proLékaře.cz | 9.11.2026

Léčba recidivující multifokální histiocytózy z Langerhansových buněk 2-chlordeoxyadenosinem u osob dospělého věku. Zkušenosti jednoho pracoviště

Adam Z., Křivanová A.
Interní hematoonkologická klinika FN Brno

Souhrn
V průběhu 15 let bylo na Interní hematoonkologické klinice (IHOK) léčeno a sledováno dvanáct pacientů s prokázanou histiocytózou z Langerhansových buněk (LCH). Z těchto dvanácti nemocných měly 4 osoby recidivující formu této nemoci a tři z nich byli léčeni 2-chlordeoxyadenosinem. První pacient ukončil léčbu před 4 lety a je stále bez známek recidivy nemoci. Další dva nemocní měli léčbu ukončenou před více než 2 roky a jsou stále bez známek recidivy nemoci a v plné síle. Naše zkušenosti potvrzují, že 2-chlordeoxyadenosin je velmi účinným lékem pro dospělé pacienty s agresivním multiložiskovým postižením.
Klíčová slova: Langerhansova histiocytóza, 2-chlordeoxyadenosin

Summary
Adam Z., Křivanová A.: 2-chlordeoxyadenosin therapy of recurrent multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults. Centre experience

Thirteen patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) have been treated in our department during the last 15 years. Tree of them with multifocal bone recidives were threated with 2-chlordeoxyadenosine as an initial therapy. These three patients are followed up for more then 24 months and they are without relapse of this disease. The 2-chlordeoxyadenosine is very efficient in multifocal bone form of LCH and has potential to reach long remission. Therefore in a case of aggressive multifocal disease we would prefer 2-chlordeoxyadenosine therapy as therapy of the first choice.
Key words: Langerhans cell histiocytosis, 2-chlordeoxyadenosine

Trans. Hemat. dnes, 13, 2007, No. 2, p. 63–66.

Úvod

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) je vzácné onemocnění, jeho incidence se udává 0,5/100 000 obyvatel, jiné prameny uvádějí incidenci u dětí v rozmezí 0,1 až 1,0/100 000 dětí do 15 let (9, 15).

V dospělosti je incidence této nemoci podstatně vzácnější. V dospělosti je nejčastější formou zřejmě solitární eozinofilní kostní granulom. Recidivující multifokální kostní forma, která nálezy na skeletu může vzdáleně připomínat mnohočetný myelom, je vzácnější.

Nízká frekvence výskytu této nemoci je důvodem, pro rozhodování o léčbě dospělých jsou důležitým vodítkem zkušenosti s jednotlivými nemocnými, popsané formou popisů případů ve světě (8) či v ČR (3, 4, 13, 14, 17, 20, 23, 24, 27, 28, 29, 30).

Klasický postup, tvorba léčebných doporučení na základně výsledků prospektivních randomizovaných klinických studií, není pro nízkou incidenci této nemoci bez mezinárodní spolupráce proveditelná.

Cílem našeho sdělení je popsat zkušenosti našeho pracoviště s léčbou multifokální recidivující kostní formy Langerhansovy histiocytózy u dospělých.

Popis jednotivých případů

První pacient

Pacient měl LCH diagnostikovanou v dětském věku. Jeho nemoc měla chronický průběh. V 5 letech byl zjištěn diabetes insipidus (1981) a zpomalení růstu. Příčinu těchto endokrinologických změn zjistili pediatři opozděně, až v roce 1988. V té době měl exoftalmus, diabetes insipidus, kostní defekt v oblasti levé orbity, čili klasický obraz Handovy, Schüllerovy Christianovy nemoci.

V roce 1993 byla zjištěna infiltrace kůže perianální krajiny – později histologicky ověřena LCH této kožní oblasti. Při předání z pediatrického pracoviště do péče Interní hematoonkologické kliniky Brno v roce 1996 došlo k recidivě v mandibule, což se projevilo bolestivým zduřením a rentgenovým obrazem osteolýzy. Histologicky byla potvrzena další ataka LCH. Lokální recidiva v mandibule byla řešena radioterapií a na ni navázala léčba vinblastinem 10 mg i.v. v týdenních intervalech.

Další progrese postižení skeletu byla zjištěna v roce 1998, na scintigrafii skeletu i rentgenovém snímku bylo nové ložisko v os parietale a pouze na scintigrafii ložisko v pravém akromiu. Následovala chemoterapie etopo-

proLékaře.cz | 9.11.2026

sid + dexametazon a lokální ozáření kalvy cíleně na kostní ložiska.

