacientka byla dlouhodobě léčena kortikoidy.

V červnu roku 2005 byla tato pacientka odeslána ke konziliárnímu vyšetření na naše pracoviště. V té době měla infiltrovaná a zduřelá horní i dolní víčka. Zduřelé byly i tkáň pod víčky. Nápadná byla žlutá barva. Nešlo však o pouhá povrchová xantelasmata, již při prvním pohledu bylo zřetelné, že indurace postihuje hlubší vrstvy. Na obr. 1–3 jsou zachyceny periokulární infiltráty této nemocné.

První CT zobrazení v roce 2005

Již při první návštěvě oční kliniky bylo provedeno CT vyšetření orbit, které prokázalo zesílení některých okohybných svalů, zřejmě jako důsledek jejich

infiltrace xantogranulomem, jak dokumentují obr. 4 a 5.

PET-CT vyšetření

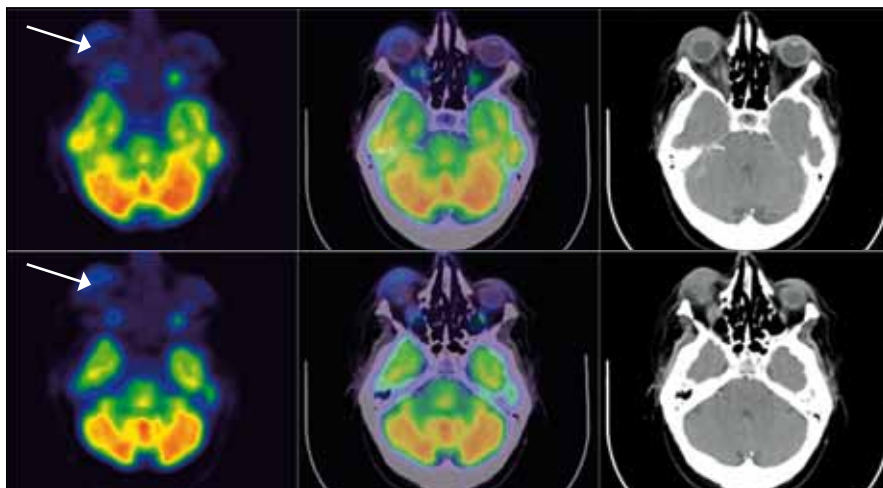
V rámci zjištění vývoje rozsahu procesu bylo provedeno v roce 2011 PET-CT zobrazení. V CT obraze byla infiltrovaná ob-



Obr. 4. CT vyšetření orbit po aplikaci kontrastní látky v listopadu roku 2005: výrazné zesílené okohybné svaly vlivem infiltrace, ve srovnání s druhou stranou (šipky), axiální a koronární rovina.



Obr. 5. CT vyšetření orbit po aplikaci kontrastní látky v listopadu roku 2005: výrazné zesílené okohybné svaly vlivem infiltrace, ve srovnání s druhou stranou (šipky), axiální a koronární rovina.



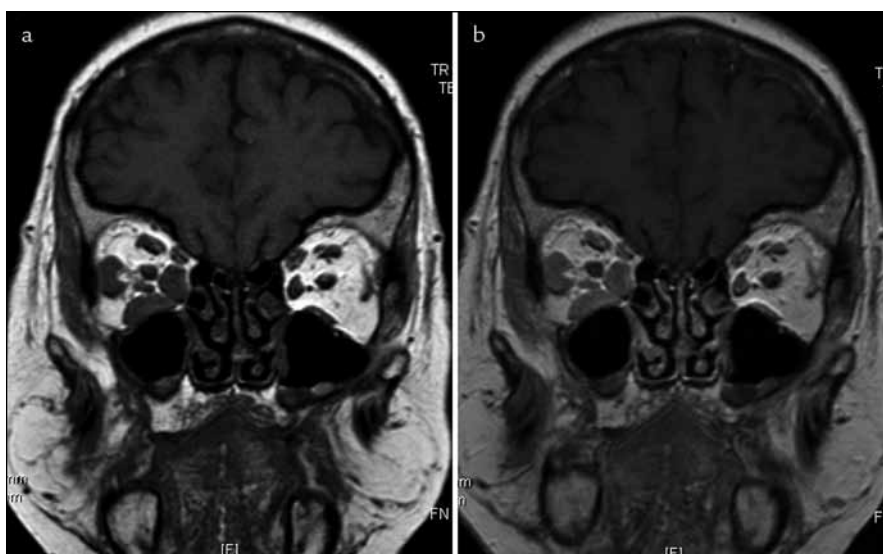
Obr. 6, 7. PET-CT mozku: transverzální (neboli axiální) řezy PET (v barevné škále Spectrum), PET-CT a CT. Patrná je infiltrovaná oblast pravého očního víčka (šíře víčka asi 10 mm) s relativně vysokou akumulací FDG (SUV_{max} 4,87 viz bílá šipka). Méně nápadné i vlevo.

last pravého víčka s pozitivním korelátem, šíře víčka asi 1 cm. V CT obraze bylo naznačeno zbytnění m. rectus medialis l. dx a m. rectus inferior l. dx. Skelet byl bez patologie. Všechna v CT obraze zřetelná patologická ložiska mají v PET korelát. Relativně vyšší aktivita je i vlevo v m. rectus medialis, jak dokumentují obr. 6 a 7.

Kontrolní MR zobrazení

V roce 2011 bylo také v rámci pátrání po rozsahu nemoci provedeno MR zobrazení orbit.

Vpravo byl atypický signál přímých očních svalů, zejména dolního a vnitřního. V zadní porci orbity byl změněn i signál zevního přímého očního svalu. Svaly byly zesílené, postkontrastně se zvýšeně sytily. Vpravo byl dále otok měkkých tkání víček a byl zřetelný exoftalmus. Lehce prosáklá byla i struktura slzné žlázy vpravo (obr. 8 a 9). Při srovnání s CT nálezem z roku 2005 nelze prokázat zásadní změnu, byť jde o 2 odlišná zobrazení, které se obtížně srovnávají.

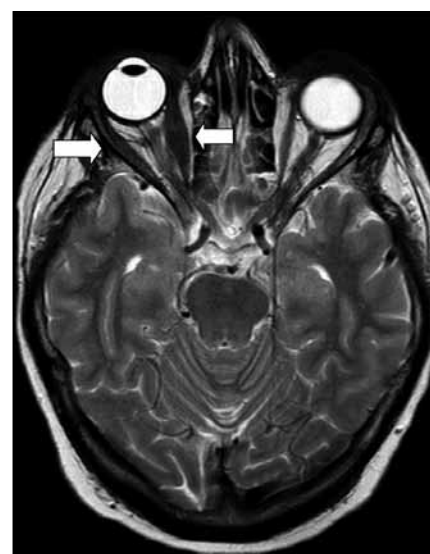


Obr. 8 (a,b). MR zobrazení T1 SE koronární sekvence: Pravostranně je v nativním zobrazení (a) sledovatelný stranově asymetrický obraz přímých očních svalů (vnitřního, dolního a zevního) se známkami postkontrastního sytění (b) při jejich infiltraci. Vyšetření dále ukázalo prosáknutí tkáně okolního tuku a slzné žlázy – na daných obrázcích nezachyceno.

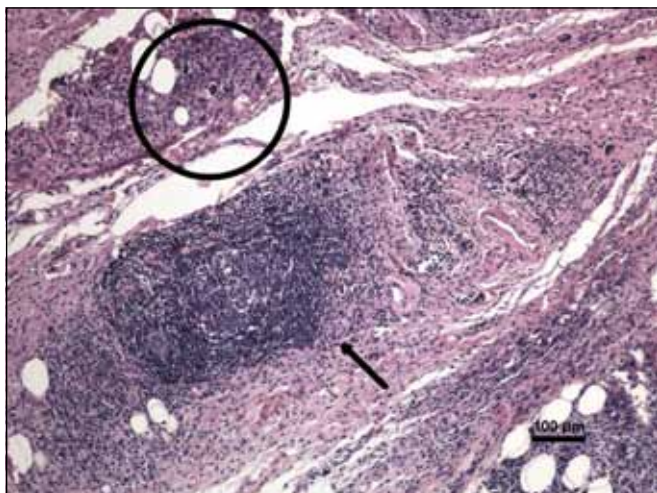
Druhé histologické hodnocení

Vzhledem k tomu, že nález na víčkách odpovídal publikovaným případům xantogranulomu, požádali jsme patology o druhé čtení. Patologům jsme poskytli informaci o podobě nemoci a jejím rozsahu, což je pro ně důležité. Citujeme z popisu patologa při druhém čtení vzorku:

