

Přehled léčby histiocytózy z Langerhansových buněk u osob dospělého věku

Z. Adam, M. Krejčí, L. Pour, P. Szturz, R. Hájek

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

Souhrn: Léčba histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH) se odvíjí od rozsahu nemoci. Pro *lokalizované* formy nemoci je stále základní léčbou chirurgický zákrok či ložisková aplikace glukokortikoidů. V případě postižení pouze kůže se používají: lokálně glukokortikoidy nebo tacrolimus a při neúspěchu celková léčba metotrexátem nebo thalidomidem či krátkodobá léčba metodou PUVA. Pro nemocné s *generalizovaným* postižením je základní léčbou kombinace vinblastinu s merkaptopurinem a prednisonem, v případě neúspěchu léčby založené na vinblastinu nebo v případě iniciální léčby agresivních forem lze použít cladribin již v léčbě první linie. Při neúspěchu této léčby lze použít jiná cytostatika, případně vysokodávkovanou chemoterapii s autologní či alogenní transplantací. Účinek byl prokázán u dalších léků (anti-TNF, retinoidy, blokátory cyklooxygenázy, interferon α , imatinib) u jednotlivých případů, nebyl však ověřen v rámci klinických studií. Při kostním postižení byl prokázán přínos bisfosfonátů.

Klíčová slova: histiocytóza z Langerhansových buněk – vinblastin – thalidomid – cladribin – bisfosfonáty

An overview of the treatment of Langerhans cell histiocytosis in adult patients

Summary: Treatment of Langerhans cell histiocytosis (LCH) is determined by the stage of the disease. The treatment of choice in a *localized* form of the disease is a surgery or local application of glucocorticoids. If skin only is affected: local glucocorticoids or tacrolimus, and, should this treatment be unsuccessful, systemic treatment with methotrexate or thalidomide or short-term PUVA therapy. A combined treatment with vinblastin and mercaptopurin with prednisone represents the first line treatment in patients with *generalized* disease; in case of the lack of efficacy of treatment involving vinblastin or in the case of initial treatment of aggressive forms, cladribine might be used as the first line treatment. Other cytostatics or, alternatively, high-dose chemotherapy with autologous or allogeneic transplantation may be used if this treatment is unsuccessful. Anecdotal evidence also suggests efficacy of other treatment modalities (anti-TNF, retinoids, cyclooxygenase, inhibitors, interferon α , imatinib) although this has not been proven in clinical studies. Bisphosphonates have been shown to be effective in patients with bone involvement.

Key words: Langerhans cell histiocytosis – vinblastine – thalidomide – cladribine – bisphosphonate

Úvod

Léčba histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH) se odvíjí od rozsahu nemoci. Rozlišujeme 2 základní kategorie, kategorii „single-system disease“ a kategorii „multi-system disease“.

Pacienti se „single-system disease“ se dále člení do skupiny nemocných s unifokálním postižením, kam patří nemocní, kteří mají pouze jedno ložisko, a do skupiny s multifokálním postižením v rámci jednoho orgánu či tkáně.

Pacienti s „multi-system disease“ mají postiženy 2 či více orgánů s normální či porušenou funkcí.

U dětí se pacienti v kategorii „multi-system disease“ dále člení na low-risk a high-risk group. Pacienti v low-risk group mají příznivou prognózu, nemají postižen žádný rizikový orgán. Pacienti v high-risk

group mají postižen alespoň jeden z rizikových orgánů (játra, plíce, slezinu anebo hemopoetický systém) [1].

Ve skupině dospělých s multisystémovým onemocněním nebylo ověřeno členění do skupiny s vysokým a nízkým rizikem, které je běžné u pediatrických nemocných.

U dospělých se považuje za nepřiznivý prognostický faktor vyšší věk manifestace nemoci, masivní infiltrace orgánů a poškození jejich funkce [2]. Nezelof popsal souvislost mezi počtem postižených orgánů a mortalitou [3].

Tab. 1 shrnuje klasifikační schéma. Jednotlivé léčebné protokoly obvykle obsahují upřesnění pojmů uvedených v tab. 1, a tím přesněji formulovanou stratifikaci do jednotlivých rizikových skupin [4–11].

Léčba unifokálního kostního či jiného postižení

V případě jednoložiskového kostního postižení můžeme zvolit pouhé operační ošetření, exkochleaci, případně s rekonstrukcí spongiózy, a dále jen pacienta sledovat. Pokud byl chirurgický výkon proveden pouze s diagnostickým cílem, a ne léčebným, měla by na něj navázat další léčba [8].

Nitroložiskově vpravené kortikoidy

Jednou z alternativ pro jednoložiskové postižení je navázat na diagnostický chirurgický výkon další lokální terapií, aplikací glukokortikosteroidů (50 až 100 mg hydrokortisonu nebo 75–150 mg metylprednisolonu). Nitroložiskové injekce glukokortikoidů se používají také do retrobulbárního prostoru, pokud

Tab. 1. Klasifikace Langerhansovy histiocytózy u dospělých [1].

Postižení jednoho systému	
lokalizované postižení jednoho systému	pouze jednodukostní ložisko
	izolované kožní postižení
	izolované postižení jedné lymfatické uzliny
mnohočetné postižení jednoho orgánu či systému	polyostotické postižení
	mnohočetné postižení lymfatických uzlin
	izolovaná plicní forma nemoci
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)
	rizikové orgány byly ověřeny pouze v dětské populaci

je postižen infiltrací LCH. Injekční ložiskovou aplikaci kortikosteroidů lze s úspěchem použít k léčbě dalších dosažitelných ložisek v měkkých tkáních či v kostech [12–17].

Radioterapie

Radioterapie je u dětí vzhledem k nežádoucím účinkům v pořadí až za lokální léčbou glukokortikoidy, protože ozáření kostí způsobuje u dětí poruchu růstu. Tento problém samozřejmě u dospělých odpadá, a tak je u dospělých použití radioterapie pro léčbu lokalizovaných forem běžné. Ozářit je nutno ta ložiska, kam nedosáhne injekční jehla

a není možná topická aplikace glukokortikosteroidů anebo z jiných důvodů není instilace kortikoidů možná.

Analýza radioterapeutických zkušeností z Německa udává při velkém rozptylu použité dávky záření medián dávky 24 Gy. Na základě analýzy použité dávky a výsledku doporučili v roce 2006 němečtí autoři pro léčbu dětí 6–10 Gy a pro léčbu dospělých 20 Gy při standardní frakcionaci. Dornfeld doporučuje pro dospělé dávku 10–20 Gy.

Nutno však konstatovat, že excelentní radiosenzitivita je sice obvyklá, ale z tohoto pravidla existují výjimky, kdy je LCH relativně radiorezistentní

a kdy je třeba použít vyšší dávky záření [18–21].