V září 2001 se stav pacienta výrazně zhoršil, prvním signálem progrese bylo zduření nad levým okem se zřetelným ložiskem na kalvě, které bylo opět léčeno lokální radioterapií a pulsy dexametazonu.

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

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

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

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

Neurologický stav nemocného se postupě zhoršuje, takže dále již připadá v úvahu pouze symptomatická léčba, trvá diploopie, porucha slovní exprese, porucha svěračů, vyžadujících permanentní katétr, motorická slabost znemožnující chůzi. Schopnost komunikovat počítačem však zůstává zachována.

Poslední laboratorní hodnoty v únoru 2006: Krevní obraz v normě, základní biochemie (urea, kreatinin, ionty, bilirubin, všechny jaterní enzymy, LD v normě, celková bílkovina 66 g/l, albumin 42 g/l CRP 0, beta-2 mikroglobulin 1,31 mg/l. Žádná z uvedených laboratorních hodnot nekorelovala s aktivitou nemoci.

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

Druhý pacient

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

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

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

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

Třetí pacient

Stejně tak další pacient neměl v předchozím životě žádné vážné onemocnění, až 2002/2003 (24 let) bylo nalezeno osteolytické postižení femoru vlevo. V lednu 2003 byla provedena v nemocnici Na Bulovce exkochleace a zpevnění hřebem. Histologie ložiska: eozinofilní granulom. Již asi od roku 2002 si povšiml rezistencí (bulek) na hlavě. Největší byla v okcipitální krajině a zvětšovala se. Způsobovala bolest hlavy a posléze i poruchy zraku. Z chirurgicky odstraněných hmot opět histologicky vyšel eozinofilní granulom (leden 2003).

Rozsah kostního postižení: na snímku lebky osteolytické ložisko okcipitálně o průměru 2 cm. V levé lopatě kyčelní bylo ložisko 8 x 4 cm. Celotělová MIBI scintigrafie: vyšší aktivita v oblasti pánve, další ložisko v oblasti levé orbity, pokračující do os temporale.

Scinti skeletu: ložiska v kalvě, fronto-parietálně a okcipitálně, další ložisko v kosti spánkové vpravo, velké ložisko v lopatě kosti kyčelní vlevo. Dále ložiska v pravém femuru. Vyšší aktivita také v oblasti kolenního a talokrurálního kloubu vpravo.

CT kalvy a mozku: defekty v okcipitální oblasti oboustranně.

MR mozku: extraaxiální expanzivní proces oboustranně parasagitálně okcipitálně, šířící se defektem kalvy epidurálně až do oblasti zadní jámy lební, bez infiltrace dury. Suspektní další kostní ložiska frontoparietálně vpravo a parietálně vlevo.

proLékaře.cz | 9.11.2026

Vzhledem k mnohočetným kostním ložiskům, která však u tohoto nemocného měla již i mimokostní šíření, byl proveden sběr periferních kmenových buněk po předchozí stimulační chemoterapii (etoposid a cyklofosfamid). Pak následovaly 4 cykly chemoterapie – 2-chlordeoxyadenosin 5 mg/m^2 i.v. inf, 1. až 5. den v měsíčních intervalech. Léčba byla ukončena v srpnu 2003. Počet cyklů 2-chlordeoxyadenosinu byl snížen vzhledem k úvodní agresivní stimulační chemoterapii etoposid a cyklofosfamid, který vedl k rychlému ústupu a vymizení na kalvě hmatatelné mimokostní expanze.

Na kontrolním MR provedením koncem roku 2005 je popsáno zmenšování původní osteolýzy a absence jakékoliv měkkotkáňová expanze LCH. MR i FDG-PET odpovídají kompletní remisi nemoci.

Domníváme se, že i u tohoto pacienta je nemoc v remisi a že agresivní léčba 2-chlordeoxyadenosinem navodila dlouhodobou kompletní remisi. Pacient má v zásobě periferní kmenové buňky pro případ recidivy.