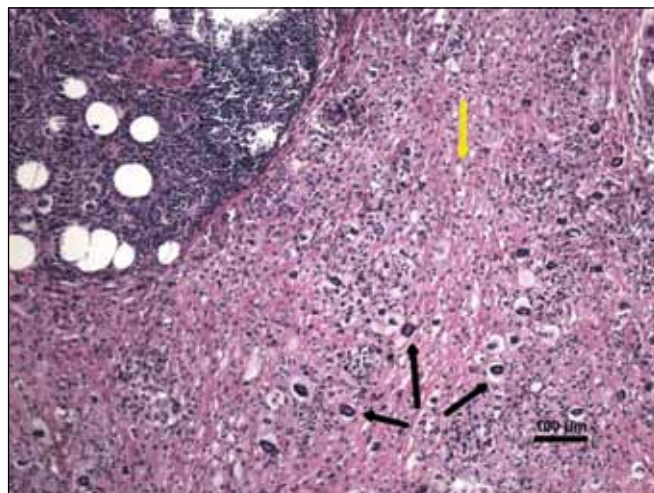
„Byla zachycena část kosterního svalu a fibroadipózní tkáň, s denzní zánětlivou celulizací, zahrnující malé lymfocyty, fokálně s tvorbou folikulárních lymfoidních agregátů, někdy s tvorbou germinálních center. Ve vzorku byly přítomny četné histiocytární elementy často pěníte a prominentní příměs obrovských mnohojaderných buněk Toutonova typu, s cirkulárně uspořádanými jádry, separovaných od buněčné membrány lemem jasné jemně vakuolizované cytoplazmy. Fokálně jsou drobné nepravidelné oblasti vaziva s hypereozinofilní barvitelností a paucitou buněk, morfologicky odpovídající nekrobióze vaziva. Disperzně je příměs eozinofilních a neutrofilních granulocytů. Imunohistologie: S-100 fokálně pozitivní, CD1a negativní (obr. 10–14). Závěr patologa: Adultní orbitální xantogranulomatózní choroba.“ Patolog upo-



Obr. 9. MR zobrazení hlavy. T2 TSE sekvence: zesílení vnitřního a zevního přímého očního svalu vpravo, jejich signál je lehce snížen oproti druhostranným.



Obr. 10. Barvení hematoxylin-eozin, původní zvětšení 100krát. Vazivově tuková tkáň očnice s převážně chronickou zánětlivou celulizací, místy s tvorbou lymfatických folikulů se zárodečnými centry (šipka). V jiných oblastech je zánětlivý infiltrát méně hustý. I při tomto relativně přehledném zvětšení jsou patrné obrovské mnohojaderné buňky Toutonova typu (v kružnici).



Obr. 11. Barvení hematoxylin-eozin, původní zvětšení 100krát. Hustý buněčný zánětlivý infiltrát, v levém horním rohu mikrosnímku tvořený zejména malými lymfocyty. V ostatních partiích jsou velmi četné světlé pěníte histiocyty (žlutá šipka) a obrovské mnohojaderné buňky Toutonova typu (černé šipky).

zornil, že diferenciálně diagnosticky je nutné zvážit 4 klinické jednotky, které patří do kategorie adultní xantogranulomatózní choroby a které nejsou histopatologicky spolehlivě odlišitelné:

1. adultní xantogranulom,
2. nekrobiotický xantogranulom,
3. periokulární xantogranulom asociovaný s astmatem,
4. Erdheimovu-Chesterovu chorobu.

Další vyšetření

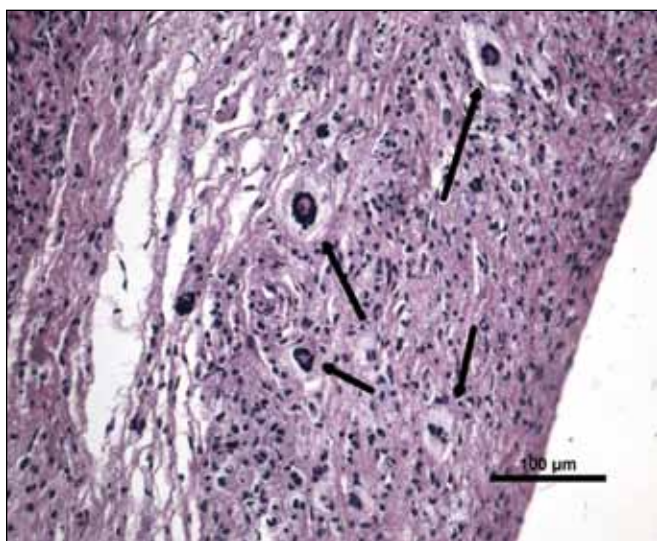
Funkční plicní vyšetření prokázalo centní astma bronchiale, tč. lehkou obstrukční ventilační poruchu bez respirační insuficience a bez poruchy plicní difuze.

Laboratorní vyšetření neprokázalo přítomnost kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu ani klonálních lehkých řetězců. Kvantitativní vyšetření imunoglobulinu prokázalo fyziologické hodnoty. Krevní

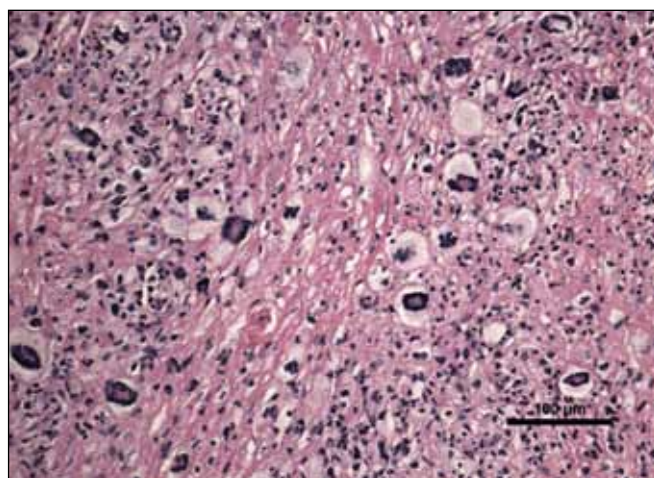
obraz, základní biochemie včetně triglyceridů a cholesterolu byly v normě.

Terapie

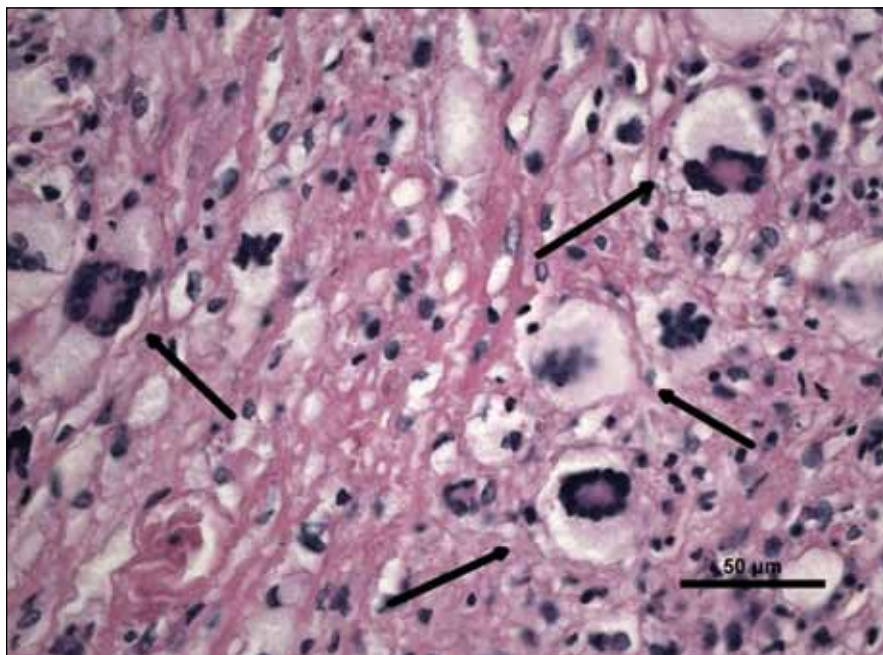
Pacientka byla odeslána k nám na konziliární vyšetření v době probíhající léčby prednisonem, kterou podali oční lékaři. Při opakované kontrole došlo k oploštění nálezu na víčkách a ústupu indurace podkoží pravé tváře a oblasti pravé parotidy a ustoupila porucha zraku způsobená infiltrací okohybného svalu.



Obr. 12. Barvení hematoxylin-eozin, původní zvětšení 200krát. Vazivová tkáň se zánětlivou infiltrací histiocyty a charakteristickými obrovskými mnohojadernými buňkami Toutonova typu (šipky).



Obr. 13. Barvení hematoxylin-eozin, původní zvětšení 200krát. Hustá zánětlivá infiltrace zahrnující jednojaderné histiocyty, často pěníte; a obrovské mnohojaderné buňky Toutonova typu. V centru mikrosnímku je oblast s hyper-eozinofilní (sytleji růžovou až červenou) mezibuněčnou hmotou, která odpovídá nekrobióze vaziva.