Cílem radioterapie je zastavit progresi. S úpravou kosti ad integrum nelze po radioterapii počítat, byť by byly v ložisku zničeny všechny patologické buňky, úpravy pevnosti kosti je možné dosáhnout pouze spongioplastikou či jiným typem operačního výkonu.

Léčení kožních forem

Kožní krusty je nutné odstranit obklady z hypermanganu anebo s přispěním dalších keratolytických prostředků.

Lokální aplikace kortikoidů na kožní projevy LCH

Po jejich odstranění se na ložisko LCH nanáší glukokortikoidní masti nebo krémy. Nezbytná je většinou i léčba nasedající infekce, protože kůže postižená LCH je snáze infikovatelná než zdravá kůže. Kortikoidní kapky pomohou při postižení zevního zvukovodu.

Kortikoidní léčba obvykle pomůže jen dočasně a velmi záhy dochází k lokální recidivě, takže samotná lokální léčba kortikoidy jen výjimečně vede k dlouhodobé remisi.

Další látky pro lokální léčbu kožních forem

V několika případech rezistentních na jinou léčbu se osvědčila lokální aplikace tacrolimu [22].

Dále lze v literatuře najít ojedinělé zprávy o dalších léčích, po nichž došlo k regresi kožního postižení. Jedním

Tab. 2. Léčebný protokol DAL HX 83 [9]. Tato studie neprokázala aditivní efekt etoposidu. Studie byla určena pro pediatrické pacienty.

Indukční léčba (6 týdnů)

etoposid 60 mg/m² i.v.
1.–5. den
etoposid 150 mg/m² i.v.
18., 25., 32. a 39. den
vinblastin 6 mg/m² i.v.
15., 22., 29. a 36. den
prednison 40 mg/m² p.o.
1.–28. den, pak postupné vysazení

Udržovací léčba skupina A

6-merkaptopurin
50 mg/m² p.o.
7.–46. týden
prednison 40 mg/m²
1.–5. den v týdnu, počínaje
9., 12., 15., 18., 24., 30.,
36. a 42. týdnem
vinblastin 6 mg/m² i.v. vždy
1. den týdne 9., 12., 15., 18.,
24., 30., 36. a 42.

Udržovací léčba skupina B

6-merkaptopurin, prednison
a vinblastin jako skupina A+
etoposid 150 mg/m² vždy
5. den týdne 9., 15., 18., 24.,
30., 36. a 42.

Udržovací léčba skupina C

vše jako skupina B+
1. den týdne metotrexát
500 mg/m² 9., 12., 15., 18.,
24., 36. a 42. týden s následným leukovorinem

z těchto substancí s pozitivní léčebnou odezvou byl imiquimod [23] a dále leflunomid [24].

PUVA

V případě závažných kožních projevů, rezistentních k výše uvedené kortikoterapii, se používá aplikace psoralenu a ultrafialového záření (PUVA). Literatura doporučuje léčbu metodou PUVA používat jen krátce z obavy před kancerogenním potenciálem této léčby [25–28].

Celková léčba LCH postihující pouze kůži

Excelentní odpověď kožních projevů LCH byla popsána po celkové léčbě thalidomidem [29]. Další alternativou při kožních projevech je prednison v monoterapii anebo spolu s vinblastinem [30] anebo nízké a dlouhodobě podávané dávky etoposidu [31]. Úspěchy jsou popisovány po perorálním metotrexátu v monoterapii či v kombinaci s merkaptopurinem nebo thalidomidem [8].

Léčba diabetes insipidus způsobeného LCH

Při diabetes insipidus nezbyvá nic jiného než substituční léčba intranazální formou analogu antidiuretického hormonu, obvykle 2–3krát denně. Na místě je kompletní přešetření funkce hypofýzy, zda není deficit i ostatních hormonů. Endokrinologické vyšetření je vhodné provádět opakovaně, protože postupně vzniká deficit i dalších hormonů (v 54 % případů deficit somatotropinu do 10 let od stanovení deficitu adiuretinu).

Sheila Weitzman doporučuje v případě diabetes insipidus začít i celkovou léčbu LCH s cílem zamezit progresi endokrinní insuficience i na další hormony a snížit pravděpodobnost pozdních neurodegenerativních změn. Takže nově vzniklý diabetes insipidus při LCH je indikací k celkové léčbě [32].

Systémová léčba cytostatiky

Pro systémovou léčbu se používají následující léky:

Tab. 3. Přehled léčebných postupů u Langerhansovy histiocytózy dle LCH-III protokolu [47]. Cílem tohoto protokolu bylo ověřit přínos metotrexátu pro pacienty se zvýšeným rizikem. Tato studie byla určena opět pro dětské pacienty.

Pacienti s vyšším rizikem

Rameno A

- vinblastin i.v. 6 mg/m² 1krát týdně 1.–6. týden
- prednison 40 mg/m² po dobu 4 týdnů a následující 2 týdny postupně vysazování

Pokud není po této léčbě zřetelná aktivita nemoci, tak udržovací léčba:

- vinblastin 6 mg/m² i.v. nebo i.m. každé 3 týdny
- 5denní pulzy prednisonu 40 mg/m² jednou za 3 týdny
- kontinuálně merkaptopurin 50 mg/m² celkem po dobu jednoho roku

V případě parciální léčebné odpovědi se opakuje výše uvedený 6týdenní kurz.

- vinblastin i.v. (týden 7.–12.)
- vždy 3denní pulzy prednisonu 40 mg/m²

V případě neúspěchu se léčí dle ramene B.

Rameno B

- vinblastin 6 mg/m² i.v. 1 týdně 1.–6. týden
- prednison 40 mg/m² po dobu 4 týdnů a pak během 2 týdnů snižování dávky
- metotrexát 500 mg/m² i.v. 1., 3. a 5. týden s aplikací leukovorinu

Pokud není aktivita nemoci, tak

- vinblastin i.v. 1krát za 3 týdny
- 5denní pulzy prednisonu jednou za 3 týdny
- kontinuálně merkaptopurin 50 mg/m²
- 1krát týdně metotrexát 20 mg/m² p.o. po dobu 1 roku

V případě parciální léčebné odpovědi se opakuje v 6týdenních kurzech, v případě nedostatečné odpovědi jiná agresivnější léčba.

Pacienti s nižším rizikem

- vinblastin i.v. 6 mg/m² 1krát týdně 1.–6. týden
- prednison 40 mg/m² po dobu 4 týdnů a následující 2 týdny postupně vysazování

V případě malé odpovědi se opakuje výše uvedená indukce, pokud není po této léčbě zřetelná aktivita nemoci, tak udržovací léčba.