Diskuse

2-chlordeoxyadenosin 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-chlordeoxyadenosinu kandidáta na lék prvé 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-chlordeoxyadenosin navodil dlouhodobou kompletní remisi. V jednom případě, u dítěte s postižením hypotalamu, se po léčbě obnovila sekrece antidiuretického hormonu. Byl účinný dokonce v případě familiární hemofagocytující lymfohistiocytózy, což je jinak velmi špatně léčitelné onemocnění. Standardní dávka je 0,7 mg/kg/léčebný cyklus, rozdělená do 5 až 7 dnů. Lék se podává v kontinuálních infuzích, nebo formou dvouhodinových infuzí po dobu 5 dnů. Zda je mezi oběma způsoby aplikace rozdíl v účinnosti, není jasné (2, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 16, 18, 19, 21, 22, 25, 26).

Naše pracoviště sleduje celkem 12 osob s LCH, z toho pouze u 4 nemocných jejich choroba recidivovala a vyžadovala intenzivní systematickou terapii. 2- chlordexyadenosin jsme podali pouze u tří nemocných.

První pacient: U něj jsme však tuto léčbu použili relativně pozdě, v době nástupu neurologických příznaků po poměrně bohaté předchozí léčbě. Efekt 2-chlordeoxyadenosinu se u tohoto pacienta dostavil velmi rychle, jaterní enzymy se po prvním cyklu dostaly do fyziologických hodnot a konečně při léčbě 2-chlordeoxyadenosinem vymizela infiltrace kůže análního oblasti (rok 2002). V průběhu dalších kontrol v letech 2002–2006 nebyla nalezena nová kostní ložiska ani recidiva infiltrace kůže kolem konečníku (5). Případ 1. byl poučný i v dalších směrech. Ověřili jsme si, že vznik měkkotkáňového infiltrátu v oblasti oka může také u dospělého signalizovat hrozící poškození CNS. Dále zpětnou analýzou léčebných účinků jsme zjistili, že 2-chlordeoxyadenosin byl u tohoto muže účinnější než léčba vinka alkaloidy a než léčba etoposidem v kombinaci s glukokortikoidy. Nicméně, bohužel, tento pacient dostal 2-chlordeoxyadenosin relativně pozdě, v době nástupu neurodegenerativního poškození CNS, které nelze zatím žádnou známou léčbou ovlivnit.

Vlivem této první zkušenosti jsme v roce 2003 u dalších dvou mladých mužů s mnohočetnou recidivou nemoci v kostech použili 2-chlordeoxyadenosin jako primoléčbu s vynikajícím efektem. Oba pacienti jsou v kompletní remisi více než 2 roky od ukončení léčby. U mladého muže (pacient č. 3) jsme pro jistotu ještě provedli sběr kmenových krvetvorných buněk po stimulačním režimu obsahujícím etoposid. Jeho choroba s expanzí nádorových hmot z okcipitální kosti do CNS se nám jevila velmi agresivní a měli jsme obavy z dalšího průběhu.

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 redukovaném 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 (1, 11, 12). V literatuře jsou však pouze jednotlivé popisy případů a otázka, zda je účinnější při progresivní chorobě vysokodávkovaná chemoterapie, nebo léčba 2-chlordeoxyadenosinem, není řešena žádnou prospektivní studií.

Závěr

Dle našich zkušeností na uvedeném limitovaném počtu nemocných se domníváme se, že pokud dochází k recidivě Langerhansovy histiocytózy u dospělých, je vhodné zvážit léčbu 2-chlordeoxyadenosinem. Optimální přístup pro získání zkušeností na dostatečně velkém počtu pacientů je testovat léčebné postupy v rámci multicentrických klinických studií.

Literatura

1. **Akkari V, Donadieu J, Piguet C, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe Langerhans cell histiocytosis and hematological dysfunction: experience of the French Langerhans Cell Study Group. Bone Marrow Transplant 2003; 31(12): 1097–103.
2. **Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al.** Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside com-