Obr. 14. Barvení hematoxylin-eozin, původní zvětšení 400krát. Detail obrovských mnohоядерných buněk Toutonova typu (šípky), s objemnou cytoplazmou a kruhovitým věncem jader. Periferie cytoplazmy vně jader je jemně vakuolizovaná – světlá.

U pacientky byla před podáním kortikoidů normální zraková ostrost s částečným omezením zorného pole vlevo vlivem zduření víček.

Ultrazvukové vyšetření orbit potvrzuje PET nález infiltrace a zesílení m. rectus internus vpravo na 7 mm, vlevo na 5,6 mm, ostatní svaly nevykazují odchylky od fyziologických tvarů a velikosti.

Nyní i při infiltraci očních svalů nemá pacientka diplopii. U pacientky proto oční lékaři plánují časté ultra-

zvukové zobrazovací kontroly. Při kontrole v září roku 2011 bylo postavení bulbů symetrické. Proto jsme se domluvili zatím ponechat pacientku na kortikoterapii. Teprve při nedostatečném efektu bychom zahájili léčbu cytostatiky.

Zda kortikoidy budou opravu přínosem, není jasné, protože použité dávky prednisonu mohou zmenšit intenzitu zánětlivé reakce v granulomu, tedy aktivitu lymfocytů a granulocytů, ale nemusí ovlivnit histiocytární proliferaci.

Proto budeme pacientku pravidelně monitorovat klinicky i zobrazovacími vyšetřeními. V případně progresu infiltrace očních svalů či progresu exoftalmu by se mělo přikročit k cytostatické léčbě. Otázkou je, k jaké. Pro takové vzácné případy neexistuje žádné léčebné doporučení založené na klinických studiích. Existují pouze publikované popisy případů a ty je třeba přehledit a z nich vyvodit optimální postup. Proto v diskuzi uvádíme přehled všech zkušeností s léčbou této nemoci.

Diskuze

Přehled terminologie neoplazií tvořených z pěníých histiocytů

Přehled maligních histiocytárních chorob přináší tab. 1.

Do tab. 1 jsme převzali všechny základní nosologické jednotky uváděné WHO klasifikací z roku 2008. Juvenilní xantogranulom je dle této WHO klasifikace jedna morfologická jednotka, definovaná přítomností pěníých histiocytů. Do kategorie juvenilního xantogranulomu patří neoplazie z pěníých histiocytů, které se vyskytují jak u dětí, tak u dospělých. Pěníé histiocyty obsahující lipidové inkluze žlutavé barvy, z čehož je odvozen název xantogranulom neboli žlutý granulom (xanthos je řecky žlutý). Nicméně neoplazie z pěníých histiocytů mohou nabývat z pohledu klinické manifestace hodně divergentních forem a ze samot-

Tab. 1. Přehled všech histiocytárních forem a dále přehled forem onemocnění, které mohou způsobovat pěníé histiocyty, jejichž ložiska histologickým popisem odpovídají juvenilnímu xantogranulomu.

Klasifikace histiocytárních chorob dle WHO klasifikace krevních chorob z roku 2008

Přehled všech histiocytárních chorob

- histiocytární sarkom
- tumory odvozené z Langerhansových buněk (častější histiocytóza z Langerhansových buněk a vzácný sarkom z Langerhansových buněk)
- sarkom z interdigitujících dendritických buněk
- sarkom z folikulárních dendritických buněk
- tumor z fibroblastických retikulárních buněk
- tumor z indeterminovaných dendritických buněk
- diseminovaný juvenilní xantogranulom (tato nemoc má mnoho klinických forem, jednou z nich je Erdheimova-Chesterova nemoc (viz vedlejší sloupec))

Formy juvenilního diseminovaného xantogranulomu

- hluboký juvenilní xantogranulom, postihující měkké tkáně
- benigní cefalická histiocytóza
- progresivní nodulární histiocytóza
- progresivní generalizovaná eruptivní histiocytóza – s mnohačetnými kožními xantogranulomy, ale bez systémového postižení a bez hyperlipidemie
- Xanthoma disseminatum (postižení kůže a mukózních povrchů)
- Erdheimova-Chesterova nemoc s postižením kostí a plic

ného histologického obrazu pěního histiocytu či celého xantogranulomu není patolog schopen specifikovat klinickou formu [1]. Současné poznání neoplazií z pěníých histiocytů totiž neobjasňuje, proč pěníé histiocyty tvoří jednotlivé klinické formy onemocnění.

Histiocytární maligní choroby jsou vzácné a poznání jejich etiologie, patofyziologie, a tím i histopatologická diagnostika jsou méně pokročilé než u lymfomů. V případě maligních lymfomů jsou již známy různé chromozomální a genové abnormality, spojené s jednotlivými typy lymfomů. V případně neoplazií z pěníých histiocytů tomu tak není.

Stanovení přesné klinické diagnózy neoplazie z pěníých histiocytů vychází z popisu patologa, který obvykle ve zvýšené míře nalézá pěníé histiocyty, často i další buňky, lymfocyty, eozinofily, neutrofilny, ale také obrovské mnohоядерné Toutonovy buňky. V některých místech pak nekrobiózu. V některých vzorcích xantogranulomů byla prokazatelná klonalita histiocytů [5,6].

Tato základní informace již musí klinickému lékaři říci, že se bude asi jednat o některou z četných forem xantomatózních či xantogranulomatózních onemocnění, a je na klinikovi, aby porovnal klinické a zobrazovací nálezy u svého pacienta s informacemi z odborné literatury o těchto chorobách a stanovil pak ve spolupráci s patolo- gem specifickou diagnózu.

Pro choroby obsahující pěníé histiocytární buňky lze v literatuře nalézt podstatně více popisných názvů, než uvádí tab. 1. Terminologie dermatologické odborné literatury je velmi divergentní (xantogranulom, eruptivní xantogranulom, nekrobiotický xantogranulom, xanthoma disseminatum, papulární xantom, generalizovaný eruptivní histiocytom, progresivní nodulární histiocytom). Jejich diferenciální diagnostiku popisují četní autoři [5–10], ačkoli tyto termíny nejsou obsaženy ve WHO klasifikaci krevních chorob z roku 2008. Generalizovanou

formou postižení celého člověka je tzv. Erdheimova-Chesterova nemoc, která může mít také periorbitální xantelasmata či xantogranulomy.

Formy proliferace a akumulace pěníých histiocytů v oblasti periorbitální se v současnosti člení dle Sivak-Callotta na následující formy [2,3]:

• **Lokalizované** periorbitální formy:

- periokulární xantogranulom dospělých (adult onset periocular xanthogranuloma – AOX) bez vazby na monoklonální imunoglobulin,
- periokulární xantogranulom dospělých spojený s astmatem (adult onset asthma and periocular xantogranuloma – AAPOX),
- nekrobiotický xantogranulom (necrobiotic xanthogranuloma – NBX) často asociovaný s monoklonální gamapatií,
- normolipemická plošná xantomatóza, často asociovaná s monoklonální gamapatií.

• **Generalizované** choroby z pěníých histiocytů s možným postižením periorbitální krajiny:

- Erdheimova-Chesterova nemoc – postihující generalizovaně dospělé osoby,
- juvenilní diseminovaný xantogranulom – postihující děti.

Charakteristika forem postižení periorbitální krajiny pěníými histiocyty

Periokulární xantogranulom dospělých

Xantogranulom dospělých představuje obvykle jedno izolované ložisko xantogranulomu, bez dalšího systémového postižení. Bývá diagnostikován u dospělých osob ve věku od 30 do 80 let. Xantogranulom je choroba, pro niž jsou charakteristické žluté až žlutooranžové kožní morfy charakteru plak, papul a nodulů, které se postupně slévají do větších ploch, průměru 0,5–2 cm a více. V těchto ložiscích jsou někdy přítomny teleangiektazie. Nemoc může mít pozvolný průběh se spontánními remisemi. To, zda potře-

buje léčbu, záleží na lokalizaci. Pokud způsobuje poruchu zraku (keratitidu, exoftalmus), tak obvykle léčbu potřebuje [2,3,11,12].

Xantogranulom dospělých spojený s astmatem

Tato kombinace je velmi vzácná, Guo et al v roce 2009 našli v literatuře 22 popsanych případů [2]. Tato forma obvykle mívá bilaterální žlutooranžové elevované, indurované granulomy na víčkách, ale bez ulcerací. Choroba se může šířit do nitra orbity a postihovat okohybné svaly a tuk v očnici, jak ukazují obr. 1–3. Postižení se může rozšířit na slznou žlázu, případně po tváři dolů na příušní žlázu. Astma u postižených osob obvykle vzniká až po diagnóze periokulárního xantogranulomatózního postižení. Patofyziologická podstata tohoto onemocnění není jasná. Ale vznik astmatu byl pozorován i u některých dalších histiocytárních chorob, např. u Rosai-Dorfmanovy nemoci.