- vinblastin 6 mg/m² i.v. každé 3 týdny
- 5denní pulzy prednisonu 40 mg/m² jednou za 3 týdny

Vše uvedené po dobu 6 měsíců

- glukokortikoidy,
- deriváty vinka alkaloidu (vinblastin, vinkristin),
- merkaptopurin, etoposid,
- 2-chlorodeoxyadenosin (kladribin),
- další cytostatika,
- výjimečně vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk [32].

Spontánní remise se popisují u 10 až 20 % onemocnění a většina dětí s LCH jinou než chirurgickou léčbu nepotřebuje, protože se u nich jedná o tzv. self-resolving proces. Proto se má s celkovou léčbou začít, až je to nezbytné. Systémová léčba se používá při visce-

rálním či mnohohožiskovém postižení skeletu. Nejčastěji užívanými léky, lze říci standardními pro tuto nemoc, jsou glukokortikosteroidy, deriváty vinka alkaloidu a etoposid. Jsou úspěšné u 50–60 % nemocných.

Glukokortikoidy

V případě víceložiskového postižení je vždy na místě systémová léčba. Langerhansovy buňky obsahují receptory pro glukokortikosteroidy, které v nich, podobně jako v lymfatické tkáni, mají potenciál indukovat apoptózu. Proto jsou glukokortikoidy součástí léčebných režimů. Jako iniciační léčba se nejčastěji podává prednison po 4–6 týdnů (tab. 3).

Vinblastin

Vzhledem k tomu, že cílem léčby u dětí je minimalizovat pozdní následky, byly v této indikaci testovány a osvědčily se deriváty vinka alkaloidů, vinblastin (6 mg/m² 1krát týdně). Vinblastin je dobře tolerován, a i když je to cytostatikum, má menší mutagenní potenciál než např. alkylační cytostatika. Deriváty vinka alkaloidů se podávají obvykle v kombinaci s glukokortikosteroidy. Jsou úspěšné u 50–60 % nemocných [1,3,33–35]. Vinblastin se osvědčil i při léčbě xanthoma disseminatum [36].

Etoposid

Alternativou při neúspěchu vinka alkaloidů je etoposid. U dětí se dává např. v dávce 150 mg/m² i.v. nebo 300 mg/m² p.o. 1., 2. a 3. den s pauzou do 21. dne. Oba režimy dosahují 60–70 % léčebných odpovědí [37–41]. U dospělých byl etoposid s úspěchem použit v dávce 100 mg/m² podávaný v 3hodinové infuzi 3 dny po sobě [42].

U pacientů léčených etoposidem vzniká méně často diabetes insipidus než u pacientů léčených vinblastinem. Perorální forma etoposidu umožňuje ambulantní léčbu, což je výhodné, neboť žilní systém po předchozí léčbě deriváty vinka alkaloidů bývá často poškozen a najít vhodnou žílu pro aplikaci cytostatika není jednoduché.

Etoposid má však podstatně větší potenciál indukovat sekundární leukemie než vinblastin, a proto není začleněn do současných iniciačních schémat, používá se v rámci léčby druhé linie [43,44].

Vinblastin nebo etoposid nebo jejich kombinace?

Mezi vinblastinem a etoposidem není zásadní rozdíl v účinnosti léčby [34]. Potvrdila to první LCH-1 mezinárodní studie, organizovaná Histiocyte Society, která srovnávala 6měsíční léčebný protokol vinblastinem nebo etoposidem. Tato studie prokázala, že mezi vinblastinem a etoposidem v monoterapii není zásadní rozdíl z hlediska

počtu léčebných odpovědí a počtu remisí [34].

Druhá studie LCH-2 vyhodnocovala přidání etoposidu k základní léčbě vinblastinem. Přidání etoposidu k vinblastinu nezvýšilo zásadně léčebnou odpověď, léčebné protokoly však byly intenzivnější než v LCH-1, a tak bylo dosaženo lepších výsledků [34].

Stejný závěr – přidání etoposidu k vinblastinu a prednisonu nezvýšilo léčebnou odpověď – se objevil i v dalších publikacích [43,44].

U dětí s multiorgánovým postižením prokázaly prospektivní multicentrické studie, že kombinovaná dlouhodobá (12 měsíců) léčba, adaptovaná dle míry rizika, vedla k vyššímu počtu léčebných odpovědí než monoterapie vinblastinem nebo etoposidem po dobu 6 měsíců [34,43,44]. Důležité je, aby již v prvních 6 měsících byla zřetelná léčebná odpověď [44].

Další cytostatika, která jsou účinná na LCH

V literatuře lze nalézt informace o léčebném využití dalších léků ze skupiny cytostatik, ty se však používají až jako léky druhé volby: cyklofosfamid, chlorambucil, cytosin-arabinosid, daunorubicin, 6-merkaptopurin, metotrexát, mechlorethamin, prokarbazin. Monoterapie chlorambucilem dosáhla 56 % léčebných odpovědí a přidání prednisonu zvýšilo jejich počet na 64 %. Léčba metotrexátem a prednisonem byla úspěšná v 53 %, prednison a vinkristin však byly účinnější (64 % léčebných odpovědí) [45–47].

Podobně kombinace cytosin-arabinosidu, vinkristinu a prednisonu byla úspěšná u části pacientů refrakterních na základní léčbu [48].

Další léčbou s pozitivním efektem byl středně dávkovaný metotrexát, 100–175 mg/m² i.v. každých 10–14 dní bez leukovorinu [49].

Kladribin (2-chlorodeoxyadenosin)

Kladribin má do jisté míry selektivní účinek, namířený proti monocytům a lymfocytům v kterékoliv fázi buněčného

cyklu. Tento účinek léku na buňky monocytární řady, kam patří i buňky Langerhansovy histiocytózy, činí z 2-chlorodeoxyadenosinu kandidáta na lék první volby u všech histiocytárních chorob. Je používán jak u dětí, tak u dospělých. V literatuře lze nalézt popisy izolovaných případů či skupin několika nemocných, u nichž konvenční chemoterapie již nebyla účinná, a přesto 2-chlorodeoxyadenosin navodil dlouhodobou kompletní remisi [50]. V jednom případě, u dítěte s postižením hypotalamu, se po léčbě obnovila sekrece antidiuretického hormonu. Byl účinný dokonce v případě familiární hemofagocytující lymfohistocytózy, což je jinak velmi špatně léčitelné onemocnění. Vlastním zkušenostem s kladribinem a přehledu publikací je věnován samostatný článek tohoto supplementa, proto zde kladribin více nerozebíráme.

Výběr některých publikovaných léčebných protokolů

Tab. 2 uvádí starší pediatrické léčebné protokoly a tab. 3 léčebné postupy dle LCH-III protokolu. V textu je dále uveden protokol první multicentrické klinické studie pro dospělé.