proLékaře.cz | 9.11.2026

bined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. Eur J Cancer 2005; 41(17): 2682–2689.
3. **Bittenglova R, Pešek M, Mukenšnabl P, et al.** Granulomatóza z Langerhansových buněk. Stud pneumol phtiseol 2002; 62(5): 196–202.
4. **Bunanska E, Stančokova T, Dluholucky S.** Histiocytóza z Langerhansových buněk. Čes-slov Pediat 1998; 53(1): 18–19.
5. **Dallafior S, Pugin P, Cerny T, et al.** Successful treatment of a case of cutaneous Langerhans cell granulomatosis with 2-chlorodeoxyadenosine and thalidomide. Hautarzt 1995; 46(8): 553–60.
6. **Ferreli C, Aste N, Pinna LA, et al.** Langerhans cell histiocytosis in an adult. J Eur Acad Dermatol Venereol 1997; 9: 253–255.
7. **Goh NS, McDonald CE, MacGregor DP, et al.** Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. Respirology 2003; 8(1): 91–4.
8. **Gotz G, Fichter J.** Langerhans'-cell histiocytosis in 58 adults. Eur J Med Res 2004; 9(11): 510–4.
9. **Henter JI, Tondini C, Pritchard J.** Histiocyte disorders. Crit Rev Oncol Hematol 2004; 50 (2): 157–74.
10. **Choi SW, Bangaru BS, Wu CD, et al.** Gastrointestinal involvement in disseminated Langerhans cell histiocytosis (LCH) with durable complete response to 2-chlorodeoxyadenosine and high-dose cytarabine. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25(6): 503–6.
11. **Malpas JS.** Langerhans cell histiocytosis in adults. Hematol Oncol Clin North Amer 1998; 12: 259–268.
12. **McClain KL.** Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(14): 2435–41.
13. **Mottl H, Koutecký J, Ganevová M.** Strategie léčby histiocytózy z Langerhansových buněk u dětí. Čes-slov Pediat 1994; 49 (2): 81.
14. **Mottl H, Mracek J, Kabelka Z, et al.** Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí. Čs Pediat 1992; 47(9): 530–533.
15. **Nicholson SH, Egeler M, Nesbit ME.** The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Amer 1998; 12: 379–348.
16. **Ottaviano F, Finlay JL.** Diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis: a case report of reversibility with 2-chlorodeoxyadenosine. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25(7): 575–7.
17. **Pacovská V, Bortlová A, Homolka J, et al.** Granulomatóza z Langerhansových buněk. Trendy Med 2002; 4(4): 59–61.
18. **Pardanani A, Phyliky R, Chin-Yang li, et al.** 2-chlordeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. Mayo Clin Proc 2003; 78: 301–306.
19. **Rodriguez-Galindo C, Kelly P, Jeng M, et al.** Treatment of children with Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. Am J Hematol 2002; 69(3): 179–84.
20. **Rožánek P, Molnar V, Rešl M.** Tři případy plicní granulomatózy z Langerhansových buněk. Lék zpr lék Fak Univ Karlovy Hr Kralové 1998; 43 (5/6): 127–132.
21. **Saven A, Burian C.** Cladribine activity in Langerhans cell histiocytosis. Blood 1999; 93: 4125–4130.
22. **Saven A, Kenneth A, Foon A.** 2-Chlorodeoxyadenosine induced complete remissions in Langerhans cell histiocytosis. Ann Intern Med. 1994; 121: 430–433.
23. **Skácel Z, Marel M, Vraštilová P, et al.** Histiocytóza z Langerhansových buněk. Přehled literatury a vlastní pozorování. Stud pneumol phtiseol 2000; 60 (4): 150–156.
24. **Smilek P, Krejčová B, Čada K, et al.** Histiocytóza z Langerhansových buněk, případ postižení spánkové kosti. Otorinolaryng Foniat 1994; 43(4) 263–265.
25. **Stine KC, Saylors RL, Saccente S, et al.** Efficacy of continuous infusion 2-CDA (cladribine) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2004; 43(1): 81–4.
26. **Stine KC, Saylors RL, Williams LL, et al.** 2-Chlordeoxyadenosine for the treatment of refractory or recurent Langerhans cell histiocytosis in pediatric patients. Medical Pediatric Oncol 1997; 29: 288–292.
27. **ŠčudlaV, Roček J, Dušek B, et al.** Multifokální eozinofilní granulom v dospělosti. Vnitřní Lék 2003; 33(12): 1078–1086.
28. **Šímová B, Mališ J, Neuwirt J.** Klinické projevy histiocytózy z Langerhansových buněk. Zdrav Nov ČR Lék Listy 2003; 52(49): 18.
29. **Toušovská K, Slavík Z.** Histiocytóza z Langerhansových buněk v dětském věku. Lék Zprav lék Fak Univ Karlovy Hr Králové 1997; 42(5/6): 127–132.
30. **Večer J, Charvát J, Kubátová H, et al.** Sekundární hemofagocytující syndrom při systémovém onemocnění. Čas Lék čes 2000; 139(12): 379–381.

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematoonkologická klinika FN Brno
Jihlavská 20
637 00 Brno
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Došlo do redakce: 17. 3. 2006
Přijato: 1. 3. 2007