U xantogranulomatózních chorob spojených s astmatem u dospělých byly popsány současně i další abnormality, u 8 z 20 případů byla přítomna lymfadenopatie, u 5 ze 14 monoklonální gamapatie, u 1 z 21 maligní lymfoproliferace [2].

Pokud choroba nepostihuje zevní oční svaly, tak nemusí poškozovat zrak, infiltrace svalů však celý problém zásadně změní. Cornea byla postižena jen zcela výjimečně. Pokud byla poškozena slzná žláza, tak si pacienti stěžují na suchost oka [13–17].

Nekrobiotický xantogranulom

Pokud v xantogranulomu dochází k ulceracím, tak se používá termínu nekrobiotický xantogranulom [18]. Pozor, kožní ložiska nemusí povinně vždy postihnout jenom periorbitální oblasti, mohou postihnout jak trup, tak i končetiny, jak ukazuje snímek bérce u pacienta s mnohočetným myelomem, u něhož byla histologicky potvrzena diagnóza nekrobiotického xantogranulomu na bérce (obr. 15). Periorbitální krajina je postižena v 80–85 %



Obr. 15. Nekrobiotický xantogranulom na bérce u pacienta s mnohočetným myelomem. Ložisko postihovalo podkoží v celé jeho hloubce. Na obrázku je zřetelná žlutavá barva ložiska.

případů [19]. Proto se s očními komplikacemi obrací na oční specialisty 50–80 % všech pacientů s nekrobiotickým xantogranulomem. Infiltráty způsobují pokles víčka a omezují oční hybnost, někdy způsobují také diplopii, skleritidu, snížený vizus, keratitidu, exoftalmus. Infiltrace víček může způsobit ptózu a omezit mobilitu oka. Nekrobiotický xantogranulom byl poprvé popsán v roce 1980 Kossardem et al [19–22].

Nekrobiotický xantogranulom bývá také velmi často asociován s monoklonální gamapatií nejistého významu či s mnohočetným myelomem. Monoklonální imunoglobulin bývá obvykle typu IgG κ [23–26]. Výjimečně byl nekrobiotický xantogranulom popsán ve spojitosti s chronickou lymfatickou leukémií či ne Hodgkinským lymfomem [27]. V literatuře bylo publikováno přibližně 100 případů [11]. Nekrobiotické xantogranulomy jsou tvořeny pěnítkami (histiocyty s tukovými inkluzemi,



Obr. 16. Xanthoma planum u pacienta s normálními hodnotami lipidů a s přítomnou monoklonální gamapatií.

lymfocyty a obrovskými Toutonovými buňkami), které se jinak běžně nacházejí kolem cizích těles. Místy bývá přítomna kolagenní nekrobióza [28–31].

Xanthoma planum

Nejbenignější je zřejmě xanthoma planum neboli ploché žluté plochy na kůži, obsahující velmi četné pěnítky histiocyty. U této formy postihují pěnítky pouze kožní povrch, nedochází k ulceracím a nedochází ani k jejich expanzi do hlubších podkožních struktur. Tato normolipemická plochá xantomatóza může být asociována s monoklonální gamapatií.

Typickými klinickými projevy jsou žluté až oranžové plošné plakky s palpčně i vizuálně zřetelnými okraji. Typicky se xantomy objevují v obličeji v oblasti očí, na laterální straně krku a laterálních plochách trupu a dále na končetinách v oblastech flexorů (obr. 16). Ložiska obvykle bývají symetricky uložená a většinou nejsou symptomatická [10]. Histologickým podkladem jsou agregáty pěnítkých histiocyty, ale může být přítomna i zánětlivá a granulomatózní komponenta. Parametry metabolismu tuků jsou obvykle v normě.

Již v roce 1966 si povšimli Lynch et al souvislosti normolipemické ploché xantomatózy s monoklonální gamapatií, což potvrdily i další zprávy [32,33]. Dle přehledu publikovaných případů provází difúzní normolipemickou xantomatózu obvykle monoklonální imunoglobulin obsahující λ řetězce [34–36].

Mimokožní projevy xantogranulomu

Xantogranulom může postihnout i mimokožní oblasti. Nejčastější byly makroskopicky a mikroskopicky podobné morfy nalezeny v respiračním traktu, laryngu, faryngu, bronších a v plicích. Další, často popisovanou lokalizací nemoci bylo srdce. Výjimečně byly masy xantogranulomu popsány v slzné žláze, slezině, kostní dřeni, ve frontální kosti lebeční, v přičně pruhovaných svalech a dále v okolí ledvin, ovarii a ve

střevě [37–59]. Citovaná literatura dokládá, že nekrobiotický xantogranulom se může vyskytovat i jinde než na kůži obličeje, ta nemusí být vůbec postižena. Nekrobiotický xantogranulom může překvapit i v mimokožních lokalizacích.

Generalizované postižení organismu

U dětí byl popsán případ žlutých kožních morf bez vazby na paraproteinemii jako xanthoma disseminatum a tato jednotka byla u popsaného dítěte považována za histiocytární proliferaci ze skupiny non-Langerhans cell histiocytózy. Šlo o 5letého chlapce, u něhož byly přítomny kožní xantomatózní projevy, byl však také přítomen diabetes insipidus a poškození kostí kalvy. Diabetes insipidus byl u těchto dětských forem popsán ve 40 % případů [60,61]. Těmto pediatrickým případům juvenilního diseminovaného xantogranulomu se může podobat v dospělosti průběh Erdheimovy-Chesterovy nemoci. Odpovídá tomu popis 49letého muže, který si stěžoval na patologickou únavu, vyšetření prokázalo patologické masy v oblasti retroperitonea. Histologie prokázala mezenterickou panikulitidu, se zánětlivou infiltrací tvořenou lymfocyty a makrofágy, nebyly však v této retroperitoneální mase popsány typické pěnítky, takže histologie odpovídala nespecifickému zánětu. Teprve později byly prokázány pěnítky retrobulbárně a diagnóza byla uzavřena jako Erdheimova-Chesterova nemoc [62].

Erdheimova-Chesterova nemoc postihuje diafýzy dlouhých kostí končetin, způsobuje v nich hyperostózu. V oblasti dutiny břišní dochází při této nemoci k fibrotizaci, fibrotizace a ztlustění stěny postihuje aortu a nemoc může mít infiltráty v CNS. Viděli jsme však u takového pacienta i periorbitální xantomy až xantogranulomy, jak dokládají obr. 17–19, kterými chceme čtenáři připomenout základní rysy Erdheimovy-Chesterovy nemoci. Proto při diferenciální diagnóze periorbitálního xantogranulomu je nutné vyloučit



Obr. 17. Periorbitální xantalazmata u pacienta s Erdheimovou-Chesterovou nemocí postihující skelet, retroperitoneum, CNS, paranazální sinus a s normálními lipidy.

tuto chorobu postihující více orgánů a systémů.

Tímto chceme poukázat na to, že hranice mezi xantogranulomem, plochými normolipemickými xantomy a Erdheimovou-Chesterovou nemocí není nikterak ostrá. Všechny tyto nemoci obsahují pěníte histiocyty.

Patofyziologie je neznámá

Již před více lety byla vyslovena hypotéza, že monoklonální imunoglobulin (M-Ig) formuluje komplexy s cirkulujícími lipoproteiny a že tyto komplexy M-IgG – low-density lipoproteiny se deponují v kůži, kde jsou fagocytovány makrofágy, které nakonec vytvářejí ložiska pěníných buněk [59,63,64].

Mastuura et al popsali hypotézu, že makrofágy jsou stimulovány (makro-

fágy stimulujícím faktorem nebo C3b částí komplementu) a to vede ke zvýšené fagocytóze lipidů makrofágy. Tučky napěchované makrofágy se pak ukládají v určitých typických „odpadních skládkách“, takže výsledkem jsou depozita makrofágů napěchovaných lipidovými partikulami v určitých oblastech organismu. Na vytvořené depozitum reaguje organismus zánětlivou reakcí se vznikem obrovských Toutonových buněk [65].

Nejčastěji uváděná hypotéza vychází ze skutečnosti, že analýza ložisek xantogranulomů prokázala monoklonální imunoglobulin vázaný na low-density lipoproteiny [66]. Tato hypotéza předpokládá, že monoklonální protein u těchto pacientů je funkčně podobný lipoproteinům, váže se svým Fc fragmentem na lipoproteinové receptory

monocytů a indukuje formování xantomů či xantogranulomu [65,67].