Protokol první mezinárodní studie LCH-IIIa pro dospělé

Protokol první mezinárodní studie pro dospělé je z roku 2004 a vychází z výše uvedeného doporučení LCH III.

- Postižení jednoho systému: prednison a vinblastin po 6 týdnů a následná léčba prednison, vinblastin a merkaptopurin po 6 měsících.
- Multisystémová choroba: prednison a vinblastin po 6 týdnů a následně prednison, vinblastin a merkaptopurin po dobu 6–12 měsíců.
- Pacienti s pulmonální formou mají být zprvu sledováni po ukončení kouření. Pokud nemoc progreduje i po přerušení kouření cigaret, tak je doporučena 6měsíční léčba prednisonem.

V případě plicní formy se chemoterapeutika (vinblastin, metotrexát, cyklofosfamid, etoposid či kladribin) do-

poručují až při progresi plicních ložisek navzdory ukončení kouření a prednisonové léčbě. Plicní forma LCH může totiž progredovat do terminálního stadia plicní fibrózy.

Nové léky pro LCH

Cyklosporin a další imunosupresiva

V době, kdy se zvažovala možnost, že LCH je atypickým zánětlivým onemocněním na neznámý vyvolávající podnět, bylo logické testovat imunosupresivní monoterapii cyklosporinem A nebo kombinovanou imunosupresivní terapii, obsahující antitumocytární globulin a prednison. Tato léčebná alternativa se neukázala přínosnou [51–53].

Interferon α

Interferon α byl u Langerhansovy histiocytózy poprvé úspěšně použit v roce 1987 u 2 homozygotních bratrů (1,3 milionů jednotek denně s.c.). V literatuře lze nalézt popisy případů, kdy iniciální monoterapie interferonem α u dětí navodila kompletní remisi. Z publikovaných dat nelze přesně usoudit, jak velkým přínosem je interferon α pro dospělé pacienty s LCH, uvedené publikace však mohou být podkladem k testování této léčby u pacientů nereagujících na běžnější postupy. Nicméně skutečnost, že všechny práce s interferonem α v této indikaci jsou staršího data, asi signalizuje, že zřejmě nepřinesl zásadní převrat [54–58].

Účinek interferonu α se u LCH vysvětluje down-regulací proteinové kinázy C- α (PKC- α), jejíž zvýšená exprese souvisí s proliferací LCH, podobný účinek na PKC- α má také alterace mevalonátové cesty bisfosfonáty [59]. Účinek interferonu se také vysvětluje jeho antiangiogenním působením [60].

Inhibitory faktoru nekrotizujícího tumoru (tumor necrosis factor α)

Tumor necrosis factor α je nejdůležitějším prozánětlivým cytokinem, obsaženým v ložiscích LCH, stimuluje tvorbu Langerhansových buněk z kmenových hemopoetických buněk a stimuluje je-

jich proliferaci. Po aplikaci inhibitoru TNF α dochází ke snížení plazmatické hladiny TNF α a v menší míře také IL-6 a IL-1 [61].

Z těchto patofyziologických poznatků se odvozuje léčebné použití inhibitorů TNF α , o jejichž úspěšném použití hovoří dnes již poměrně dosti publikací. Zatím však není jasné, jak dlouho vydrží případná dosažená léčebná odpověď [62–72].

Blokátory jiných cytokinů

Zcela výjimečná je zpráva o použití blokátoru interleukinu-1 (anakinra) u Erdheimovy-Chesterovy nemoci. Tento lék se s úspěchem používá u Schnitzler-syndromu, kde jsou četné zprávy o přínosu tohoto léku. V literatuře je zatím pouze jedna o úspěšném použití anakinry u histiocytárního onemocnění typu Erdheimovy-Chesterovy nemoci [73].

Thalidomid

Thalidomid slaví určitou renezanci nejen u mnohočetného myelomu, ale i u jiných maligních krevních chorob. Thalidomid má antiangiogenní a imunomodulační efekt. Thalidomid se ukázal velice účinným u pacientů s nízké rizikovým průběhem LCH, hlavně v případě kožních a slizničních ložisek. U pacientů s vysoce rizikovou formou LCH byla účinnost thalidomidu nižší [84]. Velmi dobrý účinek byl také pozorován u kožní formy Langerhansovy histiocytózy, v krátké době 1–2 měsíců zmizely při dávkách 100–200 mg kožní morfy [74–92].

Retinoidy

Retinoid (isotretinoin, Roaccutane Roche) byl podáván u kožní formy bez kostního či viscerálního postižení. Po 8 měsících léčby isotretinoinem (1,5 mg/kg/den) kožní morfy vymizely a nemocný je po následujících 5 let bez recidivy. V současnosti lze v literatuře najít poměrně četné zkušenosti s léčbou této vzácné nemoci retinoidy, takže aplikace retinoidů představuje jednu z léčebných možností. Zatím je nejvíce zkušeností s použitím retinoidů u kožních forem [93–97].

Imatinib

Imatinib je dnes standardním lékem pro chronickou myeloidní leukemii. Ale léčebný účinek byl prokázán u četných dalších myeloproliferativních poruch spojených s eozinofilii. A překvapující je, že v některých případech byl také účinný u pacientů s LCH či jinými histiocytárními nemocemi [98–101].

Monoklonální protilátka anti-CD52 (alemtuzumab)

Bez zajímavosti není ani zpráva o expresi CD52 antigenu Langerhansovými buňkami, což by signalizovalo možnost léčit tyto pacienty protilátkou proti antigenu CD52 – alemtuzumabem [102]. Zatím však tato léčebná alternativa čeká na vyzkoušení v praxi a zveřejnění výsledků.

Blokáda cyklooxygenázy

Mezi nové alternativy patří kombinovaná antiinflatorní a angiostatická léčba. V ložiscích LCH je jednak exprimována COX-2 a dále také je možné histiocytární buňky ovlivnit ligandem tzv. peroxisome proliferator-activated receptory – PPAR γ). U systémové LCH byly rovněž popsány signifikantně zvýšené hladiny vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Autoři této zprávy zacílili léčbu na tyto 3 overexprimované signální cesty. Použili kombinovanou léčbu sestávající z COX-2 inhibitoru rofekoxibu 25 mg, později 12,5 mg denně, dále z analogu PPAR γ ligandu a preparátu pioglitazone, 45 mg denně a pravidelně podávanou dávku angiostaticky účinného trofosfamidu 50 mg 3krát denně. Pozitivní výsledek této léčby u dvou chemorezistentních případů považují za signál k jejímu dalšímu testování [61].

V literatuře je popsán také pozitivní efekt indometacinu, není však jasné, zda pozitivní efekt indometacinu se odvíjel od potlačení proliferace v ložisku LCH či zda to byl pouze výsledek analgetické aktivity tohoto léku [103,104].

Zcela ojedinělá je zpráva o excelentním účinku leflunomidu [105].

Tab. 4. Doporučené léčebné postupy u dospělých s LCH [8].

Charakteristika postižení u pacienta	Léčba	Dávky	Trvání léčby	Úroveň důkazu
LCH omezená pouze na plíce, aktivní symptomatická forma s noduly LCH v plicích				
	prednison	1 mg/kg/den, maximálně 60 mg	postupné snižování v průběhu 6 měsíců	IIB
LCH postihující pouze kůži				
	lokálně glukokortikoidy nebo tacrolimus			IIIA
	systémově metotrexát nebo thalidomid		6 měsíců 12 měsíců	IIIA
LCH s jedním kostním ložiskem				
bez rizika fraktury	lokální instalace kortikoidů			IIIA
s rizikem fraktury či jiné komplikace	chirurgická resekce a rekonstrukce spongiózy			IIB
hrozící neurologický defekt nebo když by radikální chirurgický zákrok byl rizikový	radioterapie	16–20 Gy		IIB
LCH postihující více kostí, včetně páteře a lebky nebo multisystémové postižení				
iniciální léčba	prednison	1 mg/kg/den, maximálně 60 mg	6 týdnů	IIB
	vinblastin i.v.	6 mg/m ² , maximálně 10 mg, ve dnech 1., 8., 15., 22., 29. a 36.		
udržovací léčba	6-merkaptopurin	30 mg/m ² /den, maximálně 50 mg/den		
	vinblastin i.v.	6 mg/m ² , maximálně 10 mg 1krát za 3 týdny	6–12 měsíců	
	prednison	1 mg/kg/den, maximálně 60 mg denně 1.–5. den ve 3týdenních intervalech		
pacienti s agresivní nemocí a špatnou prognózou, anebo pacienti s recidivou nemoci v krátkém intervalu	kladribin v monoterapii nebo v kombinaci s cytosin-arabinosidem	5 mg/m ² s.c. nebo i.v. infuze 1.–5. den v měsíčních cyklech, maximálně 6 cyklů		IIIA
podpůrná léčba při kostním postižení	bisfosfonáty		nejméně 12 měsíců	IV

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní anebo alogenní transplantací kostní dřeně

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

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací je postup, který umožní podání vyšší dávky alkylačních cytostatik a etoposidu, než je obvyklé při běžné chemoterapii. Z publikací vyplývá, že lze tímto způsobem dosáhnout výraznějšího léčebného efektu než při běžné léčbě etoposidem. V literatuře jsou však pouze jednotlivé popisy případů. Pro malou četnost Langerhansovy histiocytózy jsou i zkušenosti s vysokodávkovanou chemoterapií následovanou autologní nebo alogenní transplantací hematopoe-

tických kmenových buněk omezené. Alogenní transplantace představuje možnost, jak zvládnout progresivní chorobu neúspěšně léčenou konvenční léčbou. U dětí se osvědčil nemyeloablativní přípravný režim, obsahující alemtuzumab [106–122].

Transplantace orgánů těžce poškozených aktivitou LCH

V případě těžkého postižení plic byla výjimečně popsána léčba pomocí transplantace plic [123]. V případě těžkého poškození jater sklerotizující

cholangitidou, způsobenou infiltrací jater LCH, byl tento problém úspěšně vyřešen transplantací jater [124].

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty hrají svou roli v léčbě LCH nejen proto, že mají potenciál inhibovat osteoklasty zprostředkovanou osteolýzu. Bisfosfonáty se však kumulují v retikuloendoteliálním (monocyto-makrofágovém) systému, tedy i v LCH buňkách a mají potenciál inhibovat aktivitu těchto buněk, a tedy snižovat aktivitu nemoci. Goto popsal přímý vliv bisfosfonátů na histiocyty [125]. V experimentu na psech měla kurativní efekt na ložiska LCH léčba lipozomálním klodronátem [126], šlo však jen o experiment, lipozomální klodronát se zatím standardně nepoužívá.

Publikované zprávy hovoří o tom, že bisfosfonáty nejen mírní kostní projevy a odstraňují bolesti, ale při léčbě bisfosfonáty regredovaly i mimokostní projevy nemoci. Proto by bisfosfonáty měli dostávat všichni pacienti s kostním poškozením [127–141].

Sledování a prognóza

Monitorování aktivity Langerhansovy histiocytózy je možné pouze zobrazovacími metodami, což pro dospělého pacienta znamená zobrazení skeletu metodou scintigrafie, RTG a při nejasnostech nákladnějšími metodami, FDG-PET, CT a MR. Žádný z běžných výsledků laboratorních vyšetření nekoreluje s aktivitou nemoci a nesignalizuje remisi či recidivu. U dospělých je prognóza velmi divergentní, u některých osob se choroba projevuje pouze jedním kostním ložiskem a již nerecidivuje, u jiných dochází k opakovaným recidivám a k závažnému poškození celistvosti skeletu.

Závěry pro praxi

Německá skupina pro léčbu histiocytárních chorob z výše uvedených publikovaných informací sestavila dle principů evidence based medicine doporučení pro základní postupy léčby u dospělých, které závěrem tohoto přehledu léčby LCH uvádíme v tab. 4.

V případě, že léčebné postupy uvedené v této tabulce nevedou k cíli, je možné testovat některý výše uvedený léčebný postup a o zkušenosti se pak podělit formou popisu případů v odborné literatuře s ostatními lékaři. Incidence této nemoci je nízká, proto nejsou k dispozici randomizované klinické studie a informace pro léčbu je třeba čerpat z popisů případů.

Tato publikace byla připravena v rámci projektu MUNI/A/1012/2009 s názvem „Optimalizace diagnostiky a terapie maligních chorob a komplikací, které tyto maligní nemoci provázejí, s využitím nových molekulárně biologických metod“, a také je součástí aktivit v rámci grantů IGA MZ: NR9225, NS10387 a NS10406.