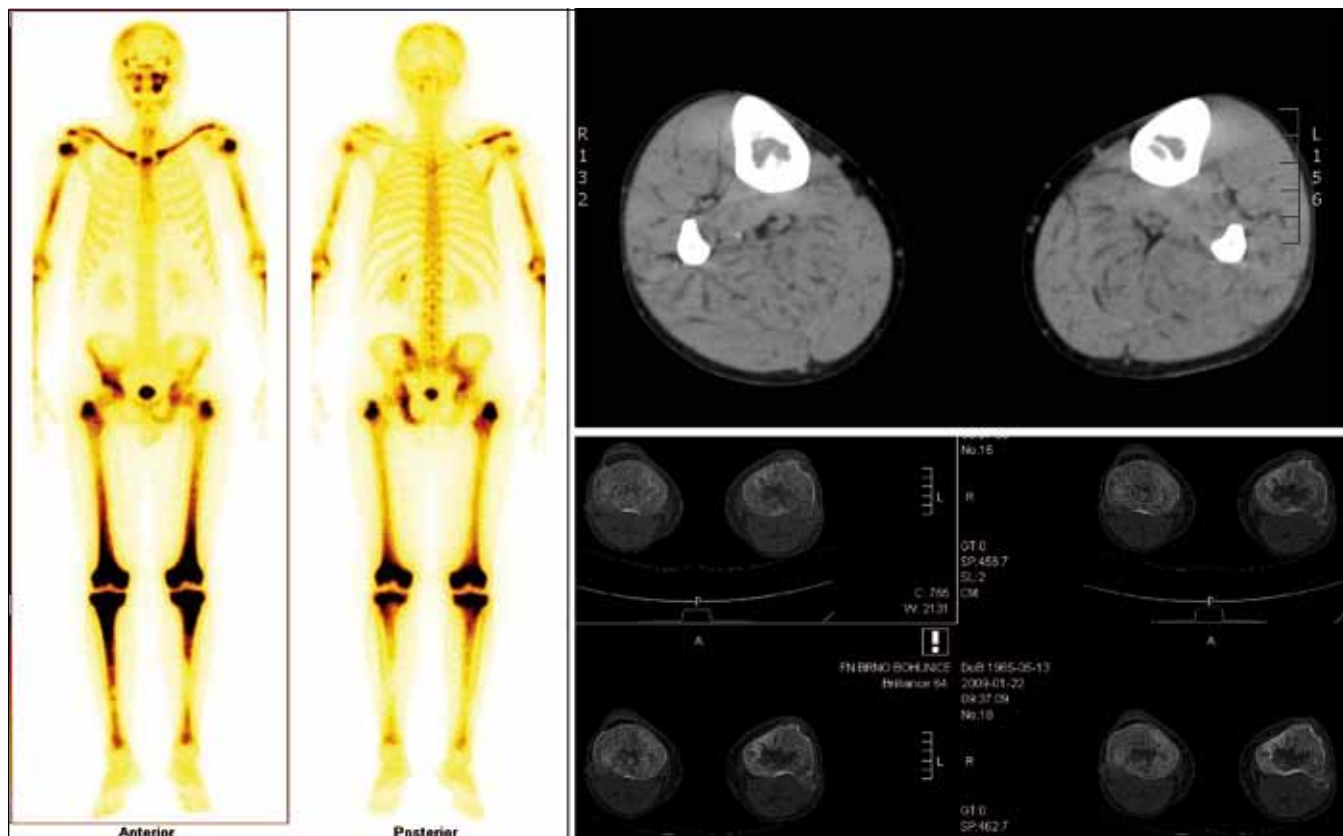
Zcela ojedinělá byla zpráva Zenglera, který u 6 ze 7 studovaných pacientů našel přítomné borrelie [49]. V literatuře jsou popisovány i případy bez paraproteinu a jejich počet se odhaduje na 20 % [69].

Stanovení rozsahu choroby

Standardním postupem u onkologických chorob je po zjištění histologické podstaty nemoci stanovení rozsahu nemoci. Laboratorní vyšetření zde nepomáhají, ale základní je vždy provedení zobrazovacího vyšetření, nejlépe magnetické rezonance a PET-CT vyšetření [36,70–73]. Současně se stanovením rozsahu choroby je třeba pátrat po hematologických abnormalitách, jejich výskyt je u pacientů s výše popsanými chorobami vyšší než u průměrné populace [74].

Léčba

V literatuře lze nalézt četné léčebné postupy, které však byly jen výjimečně úspěšné. Nekrobiotický xantogranulom i difúzní ploché xantomy představují chronické, pomalu progredující onemocnění. Operační léčba nebyla nikdy dlouhodobě úspěšná. Tento literární údaj můžeme potvrdit jedním případem: setkali jsme se s pacientkou, která měla stejnou chorobu. Operatéri se ji snažili exkochleovat infiltráty z víček. Paní podstoupila dvě operace víček s cílem zmenšit rozsah infiltrátu. Pacientka nebyla po operacích schopna dovržit víčka a docházelo k vysychání rohovky – k lagoftalmu, takže je nyní úplně slepá. V současnosti se u ní zvažuje transplantace rohovky. Pokud však nedovře víčka, tak ani transplantace nemusí přinést trvalé zlepšení zraku a vše se může opakovat. Oko této pacientky s lagoftalmem – po dvou operačních zákrocích na víčkách znázorňuje obr. 20. V popisu skupiny nemocných, publikovaném Mehreganem a Winkelmannem v roce 1992, byla nejčastěji léčebná odpověď popisována po chlorambucilu, léčebné odpovědi po melfalanu nebyly tak časté. Po nitroložiskové apli-



Obr. 18. Erdheimova-Chesterova nemoc – infiltrace pěníých histiocytů v dlouhých kostech způsobuje reaktivní hyperostózu se zvýšeným ukládáním Ca, ale i Techneciapyrofosfonátu v kompaktní dlouhých kostí. Zesílení bérceových kostí je zřetelné na CT snímcích. Cytokiny, produkované těmito buňkami, způsobují pak další projevy v oblasti břicha i hrudníku.

kaci kortikoidů nedocházelo ke zlepšení. Zdravotní stav jednoho pacienta se zlepšil po plazmaferéze [24].

V popisech případů, které byly zveřejněny po roce 1992, byly pro léčbu použity kortikosteroidy, alkylační cytostatika, antimetabolity, antimikrobiální léky a jiné postupy s variabilními výsledky. Pokud je po některém léčebném postupu popsáno zlepšení, tak velmi často není uvedena délka trvání léčebné odpovědi. Výsledky některých léčebných postupů se pokusíme stručně sumarizovat.

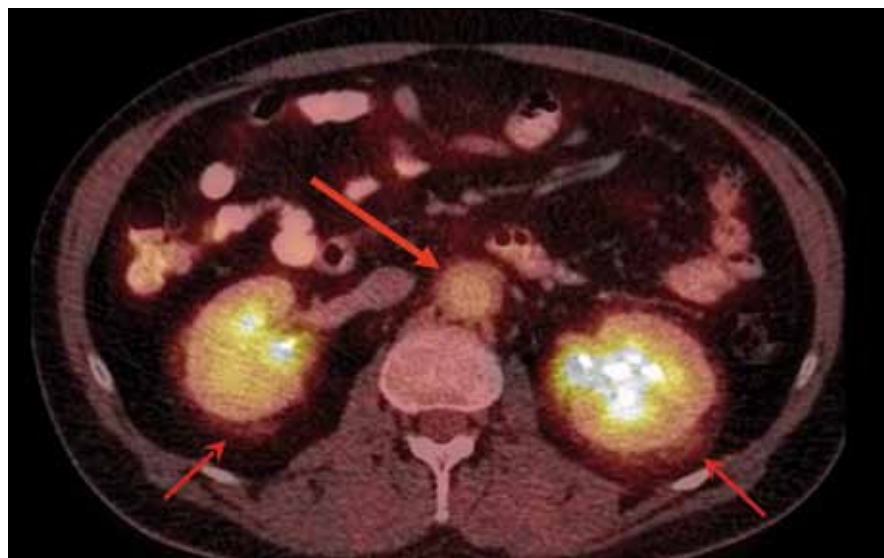
Kortikosteroidy

Zevní aplikace kortikosteroidů (masti, krémy) na plochy xantogranulomu nevedla k léčebnému úspěchu [27,63,75]. Několik pacientů odpovědělo na nitroložiskovou aplikaci kortikosteroidů [76,77] a na systémovou aplikaci kortikosteroidů [69,79–82], ale po této léčbě v některých případech došlo k recidivě nemoci [83].

Alkylační cytostatika

Alkylační cytostatika jsou nejčastěji testované léčebné postupy. Obvykle jsou podávána v monoterapii nebo v kombinaci s glukokortikosteroidy.

Po léčbě cyklofosfamidem bylo u 4 léčených popsáno zlepšení, zatímco u dalších 4 nebyl pozorován žádný přínos této léčby. Cyklofosfamid byl přínosem také u podob-



Obr. 19. PET-CT pacienta s Erdheimovou-Chesterovou nemocí, která se projevuje fibrózou retroperitona. Šipkami označena perirenální fibróza a dále zesílení stěny aorty s fibrotickými změnami v jejím okolí. Fibróza retroperitona může vést až k hydronefróze.



Obr. 20. Pacientka s nekrobiogickým xantogranulomem a lagofthalmem při nedovírání víček.

né nemoci, xanthoma disseminatum [76,84–91].