Literatura

1. Broadbent V, Gadner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 327–338.
2. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DE et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484–490.
3. Nezelof C, Basset F. Langerhans cell histiocytosis research. Past, present and future. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 385–406.
4. Shima H, Takahashi T, Shimada H. Protein-losing enteropathy caused by gastrointestinal tract-involved Langerhans cell histiocytosis. *Pediatrics* 2010; 125: e426–e432.
5. Wang X, Yang S, Tu P et al. A case of Langerhans cell histiocytosis in an adult with initial symptoms confined to the skin. *Int J Dermatol* 2010; 49: 337–339.
6. Grois N, Fahrner B, Arcenci RJ et al. Histiocyte Society CNS LCH Study Group. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2010; 156: 873–881.
7. Abela O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 354–356.
8. Fichter J, Doberauer C, Seegenschmiedt H. Langerhans cell histiocytosis in adults: An interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: 2347–2353.
9. Gadner H, Heitger A, Grois N et al. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 72–80.
10. Malpas JS. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 259–268.
11. Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis group. *Eur J Haematol* 2006; 76: 363–368.
12. Bernstrand C, Björk O, Ahnström L et al. Intralesional steroids in Langerhans cell histiocytosis of bone. *Acta Paediatr* 1996; 85: 502–504.
13. Egeler MR, Thompson RC Jr, Voûte PA et al. Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr Orthop* 1992; 12: 811–814.
14. Nebelung W, Röpke M, Kluba U et al. Treatment concepts in osseous manifestations of Langerhans cell histiocytosis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1999; 137: 236–243.
15. Putters TF, deVisscher JG, van Veen A et al. Intralesional infiltration of corticosteroids in the treatment of localised Langerhans' cell histiocytosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 571–575.
16. Alexiou GA, Prodromou N. Treatment options for localized Langerhans cell histiocytosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: 801–802.
17. Esen A, Dolanmaz D, Kalayci A et al. Treatment of localized Langerhans' cell histiocytosis of the mandible with intralesional steroid injection: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: e53–e58.
18. Dornfeld S, Winkler C, Dörr W et al. Strahlentherapie bei Histiocytosis X. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 534–535.
19. Cassady JR. Current role of radiation therapy in the management of histiocytosis X. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 123–129.
20. Gadner H, Ladisch S. The treatment of Langerhans cell histiocytosis. In: Weitzman S, Egeler RM (eds). *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press 2005: 229–253.
21. Olschewski T, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of Langerhans' cell histiocytosis: Results and implication of a National Patterns-of-Care Study. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 629–634.
22. Krafchik B, Pope E, Walsh SR. Histiocytosis of the skin. In: Weitzman S, Egeler RM (eds). *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press 2005: 130–153.
23. O'Kane D, Jenkinson H, Carson J. Langerhans cell histiocytosis associated with breast carcinoma successfully treated with topical imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e829–e832.
24. Lonsdale-Eccles AA, Haworth AE, McCrae FC et al. Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with leflunomide. *Br J Dermatol* 2009; 161: 470–472.
25. Rosén K, Jontell M, Mobacken H et al. Epidermal Langerhans' cells in chronic eczematous dermatitis of the palms treated with PUVA and UVB. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 200–205.

26. Kwon OS, Cho KH, Song KY. Primary cutaneous Langerhans cell histiocytosis treated with phototherapy. *J Dermatol* 1997; 24: 54–56.
27. Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JI et al. Long term follow up of topical mustine treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 483–487.
28. Do JE, Lee JY, Kim YC. Successful treatment of cutaneous Langerhans' cell histiocytosis with targeted narrowband ultraviolet B phototherapy in an infant. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e280–e281.
29. Montero AJ, Díaz-Montero CM, Malpica A et al. Langerhans cell histiocytosis of the female genital tract: a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 381–388.
30. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M et al. Pattern and course of single system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 108–114.
31. Helmbold P, Hegemann B, Holzhausen HJ et al. Low dose oral etoposide monotherapy in adult Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1275–1278.
32. Abila O, Weitzman S, Minkov M et al. Diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis: When is treatment indicated? *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 555–556.
33. Grois N, Flucher-Wolfram B, Heitger A et al. Diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis: result from the DAL-HX 83 study. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 248–256.
34. Gadner H, Grois N, Arico M et al. A randomized trial of treatment of multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138: 728–734.
35. Tazi A. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272–1285.
36. Pruvost C, Picard-Dahan C, Bonnefond B et al. Vinblastine treatment for extensive non-X histiocytosis (xanthoma disseminatum). *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 271–273.
37. Broadbent V, Pritchard J, Yeomans E. Etoposide (VP16) in the treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X). *Med Pediatr Oncol* 1989; 17: 97–100.
38. Gadner H, Grois N, Arico M et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138: 728–734.
39. Gadner H, Grois N, Pötschger U et al. Improvement outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008; 111: 2556–2562.
40. Ladisch S, Gadner H, Arico M et al. LCH-1: A randomized trial of etoposide vs. vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. *The Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 107–110.
41. Mottl H, Koutecký J, Ganevová M. Strategie léčby histiocytózy z Langerhansových buněk u dětí. *Čes Slov Pediatr* 1994; 49: 81.
42. Tsele E, Thomas M, Chu AC. Treatment of adult Langerhans cell histiocytosis with etoposide. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 61–64.
43. Minkov M, Grois N, Heitger A et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. *Klin Pediatr* 2000; 212: 139–144.
44. Minkov M, Grois N, Heitger A et al. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic factor. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 581–585.
45. Arcenci RJ, Brenner MK, Pritchard J et al. Controversies and new approaches to treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 339–357.
46. Jones B, Kung F, Chevalier L et al. Chemotherapy of reticuloendotheliosis. Comparison of methotrexate plus prednisone vs. vincristine plus prednisone. *Cancer* 1974; 34: 1011–1017.
47. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2435–2441.
48. Egeler RM, Kraker J, Voûte PA. Cytosine-arabioside, vincristine and prednisone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: experience at a single institution. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 265–270.
49. Carroll C, Collier A, Malempati S et al. Intermediate dose methotrexate for recurrent Langerhans cell histiocytosis. In: Proceedings of the 24th annual meeting of the histiocyte society. Berlin: Germany 2008.
50. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 1999; 93: 4125–4130.
51. Arico M, Colella R, Conter V et al. Cyclosporine therapy for refractory Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 12–16.
52. Minkov M, Grois N, Braier J et al. Immunosuppressive treatment for chemotherapy-resistant multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 253–256.
53. Minkov M, Grois N, Broadbent V et al. Cyclosporine A therapy for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 482–485.
54. Bellmunt J, Albanell J, Salud A et al. Interferon and disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 336–337.
55. Culić S, Jakobson A, Culić V et al. Etoposide as the basis and interferon-alpha as the maintenance therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 291–294.
56. Esmaeli B, Ahmadi A, Tang R et al. Interferon therapy for orbital infiltration secondary to Erdheim-Chester disease. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 945–947.
57. Sato Y, Ikeda Y, Ito E et al. Histiocytosis X: successful treatment with recombinant interferon alpha-2a. *Acta Paediatr Jpn* 1990; 32: 151–154.
58. Takemori H, Sakata Y, Suzuki H et al. A case of malignant histiocytosis successfully treated with combination of interferon alpha and etoposide therapy. *Jpn J Clin Oncol* 1990; 20: 431–435.
59. Brown RE. Interferon-alpha therapy protein kinase C alpha and Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 63–64.
60. Dina A, Zahava V, Iness M. The role of vascular endothelial growth factor in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 62–66.
61. Reichle A, Vogt T, Kunz-Schughart L et al. Anti-inflammatory and angiostatic therapy in chemorefractory multisystem Langerhans' cell histiocytosis of adults. *Br J Haematol* 2005; 128: 730–732.
62. Andersson By U, Tani E, Andersson U et al. Tumor necrosis factor, interleukin 11, and leukemia inhibitory factor produced by Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 706–711.
63. Aouba A, De Bandt M, Aslangul E et al. Haemophagocytic syndrome in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 800–802.
64. Henter JI, Karlén J, Calming U et al. Successful treatment of Langerhans'-cell histiocytosis with etanercept. *N Engl J Med* 2001; 345: 1577–1578.
65. Ishii R, Morimoto A, Ikushima S et al. High serum values of soluble CD154, IL-2 receptor, RANKL and osteoprotegerin in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 194–199.
66. Kalajian AH, Callen JP. Multicentric reticulohistiocytosis successfully treated with infliximab: an illustrative case and evaluation of cytokine expression supporting anti-tumor necrosis factor therapy. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1360–1366.
67. Kovach BT, Calamia KT, Walsh JS et al. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. *Arch Dermatol* 2004; 140: 919–921.

68. Lee MW, Lee EY, Jeong YI et al. Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with a combination of infliximab, prednisolone and methotrexate. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 478–479.
69. Lovelace K, Loyd A, Adelson D et al. Etanercept and the treatment of multicentric reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1167–1168.
70. Rodríguez HN, García I, Alba A et al. Infliximab-induced reactivated Langerhans' cell histiocytosis in a patient with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1286–1287.
71. Sellam J, Deslandre CJ, Dubreuil F et al. Refractory multicentric reticulohistiocytosis treated by infliximab: two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 97–99.
72. Shannon SE, Schumacher HR, Self S et al. Multicentric reticulohistiocytosis responding to tumor necrosis factor- α inhibition in a renal transplant patient. *J Rheumatol* 2005; 32: 565–567.
73. Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2010; Epub ahead of print.
74. Alioua Z, Hjira N, Oumakhr S et al. Thalidomide in adult multisystem Langerhans cell histiocytosis: a case report. *Rev Med Interne* 2006; 27: 633–636.
75. Bensaid P, Machet L, Vaillant L et al. Langerhans-cell histiocytosis in the adult: regressive parotid involvement following thalidomide therapy. *Ann Dermatol Venerol* 1992; 119: 281–283.
76. Bertolini F, Mingrone W, Alietti A et al. Thalidomide in multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and histiocytosis. Analysis of clinical results and of surrogate angiogenesis markers. *Ann Oncol* 2001; 12: 987–990.
77. Broekaert SM, Metzler G, Burgdorf W et al. Multisystem Langerhans cell histiocytosis: successful treatment with thalidomide. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 311–314.
78. Chen M, Doherty SD, Hsu S. Innovative uses of thalidomide. *Dermatol Clin* 2010; 28: 577–586.
79. Claudon A, Dietemann JL, Hamman R et al. Interest in thalidomide in cutaneo-mucous and hypothalamo-hypophyseal involvement of Langerhans cell histiocytosis. *Rev Med Interne* 2002; 23: 651–656.
80. Kolde G, Schulze P, Sterry W. Mixed response to thalidomide therapy in adults: two cases of multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 384–386.
81. Lair G, Marie I, Cailleux N et al. Langerhans histiocytosis in adults: cutaneous and mucous lesion regression after treatment with thalidomide. *Rev Med Interne* 1998; 19: 196–198.
82. Li R, Lin T, Gu H et al. Successful thalidomide treatment of adult solitary perianal Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 391–392.
83. Mauro E, Fraulini C, Rigolin GM et al. A case of disseminated Langerhans' cell histiocytosis treated with thalidomide. *Eur J Haematol* 2005; 74: 172–174.
84. McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 44–49.
85. Meunier L, Marck Y, Ribeyre C et al. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis: remission with thalidomide treatment. *Br J Dermatol* 1995; 132: 168.
86. Misery L, Larbre B, Lyonnet S et al. Remission of Langerhans cell histiocytosis with thalidomide treatment. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 487.
87. Montero AJ, Díaz-Montero CM, Malpica A et al. Langerhans cell histiocytosis of the female genital tract: a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 381–388.
88. Moraes M, Russo G. Thalidomide and its dermatologic uses. *Am J Med Sci* 2001; 321: 321–326.
89. Sander CS, Kaatz M, Elsner P. Successful treatment of cutaneous langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Dermatology* 2004; 208: 149–152.
90. Morawej H, Yousefi M, Barikbin B. An unusual case of adult disseminated cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Dermatol Online J* 2006; 12: 13.
91. Thomas L, Ducros B, Secchi T et al. Successful treatment of adult's Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. Report of two cases and literature review. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1261–1264.
92. Wu JJ, Huang DB, Pang KR et al. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 2005; 153: 254–273.
93. Idbah A, Donadieu J, Barthez MA et al. Retinoic acid therapy in "degenerative-like" neuro-langerhans cell histiocytosis: a prospective pilot study. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 55–58.
94. Kwinter J, DeKoven J. Generalized eruptive histiocytoma treated with isotretinoin. *J Cutan Med Surg* 2009; 13: 146–150.
95. Rayburg M, Towbin A, Yin H et al. Langerhans cell histiocytosis in a patient with stage 4 neuroblastoma receiving oral fenretinide. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 1111–1113.
96. Tsambaos D, Georgiou S, Kapranos N et al. Langerhans' cell histiocytosis: complete remission after oral isotretinoin therapy. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 62–64.
97. Cardoso JC, Cravo M, Cardoso R et al. Langerhans cell histiocytosis in an adult: good response of cutaneous lesions to acitretin. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 627–630.
98. Gebhardt C, Averbek M, Paasch U et al. A case of cutaneous Rosai-Dorfman disease refractory to imatinib therapy. *Arch Dermatol* 2009; 145: 571–574.
99. Montella L, Insabato L, Palmieri G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1034–1035.
100. Utikal J, Ugurel S, Kurzen H et al. Imatinib as a treatment option for systemic non-Langerhans cell histiocytoses. *Arch Dermatol* 2007; 143: 736–740.
101. Wagner C, Mohme H, Krömer-Olbrisch T et al. Langerhans cell histiocytosis: treatment failure with imatinib. *Arch Dermatol* 2009; 145: 949–950.
102. Jordan MB, McClain KL, Yan X et al. Anti-CD52 antibody, alemtuzumab, binds to Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 251–254.
103. Munn SE, Olliver L, Broadbent V et al. Use of indomethacin in Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2001; 32: 247–249.
104. Park JW, Chung JW. Long-term treatment of Langerhans cell histiocytosis of the mandibular condyle with indomethacin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: e13–e21.
105. Lonsdale-Eccles AA, Haworth AE, McCrae FC et al. Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with leflunomide. *Br J Dermatol* 2009; 161: 470–472.
106. Akkari V, Donadieu J, Piguat C et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe Langerhans cell histiocytosis and hematological dysfunction: experience of the French Langerhans Cell Study Group. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1097–1103.
107. Berry J, Russell JA. Salvage of relapsed malignant histiocytosis by autologous bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 123–124.
108. Caselli D, Aricò M. EBMT Paediatric Working Party. The role of BMT in childhood histiocytoses. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (Suppl 2): S8–S13.
109. Conter V, Reciputo A, Arrigo C et al. Bone marrow transplantation for refractory Langerhans' cell histiocytosis. *Haematologica* 1996; 81: 468–471.
110. Cooper N, Rao K, Goulden N et al. The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell his-