Z pacientů, kteří byli léčeni chlorambucilem, došlo u 6 ke zlepšení [18,19,41,86,90,92] a u 3 se nedostavil žádný léčebný efekt [79,85].

Melfalan byl snad používán již proto, že se používá u mnohočetného myelomu. Uvádí se, že asi 10 ze 12 pacientů se po léčbě melfalanem zlepšilo [95–100], ačkoli v 1 případě došlo k recidivě nemoci.

Ve 4 případech nekrobiotického xantogranulomu byla podána kombinovaná chemoterapie pro jinou přítomnou hematologickou nemoc, zpočátku došlo k regresi xantogranulomu, ale po ukončení léčby kožní morfy recidivovaly [76,101].

Antimetabolity

Po metotrexátu nebyla popsána léčebná odpověď, zatímco po azathioprinu s kortikosteroidy bylo popsáno zlepšení [41,102]. Pro zhodnocení účinku antimetabolitů je však málo údajů.

Vinblastin

U dětských forem xanthoma disseminatum bez monoklonálního Ig se používá kortikoterapie a dále léčba vinblastinem jako u histiocytózy z LCH buněk [60].

Interferon α

Byl použit a v 1 případě se uvádí zlepšení [81,103].

Operační léčba

Plazmaferéza také nepřinesla očekávaný užitek [104]. Mechanická abraze nebo ablativní laserová léčba je jednou z mála forem, jak léčit normolipemickou xantomatózu [105,106].

Léky ze skupiny IMIDS – thalidomid a lenalidomid

Thalidomid byl použit v kombinaci se steroidy a uvádí se, že došlo ke zlepšení očních příznaků [108]. Značný efekt v této indikaci prokázal lenalidomid, s jehož léčbou byla zvládnuta generalizovaná forma nekrobiotického xantogranulomu [109].

2-chlorodeoxyadenosin (kladribin)

Kladribin, synonymem 2-chlorodeoxyadenosin, je derivát adenosinu, u něhož byl na 2. uhlíku purinového kruhu vodík substituován chlórem. Tato změna je dostatečná 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 největší v buňkách, jejichž aktivační (fosforylační) enzym, deoxycytidinkináza, má největší aktivitu, zatímco inaktivační (defosforylační) enzym, cytoplasmatická 5-nukleotidáza, má nejmenší aktivitu. Velmi příznivý poměr uvedených 2 enzymů pro účinnost kladribinu je v klidových a proliferujících lymfocytech, v monocytech, v histiocytech

a také v Langerhansových buňkách. V nich dosahují nitrobuňkové koncentrace 2-chloroadenosintrifosfátů několiksetkrát vyšší hladiny, než je jeho plazmatická koncentrace. Díky této vlastnosti je kladribin vysoce selektivním cytostatikem, má intenzivní cytotoxický účinek na pomalu progredující maligní lymfatické a histiocytární buňky, tedy i na fagocytující makrofágy. V buňkách ostatních tkání je akumulace 2-deoxyadenosintrifosfátu malá, takže na ně cytotoxicky nepůsobí. Kladribin proniká v účinné dávce do CNS, intratékální koncentrace kladribinu dosahuje 25 % plazmatické koncentrace, což je dostačující hladina pro tumoricidní efekt na granulomy z lymfoidních či histiocytárních buněk. Biologická dostupnost podkožní aplikace je 100 %, takže je možné jak nitrožilní, tak podkožní podání. Farmakologické vlastnosti kladribinu (100% resorpce z podkoží, několika-setnásobná akumulace v cílových senzitivních buňkách a 15–30hodinový intracelulární poločas) umožňují aplikaci formou podkožních injekcí.

Kladribin se osvědčil u dětí s juvenilním xantogranulomem a u 2 případů s Erdheimovou-Chesterovou nemocí. První popsal podání kladribinu v této indikaci Sheidow v roce 2000 [109]. Na tuto zkušenost navázali Myra et al, kteří v rámci iniciální léčby svého pacienta podali etoposid, při absenci léčebné odpovědi pak cyklofosamid a cyklosporin. Když uvedené 3 testované léčebné alternativy nebyly dostatečně účinné, tak jako 4. léčebnou linii podávali pacientovi kladribin v dávce 0,14 mg/kg/den 5 dní po sobě kontinuální infuzí Hickmanovým katetrem. Po 2 cyklech byla zřetelná léčebná odpověď. Celkem aplikovali 6 cyklů a uvádí, že při hodnocení po 2 letech stále trvala léčebná odpověď [110]. Pozitivní zkušeností s kladribinem v této indikaci uvádí také Aouba [111].

Blouin et al popisují podání 2-chlorodeoxyadenosinu a cytosin-arabidosidu po selhání předchozí léčby kombinací etoposidu, kortikoidu

a vinblastinu. Tato léčba vedla u pacienta s juvenilním xantogranulomem ke kompletní remisi [112].

Podobně u dalšího dítěte s postižením CNS juvenilním xantogranulomem byla léčba zahájena prednisonem a vinblastinem, byla bez efektu a teprve až aplikace kladribinu v monoterapii navodila léčebnou odpověď [113,114]. Popsán je ale i případ, kdy buňky juvenilního xantogranulomu byly na tuto léčbu zcela rezistentní [115]. Velmi dobrý efekt 2-chlorodeoxyadenosinu u dospělého muže trpícího generalizovanou formou juvenilního xantogranulomu jsme doložili na opakovaném PET-CT vyšetření [116].

V roce 2011 se objevila první zpráva o úspěšné léčbě normolipemického xanthoma planum kladribinem [117].

Vysokodávkovaná chemoterapie

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk byla zatím použita zcela výjimečně a z první pozitivní výsledek nelze zevšeobecňovat [118].

Nitrožilní podávání gamaglobulinů

Pacient dostával nitrožilní imunoglobuliny v dávce 0,5 g/kg/den po 4 dny po sobě v měsíčních intervalech. Po 4 cyklech této léčby došlo ke kompletní regresi [119].

Závěry pro praxi

- Proliferace a akumulace pěníých histiocyťů, naplněných tukovými inkluzemi, může způsobit jak lokalizované onemocnění typu žluté plochy či granulomu (xantomu, xantogranulomu či nekrobiotického xantogranulomu), tak systémové onemocnění. Systémové onemocnění z pěníých histiocyťů se u dětí nazývá diseminovaný juvenilní xantogranulom a u dospělých Erdheimova-Chesterova nemoc.
- Při nálezů lokalizovaného xantogranulomu je nutné zobrazovacím vyšetřením vyloučit další ložiska v organismu. Protože byla zjištěna častější

asociace s monoklonálními gamapatiemi či jinými krevními chorobami, je nutné provést vyšetření s cílem odhalení těchto možných komplikací.

- Jakmile lokalizovaná forma xantogranulomu začne dělat klinické problémy, je indikována léčba. Lze použít kortikoidy, dávky bychom odvodili od lymfoproliferativních onemocnění, u nichž se preferuje podávat opakovaně v krátkých intervalech vysoké dávky před podáváním nižších dávek v dlouhých intervalech.
- Z cytostatik lze otestovat alkylační cytostatika, ale ne vždy přinesou žádoucí účinek. Dle posledních publikovaných zpráv se zdá, že 2-chlorodeoxyadenosin je účinnější při léčbě těchto chorob než alkylační cytostatika. Dalšími novými léky pro tyto nemoci jsou léky ze skupiny IMiDs (immunoregulatory drugs) thalidomid a lenalidomid.

Práce byla vypracována v rámci aktivity následujících grantů: výzkumného záměru MZ ČR: FUNDIN MZ0MOU2005, výzkumného záměru MŠMT MSM0021622434, specifického výzkumu MUNI/A/0784/2011 a grantů IGA MZd NT11154, NT12130 a NT12215.

Literatura

1. Plank L. Diagnostická patológia non-Langerhans cell histiocytóz. *Vnitř Lék* 2010; 56: (Suppl 2): 2539–2563.
2. Guo J, Wang J. Adult orbital xantogranulomatous disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1994–1997.
3. Sivak-Callcott JA, Tootman J, Rasmussen SL et al. Adult xantogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Brit J Ophthalmol* 2006; 90: 602–608.
4. Vick VL, Wilson MV, Fleming JC et al. Orbital and eyelid manifestation of xantogranulomatous disease. *Orbit* 2006; 25: 221–225.
5. Janssen D, Fölster-Holst R, Harms D et al. Clonality in juvenile xantogranuloma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 812–813.
6. Decaux O, Laurat E, Perlat A et al. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 457–461.
7. Alexander AS, Turner R, Uniate L et al. Xanthoma disseminatum, a case report and literature review. *Br J Radiology* 2005; 78: 153–157.
8. Vick VL, Wilson MW, Fleming JC et al. Orbital and eyelid manifestations of xantogranulomatous diseases. *Orbit* 2006; 25: 221–225.
9. Asarch A, Thiele JJ, Ashby-Richardson H et al. Cutaneous disseminated xantogranuloma

in adult. A case report and review of the literature. *Cutis* 2009; 83: 243–249.