- tiocytosis. Bone Marrow Transplant 2008; 42 (Suppl 2): S47–S50.
- 111.** Hale GA, Bowman LC, Woodard JP et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with histiocytic disorders: use of TBI and omission of etoposide in the conditioning regimen. Bone Marrow Transplant 2003; 31: 981–986.
- 112.** Henter JL, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. Crit Rev Oncol Hematol 2004; 50: 157–174.
- 113.** Ichikawa K, Nomura S, Ishii K et al. Autologous stem cell transplantation for refractory Langerhans' cell histiocytosis. Bone Marrow Transplant 2007; 40: 807–808.
- 114.** Ingram W, Desai SR, Gibbs JS et al. Reduced-intensity conditioned allogeneic haematopoietic transplantation in an adult with Langerhans' cell histiocytosis and thrombocytopenia with absent radii. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 713–715.
- 115.** Kesik V, Citak C, Kismet E et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Langerhans cell histiocytosis: case report and review of the literature. Pediatr Transplant 2009; 13: 371–374.
- 116.** Kinugawa N, Imashuku S, Hirota Y et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for Langerhans cell histiocytosis (LCH) in Japan. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 935–938.
- 117.** Meyer-Wentrup F, Foell J, Wawer A et al. Unrelated cord blood transplantation in an infant with severe multisystem Langerhans cell histiocytosis: clinical outcome, engraftment and culture of monocyte-derived dendritic cells. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 875–876.
- 118.** Nagarajan R, Neglia J, Ramsay N et al. Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis with unrelated cord blood transplantation. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 629–632.
- 119.** Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A et al. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant 2005; 36: 215–225.
- 120.** Stoll M, Freund M, Schmid H et al. Allogeneic bone marrow transplantation for Langerhans' cell histiocytosis. Cancer 1990; 66: 284–288.
- 121.** Suminoe A, Matsuzaki A, Hattori H et al. Unrelated cord blood transplantation for an infant with chemotherapy-resistant progressive Langerhans cell histiocytosis. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 633–636.
- 122.** Xicoy B, Ribera JM, Batlle M et al. Sustained remission in an adult patient with Langerhans cell histiocytosis following T-cell depleted allogeneic cell transplantation. Med Clin (Barc) 2006; 127: 716.
- 123.** Sulica R, Teirstein A, Padilla ML. Lung transplantation in interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med 2001; 7: 314–322.
- 124.** Griffiths W, Davies S, Gibbs P et al. Liver transplantation in an adult with sclerosing cholangitis due Langerhans cell histiocytosis. J Hepatol 2006; 44: 829–831.
- 125.** Goto H, Inaba M, Kobayashi K et al. Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with alendronate: evidence for a direct effect of bisphosphonate on histiocytes. Arthritis Rheum 2003; 48: 3538–3541.
- 126.** Hafeman S, London C, Elmslie R et al. Evaluation of liposomal clodronate for treatment of malignant histiocytosis in dogs. Cancer Immunol Immunother 2010; 59: 441–452.
- 127.** Adamopoulos IE, Wordsworth PB, Edwards JR et al. Osteoclast differentiation and bone resorption in multicentric reticulohistiocytosis. Hum Pathol 2006; 37: 1176–1185.
- 128.** Arzoo K, Sadeghi S, Pullarkar V. Pamidronate for bone pain from osteolytic lesions in Langerhans' cell histiocytosis. N Engl J Med 2001; 345: 225–226.
- 129.** Brown RE. Bisphosphonates as antialveolar macrophage therapy in pulmonary langerhans cell histiocytosis? Med Pediatr Oncol 2001; 36: 641–643.
- 130.** Brown RE. More on pamidronate in Langerhans'-cell histiocytosis. N Engl J Med 2001; 345: 1503.
- 131.** Codriansky KA, R nger TM, Bhawan J et al. Multicentric reticulohistiocytosis: a systemic osteoclastic disease? Arthritis Rheum 2008; 59: 444–448.
- 132.** Egeler RM. More on pamidronate in Langerhans' cell histiocytosis. N Engl J Med 2001; 345: 1502–1503.
- 133.** Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L et al. Experience of clodronate treatment of multifocal eosinophilic granuloma of bone. J Intern Med 1989; 225: 59–61.
- 134.** Farran RP, Zaretski E, Egeler RM. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with pamidronate. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 54–56.
- 135.** Flores LG 2nd, Hoshi H, Nagamachi S et al. Thallium-201 uptake in eosinophilic granuloma of the frontal bone: comparison with technetium-99m-MDP imaging. J Nucl Med 1995; 36: 107–110.
- 136.** Gibbons CL, Petra M, Smith R et al. Bisphosphonate treatment of benign multifocal and unifocal osteolytic tumours of bone. Sarcoma 2003; 7: 35–41.
- 137.** Kamizono J, Okada Y, Shirahata A et al. Bisphosphonate induces remission of refractory osteolysis in langerhans cell histiocytosis. J Bone Miner Res 2002; 17: 1926–1928.
- 138.** Mavragani CP, Batziou K, Aroni K et al. Alleviation of polyarticular syndrome in multicentric reticulohistiocytosis with intravenous zoledronate. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1521–1522.
- 139.** Montella L, Merola C, Merola G et al. Zoledronic acid in treatment of bone lesions by Langerhans cell histiocytosis. J Bone Miner Metab 2009; 27: 110–113.
- 140.** Satoh M, Oyama N, Yamada H et al. Treatment trial of multicentric reticulohistiocytosis with a combination of prednisolone, methotrexate and alendronate. J Dermatol 2008; 35: 168–171.
- 141.** 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.

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

Doručeno do redakce: 20. 9. 2010