10. Altman J, Winkelmann RK. Diffuse normolipemic planar xanthoma: Generalized xanthelasma. *Arch Dermatol* 1962; 85: 633–640.
11. Mencía-Gutiérrez E, Gutiérrez-Díaz E, Madero-García S. Juvenile xanthogranuloma of the orbit in an adult. *Ophthalmologica* 2000; 214: 437–440.
12. Rouhiainen H, Nerdrum K, Puustjärvi T et al. Xanthogranuloma juvenile – a rare cause of orbital swelling in adulthood. *Ophthalmologica* 1992; 204: 162–165.
13. Cavallazzi R, Hirani A, Vasu TS et al. Clinical manifestations and treatment of adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma. *Can Respir J* 2009; 16: 159–162.
14. Jakobiec FA, Mills MD, Hidayat AA et al. Periocular xanthogranulomas associated with severe adult-onset asthma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993; 91: 99–129.
15. Hammond MD, Niemi EW, Ward TP et al. Adult orbital xanthogranuloma with associated adult-onset asthma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2004; 20: 329–332.
16. Jakobiec FA, Mills MD, Hidayat AA et al. Periocular xanthogranulomas associated with severe adult-onset asthma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993; 91: 99–125.
17. Sivak-Callcott JA, Lim WK, Seah LL et al. Xantogranulomatous disease in the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1375–1377.
18. Wood AJ, Wagner MV, Abbott JJ et al. Necrobiotic xanthogranuloma: a review of 17 cases with emphasis on clinical and pathologic correlation. *Arch Dermatol* 2009; 145: 279–284.
19. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Amer Acad Dermatol* 1980; 3: 257–270.
20. Rayner SA, Duncombe AS, Keefe M et al. Necrobiotic xanthogranuloma occurring in an eyelid scar. *Orbit* 2008; 27: 191–194.
21. Karciglu ZA, Sharara N, Boles TL et al. Orbital xanthogranuloma: clinical and morphologic features in eight patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2003; 19: 372–381.
22. Cornblath WT, Dotan SA, Trobe JD et al. Varied clinical spectrum of necrobiotic xanthogranuloma. *Ophthalmology* 1992; 99: 103–107.
23. Ugurlu S, Bartley GB, Gibbon LE. Necrobiotic xanthogranuloma, long-term outcome of ocular and systemic involvement. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 651–657.
24. Mehregan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Arch Dermatol* 1992; 128: 94–100.
25. Finan MC, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. A review of 22 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 376–388.
26. Martínez Fernández M, Rodríguez Prieto MA, Ruiz Gonzalez I. Necrobiotic xanthogranuloma associated with myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 328–331.
27. Oumeish OY, Oumeish I, Tarawneh M et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with paraproteinemia and non-Hodgkin's lymphoma developing into chronic lymphocytic leukemia: the first case reported in the literature and review of the literature. *Int J Dermatol* 2006; 45: 306–310.

28. Winkelmann RK, Dahl PR, Perniciaro C. Asteroid bodies and other cytoplasmic inclusions in necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 967–970.
29. Randell PL, Heenan PJ. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 114–115.
30. Robertson DM, Winkelmann RK. Ophthalmic features of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 173–183.
31. Martínez Fernandez M, Rodríguez Prieto MA, Ruiz González I et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 328–331.
32. Lynch PJ, Winkelmann RK. Generalised plane xanthoma and systemic disease. *Arch Dermatol* 1966; 93: 639–640.
33. Williford PM, White WL, Jurizzo JL et al. The spektrum of normolipemic plane xanthomas. *Amer J Dermatopathol* 1993; 15: 572–575.
34. Taylor JS, Lewis LA, Battle JD et al. Plane xanthoma and multiple myeloma with lipoprotein-paraprotein complexing. *Arch Dermatol* 1978; 114: 425–431.
35. Marcoval J, Moreno A, Bordas X et al. Diffuse plane xanthoma: clinicopathologic study of 8 cases. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 439–442.
36. Adam Z, Zahradová L, Krejčí M et al. Difúzní plošná normolipemická xantomatóza a nekrobiotický xantogranulom, asociované s monoklonální gamapatií – přínos PET-CT pro stanovení rozsahu nemoci a zkušenosti s léčbou. Popis dvou případů a přehled literatury. *Vnitř Lék* 2010; 56: 1159–1168.
37. Boström J, Janssen G, Messing-Jünger M et al. Multiple intracranial juvenile xanthogranulomas. Case report. *J Neurosurg* 2000; 93: 335–341.
38. Fernández-Herrera J, Pedraz J. Necrobiotic xanthogranuloma. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 108–113.
39. Machado S, Alves R, Lima M et al. Cutaneous necrobiotic xanthogranuloma (NXG): successfully treated with low dose chlorambucil. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 458–462.
40. Hunter L, Burry AF. Necrobiotic xanthogranuloma. A systemic disease with paraproteinemia. *Pathology* 1985; 17: 533–536.
41. Fortson JS, Schroeter AL. Necrobiotic xanthogranuloma with IgA paraproteinemia and extracutaneous involvement. *Amer J Dermatopathol* 1990; 12: 579–584.
42. Bara C, Barbarot S, Hamitou M et al. Systemic necrobiotic xanthogranuloma with initial pericardial and pulmonary involvement. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 341–344.
43. Novak PM, Robins TO, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with myocardial lesions and nodular transformation of the liver. *Hum Pathol* 1992; 23: 195–196.
44. Shah KC, Poonnoose SI, Georgie R et al. Necrobiotic xanthogranuloma with cutaneous and cerebral manifestation. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2004; 100: 1111–1114.
45. Umbert I, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with cardiac involvement. *Br J Dermatol* 1995; 133: 438–443.
46. Yasukawa K, Kato N, Hamasaka A et al. Necrobiotic xanthogranuloma: isolated skeletal and muscle involvement and unusual changes. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 729–731.
47. Winkelmann RK, Litzow MR, Umbert IJ et al. Giant cell granulomatous pulmonary and myocardial lesions in necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1028–1033.
48. Bakir B, Unuvar E, Terzibasoglu E et al. Atypical lung involvement in a patient with systemic juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 325–327.
49. Amer R, Peer J, Pappo O et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with chorioidal infiltration and syncytial giant cell hepatitis. *J Neuroophthalmol* 2005; 25: 189–192.
50. Betts CM, Pasguinelli G, Costa AM et al. Necrobiotic xanthogranuloma without periorbital involvement: an ultrastructural investigation. *Ultrastruct Pathol* 2001; 25: 437–444.
51. Orsey A, Paessler M, Lange BJ et al. Central nervous system juvenile xanthogranuloma with malignant transformation. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 927–930.
52. Özçelik U, Doğru D, Akçören Z et al. Xanthoma disseminatum a child with respiratory system involvement and bronchiectasias. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 84–87.
53. Smith HC, Sargent LD, Lundin DB. Necrobiotic xanthogranuloma of the chest wall. *Dermatol Online* 2006; 12: 12–16.
54. Stockman A, Delanghe J, Geerts ML et al. Diffuse plane normolipemic xanthomatosis in a patient with chronic lymphatic leukaemia and monoclonal gammopathy. *Dermatology* 2002; 204: 351–354.
55. Stork J, Kodetová D, Vosmík E et al. Necrobiotic xanthogranuloma presenting as a solitary tumor. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 453–456.
56. Spicknall KE, Mehregan DA. Necrobiotic xanthogranuloma. A review. *Int J Dermatol* 2009; 48: 1–10.
57. Tucker NA, Discepola MJ, Blanco G et al. Necrobiotic xanthogranuloma without dermatologic involvement. *Can J Ophthalmol* 1997; 32: 396–399.
58. Ferrara G, Palombi N, Lipizzi A et al. Non-necrobiotic necrobiotic xanthogranuloma. *Am J Dermatopathol* 2007; 29: 306–308.
59. Bullock JD, Bartley GB, Campbell RJ et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. Case report and pathogenetic study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 342–354.
60. Yağcı B, Varan A, Altmock G et al. Xanthoma disseminatum in a child with cranial involvement. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 310–312.
61. Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 256–264.
62. Moore FO, Berne JD, Fox AD. Mesenteric panniculitis and Erdheim-Chester disease: xanthogranulomatous diseases confused with malignancy. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 326–327.
63. Nestle FO, Hofbauer G, Burg G. Necrobiotic xanthogranuloma with monoclonal gammopathy of the IgG λ type. *Dermatology* 1999; 198: 434–435.
64. Hafner O, Witte T, Schmidt RE et al. Necrobiotic xanthogranuloma in IgG κ plasmacytoma and Quincke edema. *Hautarzt* 1994; 45: 339–343.
65. Matsuura F, Yamashita S, Hirano K et al. Activation of monocytes in vivo causes intracellular accumulation of lipoprotein derived lipids and marked hypocholesterolemia. A possible pathogenesis of necrobiotic xanthogranuloma. *Atherosclerosis* 1999; 142: 355–365.
66. Jeziorska M, Hassan A, Mackness MI et al. Clinical, biochemical, and immunohistochemical features of necrobiotic xanthogranulomatosis. *J Clin Pathol* 2003; 56: 64–68.
67. Langlois S, Brochet P, Reguiai Z et al. Necrobiotic xanthogranuloma with multiple myeloma. Case report and pathogenic hypotheses. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 120–122.
68. Zelger B, Eisendle K, Mensing C et al. Detection of spirochetal microorganism by focus bloating microscopy in necrobiotic xanthogranuloma. *J Amer Acad Dermatol* 2007; 57: 1026–1030.
69. Chang SE, Lee WS, Lee MW et al. A case of necrobiotic xanthogranuloma without paraproteinemia presenting as a solitary tumor on the thigh. *Int J Dermatol* 2003; 42: 470–472.
70. Jung WS, Ahn KJ, Park MR et al. The radiological spectrum of orbital pathologies that involve the lacrimal gland and the lacrimal fossa. *Korean J Radiol* 2007; 8: 336–342.
71. Miszkil KA, Sohaib SA, Rose GE et al. Radiological and clinicopathological features of orbital xanthogranuloma. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 251–258.
72. Malhotra R, Porter RG, Selva D. Adult orbital xanthogranuloma with periosteal infiltration. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 120–121.
73. Hidayat AA, Mafee MF, Laver NV et al. Langerhans' cell histiocytosis and juvenile xanthogranuloma of the orbit. Clinicopathologic, CT, and MR imaging features. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 1229–1240.
74. Tang WK, Lee KC, Chong LY. Three patients with orbital xanthogranuloma and non-progressive haematological abnormalities. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 185–189.
75. Wee SA, Shupack JL. Necrobiotic xanthogranuloma. *Dermatol Online J* 2005; 11: 24–25.
76. Cornblath WT, Dotan SA, Trobe JD et al. Varied clinical spectrum of necrobiotic xanthogranuloma. *Ophthalmology* 1992; 99: 103–107.
77. Elner VM, Mintz R, Demirci H et al. Local corticosteroid treatment of eyelid and orbital xanthogranuloma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 69–73.
78. Sabet LM, Wexler D, Salama S et al. An unusual cause of refractive chronic bilateral leg ulceration. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 432–437.
79. Chave TA, Chowdhury MM, Holt PJ. Recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma responding to pulsed high dose dexamethasone plus maintenance therapy with oral prednisolone. *Br J Dermatol* 2001; 144: 158–161.
80. Valentine EA, Friedman HD, Zamkoff KW et al. Necrobiotic xanthogranuloma with IgA multiple myeloma: a case report and literature review. *Am J Hematol* 1990; 35: 283–285.
81. Venencie PY, Le Bras P, Toan ND et al. Recombinant interferon α-2b treatment of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 666–667.

82. Scupham RK, Fretzin DF. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1389–1391.
83. Plotnick H, Taniguchi Y, Hashimoto K et al. Periorbital necrobiotic xanthogranuloma and stage I multiple myeloma. Ultrastructure and response to pulsed dexamethasone documented by magnetic resonance imaging. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 373–377.
84. Kossard S, Chow E, Wilkinson B et al. Lipid and giant cell in necrobiotic xanthogranuloma. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 374–378.
85. Wells J, Gillespie R, Zardawi I. A case of recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 213–215.
86. Meyer S, Szeimies RM, Landthaler M et al. Cyclophosphamide-dexamethasone pulsed therapy for treatment of recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia and ocular involvement. *Br J Dermatol* 2005; 153: 443–445.
87. Stover DG, Alapati S, Regueira O et al. Treatment of juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 130–133.
88. Seaton ED, Pillai GJ, Chu AC. Treatment of xanthoma disseminatum with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 2004; 150: 346–349.
89. Flann S, Wain EM, Halpern S et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 248–251.
90. Chave TA, Hutchinson PE. Necrobiotic xanthogranuloma with two monoclonal paraproteins and no periorbital involvement at presentation. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 493–496.
91. Khan IJ, Azam NA, Sullivan SC et al. Necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with combination of dexamethasone and oral cyclophosphamide. *Can J Ophthalmol* 2009; 44: 335–336.
92. Hauser C, Schifferli J, Saurath JH. Complement consumption in a patient with necrobiotic xanthogranuloma and paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 908–911.
93. Torabian SM, Fazel N, Knuttle R. Necrobiotic xanthogranuloma treated with chlorambucil. *Dermatol Online J* 2006; 12: 11–12.
94. Luck J, Layton A, Noble BA. Necrobiotic xanthogranuloma with orbital involvement. *J R Soc Med* 1992; 85: 357–358.
95. Criado PR, Vasconcellos C, Pegas JR et al. Necrobiotic xanthogranuloma with λ paraproteinemia: case report of successful treatment with melphalan and prednisone. *J Dermatol Treat* 2002; 13: 87–89.
96. Ito Y, Nishimura K, Yamanaka K et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia; an atypical case. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 40–43.
97. Russo CG. Necrobiotic xanthogranuloma with scleroderma. *Cutis* 2002; 70: 311–316.
98. Saeki H, Tomita M, Kai H et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia successfully treated with melphalan, prednisolone and skin graft. *J Dermatol* 2007; 34: 795–797.
99. Wilhelmus KR, Yen MT, Rice L et al. Necrobiotic xanthogranuloma with posterior scleritis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 748–749.
100. Ziemer M, Wedding U, Sander CS et al. Necrobiotic xanthogranuloma-rapid progression under treatment with melphalan. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 363–365.
101. Rose GE, Patel BC, Gerner A et al. Orbital xanthogranuloma in adults. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 680–684.
102. Hayden A, Wilson DJ, Rosenbaum JT. Management of orbital xanthogranuloma with methotrexate. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 434–436.
103. Georgiou S, Monastirli A, Kapramos N et al. Interferon α -2a monotherapy for necrobiotic xanthogranuloma. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 484–485.
104. Finelli LG, Ratz JL. Plasmapheresis, a treatment modality for necrobiotic xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 351–354.
105. Lorenz S, Hohenleutner S, Hohenleutner U et al. Treatment of diffuse plane xanthomas of the face with the erbium: YAG Laser. *Arch Dermatol* 1978; 114: 425–431.
106. Vieira V, Del Pozo J, Martínez W et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with lymphoplasmacytic lymphoma. Palliative treatment with carbon dioxide laser. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 182–185.
107. Efebera Y, Blanchard E, Allam C et al. Complete response to thalidomide and dexamethasone in a patient with necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathy: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 298–302.
108. Silapunt S, Chon SY. Generalized necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with lenalidomide. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 273–276.
109. Sheidow TG, Nicolle DA, Heathcote JG. Erdheim-Chester disease: two cases of orbital involvement. *Eye (Lond)* 2000; 14: 606–612.
110. Myra C, Sloper L, Tighe PJ et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 844–847.
111. Aouba A, Larousserie F, Le Guern V et al. Spumous histiocytic oligoarthritis coexisting with systemic Langerhans' cell histiocytosis: case report and literature review. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 701–704.
112. Blouin P, Yvert M, Arbion F et al. Juvenile xanthogranuloma with hematological dysfunction treated with 2CDA-AraC. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 757–760.
113. Khezri F, Gibson LE, Tefferi A. Xanthoma disseminatum: effective therapy with 2-chlorodeoxyadenosine in a case series. *Arch Dermatol* 2011; 147: 459–464.
114. Rajendra B, Duncan A, Parslew R et al. Successful treatment of central nervous system juvenile xanthogranulomatosis with cladribine. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 413–415.
115. Orsey A, Paessler M, Lange BJ et al. Central nervous system juvenile xanthogranuloma with malignant transformation. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 927–930.
116. Adam Z, Koukalová R, Špráková A et al. Úspěšná léčba Erdheimovy-Chesterovy nemoci chemoterapií obsahující 2-chlorodeoxyadenosine. *Popis dvou případů a přehled literatury. Vnitř Lék* 2011; 57: 576–589.
117. Khezri F, Gibson LE, Tefferi A. Xanthoma disseminatum: effective therapy with 2-chlorodeoxyadenosine in a case series. *Arch Dermatol* 2011; 147: 459–464.
118. Goede JS, Misselwitz B, Taverna C et al. Necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2007; 86: 303–306.
119. Hallermann C, Tittelbach J, Norgauer J et al. Successful treatment of necrobiotic xanthogranuloma with intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol* 2010; 146: 957–960.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 1. 8. 2011

Přijato po recenzi: 24. 10. 2011